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

РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2023 | Том 17 | № 10

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET

НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

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

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

медицинский совет

2023 | Том 17 | №10

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Неврология. ревматология

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, Наталия 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 научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Воспроизведение материалов допускается в соответствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»
Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная, д. 29, стр. 4.
Дата выхода в свет 30 июня 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:

eLIBRARY.RU · Google · Dimensions · СОЦИОНЕТ · DOAJ · Russian Science Citation Index · Scopus

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	«Поликлиника» *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	31.05.2023
№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. Явелов Игорь Семенович*	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

medical council
meditsinskiy sovet
2023 | Vol. 17 | No. 10
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Neurology.
Rheumatology

Founder and publisher:
REMEDIUM 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.ФС77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.
Russian Post Catalog – subscription index П5802

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

Printing house PK "Fontegrafika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on June 30, 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:
НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА eLIBRARY.RU · Google · Dimensions · СОЦИОНЕТ · DOAJ · Russian Science Citation Index · Scopus

List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	28.02.2023
No.2	Dermatology / Cosmetology *Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova*	28.02.2023
No.3	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	31.03.2023
No.4	Pulmonology *Issue chief editor Sergey N. Avdeyev*	31.03.2023
No.5	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	31.03.2023
No.6	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	31.03.2023
No.7	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin*	30.04.2023
No.8	Gastroenterology *Issue chief editor Igor V. Maev*	30.04.2023
No.9	Endocrinology *Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova*	31.05.2023
No.10	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.06.2023
No.11	Oncology/Oncohematology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2023
No.12	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	30.06.2023
No.13	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	31.07.2023
No.14	Dermatology / Cosmetology *Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova*	31.08.2023
No.15	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	30.09.2023
No.16	Cardiology *Issue chief editor Igor S. Yavelov*	30.09.2023
No.17	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	31.10.2023
No.18	Gastroenterology *Issue chief editor Oleg N. Minushkin*	31.10.2023
No.19	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev*	31.10.2023
No.20	Pulmonology *Issue chief editor Sergey N. Avdeyev*	31.10.2023
No.21	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	31.10.2023
No.22	Oncology/Oncohematology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2023
No.23	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.12.2023

медицинский совет
2023 | Том 17 | №10
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

Главный редактор журнала:

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

Главный редактор номера:

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

Редакционный совет:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Гнусаев 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 Сания (Sania Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреба (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*)

Мизерницкий 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*)

Свистушкин 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*)

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*)

medical council
meditsinskiy sovet
2023 | Vol. 17 | No. 10
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Editor in Chief of the Journal:

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

Editor in Chief of the Issue:

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

Editorial Review Board:

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

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

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

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

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

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

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

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

A.A. Vizel, 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 Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

A.A. Erovichenkov, 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) (*Dermatovenerology*)

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, Dermatovenerology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhevskiy 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*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-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 Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

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*)

медицинский совет
2023 | Том 17 | №10
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

16+

Содержание

Новости. Открытия и события

Алла Сергеевна Аведисова: «Чем раньше начато лечение депрессии, тем меньше риск нежелательных последствий и эффективнее фармакотерапия» (интервью) 9

Александр Лила: «У врача всегда есть возможность выбрать оптимальный генно-инженерный биологический препарат для лечения пациента с ревматоидным артритом» (интервью) 15

Цереброваскулярные заболевания

Кулеш А.А., Белопасова А.В., Демин Д.А., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Виноградов О.И.
Криптогенный инсульт. Часть 4: антифосфолипидный синдром и рак 21

Костенко Е.В., Кашежев А.Г., Нахрапов Д.И., Погонченкова И.В.
Возможности нейровизуализационных и нейрофизиологических методов исследования для объективизации реабилитационного потенциала у пациентов, перенесших ишемический инсульт (аналитический обзор литературы) 32

Шишкова В.Н., Приходько В.А., Оковитый С.В.
Выбор современного нейропротекторного препарата как базовая стратегия в терапии хронических цереброваскулярных заболеваний 41

Когнитивные расстройства

Парфенов В.А., Старчина Ю.А., Гринюк В.В.
Ведение пациентов с умеренными когнитивными нарушениями: возможности применения оксида азота 50

Терапия боли

Исайкин А.И., Мухаметзянова А.Х., Ахмеджанова Л.Т., Романова А.С.
Лечение острой и хронической шейной скелетно-мышечной боли 55

Девликамова Ф.И., Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х.
Коморбидность при боли в спине 65

Головная боль и головокружение

Антоненко Л.М.
Острое вестибулярное головокружение: современные методы диагностики и лечения 73

Головачева В.А.
Междисциплинарное лечение, включающее когнитивно-поведенческую терапию и майндфулнесс, при хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли 80

Нервно-психические расстройства

Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Левин О.С.
Тревожные расстройства в клинической практике: от механизмов развития к дифференцированной терапии 89

Пизова Н.В., Пизов А.В.
Бессонница и тревога у пожилых 98

Заболевания периферической нервной системы

Ахмеджанова Л.Т., Мандра Е.В., Янакаева Т.А., Солоха О.А.
Трудный пациент с полиневропатией: хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, ассоциированная с сахарным диабетом 1-го типа 106

Ревматология

Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Долгов Н.В., Бахвалова Д.Ю.
Реалии современной уратснижающей терапии при подагре 116

Лапшина С.А., Гараева А.Р., Габдуллина З.Н., Сухорукова Е.В., Абдулганиева Д.И.
Возможность сохранения ремиссии после отмены нетакимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом 128

Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Постникова П.О., Глухова С.И.
Предикторы повторных и впервые произошедших низкоэнергетических переломов у больных ревматоидным артритом 136

Практика

Путилина М.В.
Молодой пациент на приеме у невролога: особенности диагностики и терапии 146

Игнатьева О.И., Павелкина В.Ф., Игнатьев В.Н., Еровиченков А.А.
Общеинфекционные и неврологические проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19 154

Толмачева В.А., Романов Д.В.
Блефароспазм: анализ типичной врачебной практики и эффективность терапии 163

Шишкова В.Н., Шишков В.А., Устарбекова Д.Б., Машковцева Е.В., Нарциссов Я.Р.
Опыт эффективной коррекции основных проявлений постковидного синдрома 168

medical council meditsinskiy sovet 2023 | Vol. 17 | No. 10
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

16+

Content

Content

News, discoveries and events

Alla S. Avedisova: "The earlier the treatment of depression is started, the lower the risk of adverse effects and the more effective pharmacotherapy" (interview) 9

Alexander Lila: "The doctor always has an option to choose the optimal genetically engineered biological drug to treat a patient with rheumatoid arthritis" (interview) 15

Cerebrovascular diseases

Kulesh A.A., Belopasova A.V., Demin D.A., Mekhryakov S.A., Syromyatnikova L.I., Vinogradov O.I.
Cryptogenic stroke. Part 4: Antiphospholipid syndrome and cancer 21

Kostenko E.V., Kashezhev A.G., Nakhrapov D.I., Pogonchenkova I.V.
Possibilities neuroimaging and neurophysiological research methods to objectify rehabilitation potential in patients with ischemic stroke (analytical review of the literature) 32

Shishkova V.N., Prikhodko V.A., Okovityi S.V.
The choice of a modern neuroprotective drug as a basic strategy in the treatment of chronic cerebrovascular diseases 41

Cognitive Disorders

Parfenov V.A., StarchinaYu.A., Grinyuk V.V.
Management of patients with mild cognitive impairment: the possibility of using nitric oxide 50

Pain therapy

Isaikin A.I., Mukhametzyanova A.Kh., Akhmedzhanova L.T., Romanova A.S.
Treatment of acute and chronic cervical musculoskeletal pain 55

Devlikamova FI., Maksimov Yu.N., Khaibullina D.Kh.
Comorbidity in back pain 65

Headache and dizziness

Antonenko L.M.
Acute vestibular vertigo: modern methods for diagnosis and treatment 73

Golovacheva V.A.
Interdisciplinary treatment including cognitive behavioral therapy and mindfulness for chronic migraine and drug-induced headache 80

Neuropsychiatric disorders

Vasenina E.E., Gankina O.A., Levin O.S.
Anxiety disorders in clinical practice: from development mechanisms to differentiated therapy 89

Pizova N.V., Pizov A.V.
Insomnia and anxiety in older adults 98

Peripheral nervous system diseases

Akhmedzhanova L.T., Mandra E.V., Yanakaeva T.A., Solokha O.A.
Difficult patient with polyneuropathy: CIDP associated with type 1 diabetes mellitus 106

Rheumatology

Krasivina I.G., Dolgova L.N., Dolgov N.V., Bakhvalova D.Yu.
Realities of modern urate-reducing therapy for gout ... 116

Lapshina S.A., Garaeva A.R., Gabdullia Z.N., Sukhorukova E.V., Abdulganieva D.I.
Potential for sustaining remission in ankylosing spondylitis patients upon netakimab discontinuation .. 128

Kovalenko P.S., Dydykina I.S., Postnikova P.O., Glukhova S.I.
Predictors of repeated and first-time low-energy fractures in patients with rheumatoid arthritis 136

Practice

Putilina M.V.
A young patient at a neurologist's appointment. Features of diagnostics and therapy 146

Ignatieva O.I., Pavelkina V.F., Ignatiev V.N., Erovichenkov A.A.
General infectious and neurological manifestations of new coronavirus infection COVID-19 154

Tolmacheva V.A., Romanov D.V.
Blepharospasm: an analysis of typical medical practice and the effectiveness of therapy 163

Shishkova V.N., Shishkov V.A., Ustarbekova D.B., Mashkovtseva E.V., Nartsissov Y.R.
Experience of effective correction of the main manifestations of postcovid syndrome 168

BY-NC-ND

Интервью / Interview

Алла Сергеевна Аведисова: «Чем раньше начато лечение депрессии, тем меньше риск нежелательных последствий и эффективнее фармакотерапия»

Интервью с главным научным сотрудником Отдела пограничной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, главным научным сотрудником ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения Москвы», заслуженным врачом России, доктором медицинских наук, профессором Аллой Сергеевной Аведисовой.

Alla S. Avedisova: “The earlier the treatment of depression is started, the lower the risk of adverse effects and the more effective pharmacotherapy”

Interview with Alla S. Avedisova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Borderline Psychiatry, Federal State Budgetary Institution V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health Russian Federation, State Budgetary Healthcare Institution Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center of Moscow Department of Healthcare, Honoured Doctor of Russia.

– Уважаемая Алла Сергеевна, по оценке ВОЗ, порядка 280 млн человек в мире (3,8% населения) страдают депрессией[1] – одной из наиболее серьезных проблем современного общества. В какой степени стресс, вызванный политическими, экономическими и социальными кризисами, влияет на рост случаев депрессивных расстройств?

– По современным представлениям, причинно-следственная связь между стрессом и депрессией является «двунаправленной»: стресс может быть причиной депрессии и депрессия может стать причиной стресса. То, как депрессия приводит к стрессу, довольно понятно. Люди с депрессией стремятся к изоляции, ограничению деятельности (учеба, работа, увлечения). Такая изоляция сопровождается недовольством собой, идеями самообвинения, самостигматизацией, что повышает уровень стресса. Однако есть убедительные доказательства того, что верно и обратное. Факты свидетельствуют о том, что хронический стресс повышает уровень заболеваемости депрессией. Есть предположения, что социальные нежелательные кризисные события (Вы их перечислили), нарушающие привычную деятельность человека, вызывают стресс, который и повышает частоту возникновения депрессии. Но мы не полностью представляем характер причинно-следственной связи между этими событиями. Острый травматический или хронический стресс может произойти в начале жизни, вызывая долговременные эпигенетические феномены (например, метилирование ДНК, модификации гистонов и др.). В настоящее время они активно обсуждаются как своеобразные промежуточные механизмы, с помощью которых во взрослом возрасте моделируются системы стресс-реагирования и стресс-уязвимости организма. Реакция на острый

Алла Сергеевна Аведисова

[1] https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression.

стресс – это активация оси гипофизарно-адреналовой системы и повышение уровня циркулирующих глюкокортикоидов, которые предназначены для обеспечения максимальной физиологической поддержки в острой фазе ответа «бей или беги». При этом повторное воздействие стресса и устойчивое повышение уровня глюкокортикоидов оказывает пагубное воздействие на многие системы органов, включая головной мозг, способствуя тем самым возникновению депрессии.

– Три года назад наша страна столкнулась с таким глобальным вызовом, как пандемия COVID-19. Как это отразилось на психическом здоровье россиян? Насколько увеличилось количество пациентов, страдающих депрессией?

– Это очень хороший вопрос, т. к. ситуация с пандемией COVID-19, как бы неэтично это ни звучало, может рассматриваться как естественная модель для длительного последующего изучения влияния различных факторов (инфекционных, социальных, экономических, стрессовых и др.) на здоровье человека. Ведь, согласно научному обзору, опубликованному ВОЗ в 2022 г., от пандемии коронавируса в общей сложности умерли почти 15 млн человек в мире, что почти в три раза превышает данные существовавшей до сих пор официальной статистики. В первый год пандемии COVID-19 глобальная распространенность тревоги и депрессии увеличилась на 25%. Одним из основных объяснений этого увеличения является беспрецедентный стресс, вызванный социальной изоляцией в результате пандемии. Одиночество, страх заражения, болезни и смерть близких людей, горе после тяжелой утраты и финансовые проблемы были названы стрессорами, ведущими к тревоге и депрессии.

Данные свидетельствуют о том, что люди с ранее существовавшими психическими расстройствами, по-видимому, не являлись более уязвимыми для заражения COVID-19. Тем не менее когда они заражались, то чаще подвергались госпитализации. У таких пациентов чаще отмечались тяжелое течение заболевания и случаи смерти по сравнению с людьми без психических расстройств. Особому риску были подвержены люди с более тяжелыми психическими расстройствами, такими как психозы, и молодые люди с любыми психическими расстройствами.

Обеспокоенность по поводу потенциального ухудшения состояния психического здоровья уже побудила 90% опрошенных стран включить психическое здоровье и психосоциальную поддержку в свои долгосрочные планы реагирования на COVID-19.

– Кто пострадал в большей степени: мужчины или женщины, молодежь или пожилые люди?

– Больше всего пострадали женщины и, как это ни удивительно на первый взгляд, молодые люди. Да, молодые люди, для которых коммуникация, двигательная активность является приоритетом в этом возрасте – у них, кроме депрессии и тревоги, вырос уровень суицидальности и несуицидального самоповреждающего поведения. Так, согласно отчету Института психического здоровья США, уровень депрессии среди представителей поколения Z вырос примерно на 4 или 5% за период пандемии. Что касается пожилых людей, и так ограниченных в передвижении и общении, то они были более терпеливы к таким вызовам.

– Вошли ли в группу риска медицинские работники?

– Конечно. Более того, их состояние специально изучалось как во всем мире, так и в нашей стране. Популяционное исследование психического здоровья медицинских работников России с оценкой факторов дистресса, ассоциированного с пандемией COVID-19, было проведено М.Ю. Сорокиным (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева») и др. Оно показало, что наиболее неблагоприятный дистрессовый тип реакции на пандемию характерен для подгрупп молодых специалистов, с меньшим медицинским стажем, преимущественно врачей, а также для лиц, не имеющих социальной поддержки в семье. Наиболее существенным при этом являлся также фактор трудовой нагрузки медработников с высокой частотой контакта с пациентами, страдающими COVID-19. При этом выявленная доля подверженных дистрессу российских респондентов оказалась равной 23,6%.

– Что лежало в основе депрессии – страхи перед неизвестным массовым заболеванием или меры, принимаемые по борьбе с ним (самоизоляция, локдаун, закрытие школ и т. д.)?

– Исследования, посвященные анализу факторов, возможно влияющих на возникновение депрессии в условиях коронавирусной пандемии, показали, что уникальную ситуацию этого кризиса можно определить как комбинацию нескольких подугроз, которые вместе создают суперугрозу COVID-19, включающую осознание собственной невечности (естественное напоминание о смерти), изоляцию и непереносимость неопределенности (неизвестности). Последняя предполагает слабую проблемную ориентацию, установку на неприятность и когнитивное избегание. Интересно, что беспокойство по поводу соматических проблем из-за COVID-19 оказалось меньше, чем связанное с социальными и психологическими ситуациями при пандемии.

– Увеличилось ли количество обращений к врачам по поводу депрессии в последнее время?

– На обращаемость к специалисту-психотерапевту/психиатру влияет слишком много факторов, а в последнее время их становится все больше. Так, к сожалению, на завершающей стадии находится проект закона о передаче сотрудникам российских внутренних дел информации о лицах, страдающих психическими заболеваниями, т. е. психиатров обязывают сообщать в полицию о своих пациентах. Кроме того, на федеральном уровне был принят приоритетный проект «Электронное здравоохранение», предполагающий полный переход врачей на электронный документооборот с доступом к нему не только медицинских работников любых специальностей, но и пациентов. Каким образом и в каком объеме будут подключены к нему психиатры и психотерапевты, пока не ясно, но есть серьезные опасения по этому поводу. Раскрытие медицинской (психиатрической) информации как для других врачей, так и для орга-

нов внутренних дел может в результате обернуться вполне ожидаемыми результатами – сокращением обращаемости за необходимой психиатрической помощью. Также важно отметить снижение числа обращений пациентов с депрессивными расстройствами в государственные клиники, в которых сегодня наблюдается сокращение количества специалистов, и повышение обращаемости пациентов в частные клиники.

Что касается заданного Вами вопроса, то для ответа на него необходимо проведение специального исследования, которое позволило бы сравнить в динамике обращаемость в различные психиатрические и психотерапевтические учреждения. Но есть косвенные данные. Так, подсчеты DSM Group, анализирующей фармацевтический рынок, показали, что продажи антидепрессантов в первом полугодии 2022 г. выросли на 81,3% в деньгах и на 51,7% в упаковках по сравнению с тем же периодом 2021 г.

– Среди населения бытует мнение, что депрессию лечить необязательно, она может пройти сама. Насколько это опасно? Каковы последствия запущенной депрессии?

– Многие заболевания, не только психиатрические, но и соматические, через некоторое время проходят самостоятельно, если не переходят в стадию уже необратимых тяжелых последствий. Например, повышение артериального давления или стенокардия могут быть как кратковременными, быстропроходящими, так и стать предшественниками инфаркта миокарда или инсульта. При этом распознать на начальных стадиях дальнейшее течение заболевания практически невозможно. Так и депрессия – она может продолжаться несколько недель, а может и несколько лет. Болезнь может завершиться полным выздоровлением, а может привести к резкому снижению работоспособности, появлению других психических расстройств и соматических заболеваний, суицидальных намерений и т. д. Общий принцип медицины – начинать лечение заболевания как можно раньше – действует и при терапии депрессивных расстройств. Надо помнить, что при раннем лечении депрессии врач не только предупреждает развитие нежелательных последствий заболевания, но и применяет лекарственные препараты в те сроки, когда они наиболее эффективно действуют на патогенетические звенья состояния.

– По каким симптомам можно заподозрить депрессию?

– Об этом написано много статей и книг, а интернет просто пестрит этими симптомами. Мне остается только сказать – не бойтесь обращаться к психотерапевту или психиатру по поводу своего плохого настроения, пессимистических повторяющихся мыслей, тревоги, нарушений сна и аппетита, апатии и астении. Обсудите со специалистом свои проблемы, и они станут для вас яснее. И знайте: решение о начале терапии, а также выбор метода лечения (психотерапия, психофармакотерапия) – за вами.

– В каких случаях стресс приводит к тревожным расстройствам, а когда к депрессивным? В чем отличие подходов к лечению?

– На этот вопрос трудно ответить. Почему в ответ на различные стрессы некоторые люди идут к холодильнику, а у других – запах пищи вызывает отвращение? Здесь большее значение имеет предрасположенность человека, в т. ч. биологическая. Но чаще всего в ответ на стресс у человека возникает тревожно-депрессивное расстройство, при котором симптомы депрессии и тревоги тесно связаны, а лучшим выбором терапии будут являться препараты, которые сочетают антидепрессивное и анксиолитическое действие.

– Каковы современные подходы к лечению депрессии? Что они включают? Какая роль отводится фармакотерапии?

– Современные подходы к терапии депрессии подразумевают одновременное назначение фармако- и психотерапии. Однако есть существенная разница в длительности их проведения для достижения эффективного результата. Так, если психотерапия обычно продолжается несколько месяцев, то антидепрессанты начинают действовать уже через 2–3 нед. их использования.

В последние годы роль фармакотерапии повышается в связи с появлением новых данных о патогенезе депрессии, концептуализирующих ее как расстройство нейронных сетей (включающее изменения в различных областях головного мозга), которое эффективно лечится антидепрессантами, улучшающими синаптическую пластичность и действующими как модуляторы моноаминов (например, серотонина, норадреналина и дофамина).

– Появились ли в последнее время новые препараты, зарубежные и отечественные, для лечения депрессии?

– Я могу дать информацию только о трех препаратах/веществах, которые в настоящее время исследуются для терапии депрессии. В США впервые за 30 с лишним лет одобрили использование нового лекарства от депрессии эскетамин, который назван «самым важным открытием за последние 50 лет» в лечении психических расстройств. Его будут выпускать в форме назального спрея и продавать под товарной маркой Spravato. Препарат увеличивает количество синаптических связей в медиальной префронтальной коре головного мозга, тем самым улучшая нейрональную пластичность. Лекарство можно будет получить только у сертифицированных врачей или во время стационарного лечения в больнице. Эскетамин будут прописывать вместе с другими антидепрессантами.

В 2018–2019 гг. FDA министерства здравоохранения США присвоило псилоцибину статус прорывной терапии для лечения депрессии у людей и сняло запрет на проведение его исследований при психических расстройствах. Присвоение статуса прорывной терапии псилоцибину может означать одобрение FDA в 2023–2024 гг. легального использования вещества для лечения психических расстройств. Изданный в 2021 г. обзор исследований этого вещества показал, что его применение связано со снижением интенсивности симптомов депрессии. В России псилоцибин внесен в Список I наркотических средств, оборот которых запрещен в соответствии с законодательством РФ и международными договорами РФ.

В последнее время появляются все новые доказательства того, что в патогенезе депрессии важную роль играют процессы дисрегуляции иммунной системы и системное

воспаление. Метаанализы постоянно демонстрируют связь между депрессией и воспалением, в т. ч. при отсутствии системных воспалительных заболеваний. Предположительным объяснением этого является «цитокиновая гипотеза», согласно которой депрессия рассматривается как результат связанного со стрессом увеличения продукции провоспалительных цитокинов, что в конечном итоге приводит к меньшей доступности серотонина и чрезмерной активации гипоталамической, гипофизарной и надпочечниковой систем. Препарат миноциклин, широко используемый антибиотик с противовоспалительными свойствами, дает улучшение депрессивных симптомов у пациентов с устойчивой к лечению депрессией с периферическим воспалением низкой степени. Но это все касается зарубежных инноваций. К сожалению, российские разработки новых антидепрессантов мне неизвестны.

– Какая группа препаратов для лечения депрессии применяется сегодня?

– В настоящее время применяются эффективные и хорошо зарекомендовавшие себя препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), такие как флувоксамин, пароксетин, эсциталопрам и др., а также из группы селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина (СИОЗНиС), такие как венлафаксин и др.

– На российском рынке представлен оригинальный венлафаксин – Велаксин в капсулах пролонгированного действия. В чем проявляется его уникальность?

– Действующее вещество этого препарата (венлафаксин) хорошо известно российскому врачу как современный антидепрессант с широким профилем применения при различных типах депрессий благодаря дозозависимому действию на три основные типа нейромедиаторов: серотонин, норадреналин и дофамин. Что касается формы выпуска препарата, то она предполагает пролонгированный характер действия с возможностью назначения один раз в день (как правило, в вечернее время), что сопровождается лучшей переносимостью, меньшим числом побочных эффектов на пике концентрации в крови и меньшим риском развития синдрома отмены при случайном пропуске приема. Кроме того, такой благоприятный для пациента режим назначения препарата – один раз в день – обеспечивает их бóльшую приверженность к проводимой терапии.

– Как бы Вы оценили антидепрессивное действие препарата Спитомин? В каких ситуациях его назначают?

– Спитомин (буспирон) – не антидепрессант, а небензодиазепиновый анксиолитик оригинального, модулирующего механизма действия, являющийся парциальным агонистом серотониновых 5-НТ1А-рецепторов и антагонистом дофаминовых D2-ауторецепторов. Основным показанием к применению препарата является генерализованное тревожное расстройство, однако он может с успехом применяться при тревожно-депрессивных состояниях благодаря способности усиливать антидепрессивный эффект СИОЗС и снижать их побочные эффекты, а также анксиолитическому эффекту, сравнимому с бензодиазепинами. Данный препарат лишен аддиктивного потенциала и может быть полезен пациентам с риском возникновения зависимости.

– В каких случаях при реактивной депрессии применяют препарат Грандаксин. В чем особенность его действия?

– Тофизопам (Грандаксин) – атипичный бензодиазепиновый анксиолитик. В отличие от других бензодиазепинов тофизопам не обладает седативным, снотворным, миорелаксирующим и противосудорожным действием. Препарат начинает действовать в течение часа после приема и не оказывает неблагоприятного действия на память, психомоторную и когнитивную функцию, но обладает умеренной стимулирующей активностью. Если реактивная депрессия требует проведения фармакотерапии, то тофизопам будет полезен как препарат дополнительной терапии к антидепрессантам для повышения противотревожного эффекта последних.

При длительном применении тофизопам не вызывает развитие физической или психической зависимости.

Беседовала Ирина Широкова

BY-NC-ND

Александр Лила: «У врача всегда есть возможность выбрать оптимальный генно-инженерный биологический препарат для лечения пациента с ревматоидным артритом»

Интервью с директором ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», заведующим кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом РАН Александром Михайловичем Лила.

Alexander Lila: “The doctor always has an option to choose the optimal genetically engineered biological drug to treat a patient with rheumatoid arthritis”

Interview with Alexander M. Lila, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of Federal State Budgetary Scientific Institution V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Head of Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences.

– Уважаемый Александр Михайлович, Вы прошли большой профессиональный путь и уже несколько лет возглавляете НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. Что вдохновило Вас посвятить себя ревматологии?

– В следующем году будет 40 лет, как я окончил Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова (ВМедА). Затем в течение 5 лет работал в военном госпитале, в терапевтическом отделении, потом поступил в адъюнктуру ВМедА на кафедру гематологии и клинической иммунологии. Мой шеф и учитель, академик Вадим Иванович Мазуров, будучи тогда начальником кафедры, предложил научную тему, связанную с изучением клинико-иммунологических особенностей течения реактивного и ревматоидного артритов. Это было очень интересное и перспективное направление, тем более что в тот период начали появляться публикации о цитокиновой регуляции (интерлейкины, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и др.). Поскольку кафедра традиционно занималась вопросами гематологии, мне предложили сосредоточить усилия на исследовании костно-мозгового кроветворения у пациентов с ревматическими заболеваниями, а в последующем – с сочетанием ревматических и онкогематологических заболеваний.

Александр Михайлович Лила

– Сложно ли совмещать административную и лечебную работу?

– В постановке диагноза, в лечении пациентов, организации работы научных и клинических подразделений заложены одни и те же принципы. Во-первых, это скрупулезное отношение к тому, что ты делаешь. Во-вторых, необходимо прислушиваться к мнению сотрудников, т. к. они достаточно компетентны в своих областях. В административной работе, помимо сказанного, нужно правильно выбирать индикаторы и устанавливать конкретные сроки выполнения поставленных задач, а также интегрировать все службы, которые участвуют в их решении.

– С какими основными барьерами сегодня сталкивается ревматологическая служба в нашей стране?

– Главная проблема заключается в нехватке врачей-ревматологов. Во многих российских поликлиниках отсутствуют такие специалисты. Всего в России насчитывается порядка 1500 специалистов нашего профиля, тогда как, согласно руководящим документам, один врач-ревматолог

должен приходиться на 30–50 тыс. населения. Есть еще один нерешенный вопрос – отсутствие федерального регистра больных ревматологического профиля. Это важно, т. к. на основании этих данных можно было бы более точно прогнозировать объемы медицинской помощи таким пациентам, в т. ч. и высокотехнологичной, с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

– В России реализуются федеральные проекты, направленные на поддержку онкологических и кардиологических пациентов. Насколько актуально создание отдельной инициативы по поддержке пациентов с ревматоидным артритом (РА) в части лекарственного обеспечения?

– Я бы не стал говорить о какой-то отдельной инициативе. Все эти вопросы начиная с 2018 г. мы активно обсуждаем на экспертных советах Минздрава РФ с главными специалистами регионов, коллегами из Центра социальной экономики и др. Как минимум раз в три месяца, а то и чаще проходят заседания профильных комиссий Государственной думы с участием представителей Минздрава РФ, Фонда обязательного медицинского страхования, пациентских организаций, на которых совместно решаем вопросы лекарственного обеспечения больных ревматологического профиля.

– Как Вы считаете, какой вариант гармонизации наиболее уместен в идеальной картине здравоохранения: пациенты получают лечение амбулаторно или в клинике, стационарно?

– Если у пациента неясный диагноз и его не могут установить на протяжении длительного периода времени, то такой больной должен быть госпитализирован, при необходимости в федеральный центр, например в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. Стационарное лечение показано также в случае высокоактивного заболевания, при наличии осложнений, коморбидных состояний и т. д. При этом в нашем институте средняя длительность госпитализации составляет 8 койко-дней. В течение этого времени проводится полноценное обследование пациента и назначается базисная терапия. После этого больной направляется на амбулаторное лечение по месту жительства, которое может включать также применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в виде подкожных инъекций или таблетированных таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов.

– Насколько существенна доля россиян, страдающих РА?

– Как и во всем мире, этот показатель находится в пределах 0,8–1%.

– Каковы гендерные и возрастные особенности распространенности РА? На какой возраст приходится пик заболеваемости?

– В случае РА гендерные различия действительно существуют: женщины болеют чаще мужчин в соотношении 3:1. Что касается возрастных особенностей, то это заболевание может развиться в любом возрасте начиная с 9-месячного, т. н. ювенильный хронический артрит, но наиболее часто встречается в возрастной группе старше 40 лет.

– Молодеет ли РА? Как часто болезнь вмешивается в планы молодых трудоспособных и активных граждан?

– С учетом того, что заболевание может встречаться в любом возрасте, основная наша задача – как можно раньше поставить диагноз и назначить адекватное лечение, которое во многом будет способствовать предотвращению инвалидизации пациентов.

– Есть ли принципиальные открытия в диагностике и лечении РА в нашем веке?

– Да, конечно. Во-первых, это более специфичный, чем ревматоидный фактор, диагностический маркер – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, хотя около 15% пациентов могут его и не иметь. Также имеется возможность уже на ранних стадиях визуализировать поражение суставов с помощью аппаратов ультразвуковой диагностики. Ну и конечно, ГИБП, которые появились в России в 2001 г. и обеспечили прорыв в наших возможностях лечения ревматологических заболеваний.

Еще один важный аспект – в 2010 г. впервые была дана характеристика стратегии лечения до цели – treat-to-target. В ней было четко сформулировано положение о необходимости достижения ремиссии или низкой активности заболевания, а также обозначены пути достижения этой цели, что в конечном итоге привело к существенному улучшению результатов лечения таких больных.

– А в какой срок должны быть достигнуты ремиссия или низкая активность заболевания?

– В течение 3–6 мес. Иначе это повод скорректировать терапию.

– Можно ли сказать, что прогноз для пациентов с РА стал лучше в современных условиях?

– Да, это так. При этом нужно отметить, что достижение ремиссии заболевания во многом зависит от того, насколько рано был поставлен диагноз. Есть окно возможностей – 12–14 мес., когда пациенту ставят диагноз и назначают адекватную терапию. Причем золотым стандартом на первом этапе является применение метотрексата. И если пациент сохраняет хорошую приверженность к лечению, то существует очень высокая вероятность того, что в дальнейшем ему не понадобится назначение высокотехнологичных препаратов. При непереносимости метотрексата или его неэффективности пациенту назначают ГИБП, что приводит к значительному уменьшению вероятности инвалидизации и, соответственно, хирургического лечения в будущем из-за развития анкилозов.

Кстати, если раньше при оценке качества лечения и состояния пациента приходилось больше ориентироваться на мнение врача, то сегодня акцент сместился на мнение пациента. Появился даже новый термин «исходы, сообщаемые пациентами» (patient-reported outcomes, PRO), когда мы слышим оценку больного, насколько хорошо он себя чувствует и комфортна ли ему данная терапия.

– В какой степени информирование пациентов о диагнозе, лекарствах и самоконтроле помогает им понять свое состояние и принять обоснованные решения относительно лечения? В рамках регистра это возможно?

– Информированность очень важна, от этого зависит приверженность пациента к терапии. Вы можете назначить самое лучшее лечение, но если пациент не будет ему следовать, то эффекта не будет. Поэтому больной должен

быть проинформирован о своем заболевании, методах лечения, возможных побочных эффектах препаратов, образе жизни при РА. В беседе с пациентом мы акцентируем внимание на том, что лечебная физкультура, снижение массы тела, адекватная физическая нагрузка – необходимая часть его лечения.

Что касается регистра, то сейчас стартует федеральный проект «РЕРИХ», в котором как раз и будет возможность оценить эффективность лечения с точки зрения как врача, так и пациента. Кроме того, с помощью личного кабинета пациент сможет найти все, что касается его конкретного заболевания.

– Зачастую пациенты получают информацию в социальных сетях. Как Вы к этому относитесь?

– Я бы не рекомендовал заходить в социальные сети за такой очень специальной информацией, она может оказаться не только бесполезной, но и вредной. Необходимые сведения можно получить на сайте НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой или на сайте пациентской организации.

– Александр Михайлович, какие основные проблемы при лечении РА Вы могли бы выделить?

– Во-первых, это наличие коморбидных состояний. К примеру, пациенту нужно назначить метотрексат, а у него тяжелое поражение печени или почек, ишемическая болезнь сердца и т. д. Во-вторых, встречаются пациенты с трудно поддающимся лечению РА (difficult to treat). У таких больных первоначально назначенный им препарат или плохо переносится, или неэффективен. Тогда обсуждается необходимость применения препарата второй, третьей линии (т. н. переключение). Конечно, таких пациентов не так много, примерно 5–8%, но в этом случае нередко требуется стационарная помощь с проведением врачебного консилиума.

– Расскажите, пожалуйста, поподробнее о достижениях в области ревматологии, которые наиболее заметно улучшили судьбу пациентов за время вашей деятельности.

– Точка отсчета – 2001 г., когда в нашей стране появился первый ГИБП. Затем в клиническую практику последовательно было внедрено еще четыре препарата из группы ингибиторов ФНО-α, антиВ-клеточная терапия, блокаторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов, ингибиторы рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6) и самого цитокина, ингибиторы янус-киназ.

Внедряются в практику ревматологов и технологии искусственного интеллекта. Так, например, на завершающей стадии находится наша совместная разработка с Институтом искусственного интеллекта Сколково. Ее цель – помощь врачу при принятии решений.

На сегодняшний день врач-рентгенолог вынужден затрачивать длительное время на оценку рентгенограммы кистей: определить степень сужения суставной щели мелких суставов кистей и стоп, наличие эрозий, подвывихов, подсчитать специальные индексы и т. д. Если у хорошо подготовленного специалиста на это уходит порядка 15 мин, то в медицинских учреждениях, где нет большого потока таких пациентов, и времени будет затрачено больше, и качество оценки может оказаться недостаточно высоким. Для решения этой проблемы и создается такая программа. Отмечу, что нам пришлось проделать очень большую работу. Во-первых, каждый сустав надо было оцифровать и научить машину распознавать суставы (проксимальный, дистальный межфаланговый, пястно-фаланговый), степень сужения суставной щели, наличие суставных деструкций (эрозий). Сегодня эта программа работает в тестовом режиме. Врач загружает рентгенограмму и через несколько секунд получает всю информацию в цифровом выражении – мы надеемся, что искусственный интеллект в ближайшем будущем будет хорошим подспорьем для врача, но только в варианте помощи при принятии решений.

– Если говорить о терапии ГИБП, по Вашему мнению, это уже обыденность для современной системы здравоохранения или выбор, требующий длительного взвешивания, как с клинической, так и экономической точки зрения?

– С одной стороны, это уже привычная практика, а с другой – к назначению ГИБП нужно подходить серьезно и взвешенно. Три года назад, когда случился COVID-19, критической формой которого является цитокиновый шторм, нам было понятно, каким может быть лечение. Дело все в том, что цитокиновый шторм – аналог синдрома активации макрофагов, а это ревматологическая проблема. Ингибиторы ИЛ-6, которые активно применяются в лечении ревматологических заболеваний, продемонстрировали свою эффективность и в терапии тяжелой коронавирусной инфекции. В течение первого года пандемии мы провели много вебинаров для врачей, в т. ч. и ковидных госпиталей, о показаниях к применению этих препаратов, их возможных побочных эффектах и т. д. Ингибиторы ИЛ-6 активно использовали для лечения коронавирусной инфекции, все всему научились, и оказалось все просто. Сегодня мы встречаем пациентов, которым стали назначать ГИБП зачастую без постановки окончательного диагноза, что неправильно. Эту тенденцию нужно остановить.

– Оправдали ли Ваши ожидания ГИБП для лечения РА? Существуют ли долгосрочные риски, связанные с лечением РА этими лекарствами? Как их минимизировать?

– Мои ожидания они не просто оправдали, а превзошли. Если говорить о рисках, связанных с терапией, то, например, ингибиторы ФНО-α могут повышать риск развития туберкулеза. Поэтому находящиеся на таком лечении пациенты проходят обязательные обследования один раз в 6 мес. Отмечено повышение риска инфекции *Herpes zoster* (опоясывающий лишай) и тромбозов на фоне приема ингибиторов янус-киназ. Кстати, в этом году в России будет зарегистрирована вакцина от герпетической инфекции, что очень важно. Необходимо учитывать возможные риски и при назначении ГИБП пациентам с онкопатологией в анамнезе.

– Как Вы оцениваете анализ затрат на использование ГИБП в терапии пациентов с РА? Насколько важно оценивать стоимость (включая обслуживание) препарата за год, чтобы оптимизировать затраты?

– Здесь складывается парадоксальная ситуация. Для лечащего врача самое главное – это выбрать тот препарат, который, с его точки зрения, будет наиболее эффективен. А с точки зрения руководителя учреждения, который отвечает за бюджет, надо найти и выбрать тот препарат, который будет и эффективным, и, скажем так, наиболее экономически целесообразным. Но существенных противоречий нет. Клинический опыт показывает, что при назначении любого

ГИБП в среднем мы достигаем одинакового процента ремиссии, и в международных рекомендациях по лечению РА зафиксировано, что врач может назначить один из ГИБП с наименьшей стоимостью. Но это не значит, что мы выбираем самый дешевый препарат – речь идет о том, что всегда есть возможность выбрать оптимальный ГИБП.

– С какими рисками сопряжена биологическая терапия для коморбидного пациента?

– Я уже говорил о том, что необходимо оценивать риски тромбозов, инфекций, онкопатологии. Но есть еще один важный вопрос, связанный с беременностью. В последнее время значительно увеличилось количество женщин, которые на фоне терапии ГИБП беременеют, рожают и кормят грудью. Это стало возможным с появлением препаратов, которые могут использоваться в течение всей беременности. Данный аспект всегда находится в сфере нашего внимания и постоянно обсуждается.

Следует добавить, что биологическая терапия – это не терапия первой линии. Назначая ее, врач оценивает возможные риски прогрессирования заболевания, развития инвалидизации и т. д. И это всегда выбор, при котором решение принимается с учетом главного принципа «не навреди».

– Насколько безопасны для подобных больных уже упомянутые Вами ингибиторы ИЛ-6, играющего ключевую роль в патогенезе РА?

– Для всех групп пациентов у нас существуют единые алгоритмы обследования. Что касается аспекта безопасности, то, например, ингибиторы ИЛ-6 более безопасны, чем антиВ-клеточная терапия в плане развития иммуносупрессии и инфекционных осложнений. Другой важный аспект – это возможность снизить дозу или вовсе отменить глюкокортикоиды у пациентов с РА, которые обладают большим спектром побочных эффектов. Поэтому, когда стоит вопрос выбора препарата, мы применяем интегральную оценку рисков.

– В какой степени российские врачи-ревматологи в своей деятельности ориентируются на мировые достижения? Насколько важна интеграция в мировую науку (публикации на ACR и EULAR, обмен опытом между ведущими клиниками)?

– Мировая практика по этой проблеме достаточно обширна, поэтому мы, естественно, используем те данные, которые публикуют наши зарубежные коллеги в высокорейтинговых научных журналах. Вместе с тем мы также размещаем наши статьи с результатами собственных исследований в международных научных изданиях, материалах научных конгрессов и съездов. Так, например, одна из публикаций на недавно прошедшем EULAR-23 была посвящена отечественному препарату олокизумаб – ингибитору ИЛ-6. На сегодняшний день это единственный российский лекарственный препарат для биологической терапии РА, который проходил клинические исследования на такой большой популяции – 2 444 пациента, при этом 20% было россиян.

– По Вашему мнению, как повлияла на подходы к лечению РА публикация тезисов по применению олокизумаба в материалах конгресса Европейской антиревматической лиги EULAR-2023?

– Это, безусловно, повысило значимость как производителя отечественного препарата олокизумаб – компании «Р-Фарм», так и самого лекарственного средства. Очень важно, когда мировое сообщество активно откликается и безоговорочно принимает те данные, которые предоставляются учеными из Российской Федерации.

– Какое место в клинической практике российских врачей сегодня занимает олокизумаб, являющийся прямым ингибитором ИЛ-6?

– В настоящее время в России зарегистрированы четыре препарата из этой группы. Причем три из них – ингибиторы рецептора ИЛ-6, а один – олокизумаб – ингибитор непосредственно ИЛ-6. В механизме действия этих препаратов есть небольшие различия, но в целом мы видим одинаковые результаты. Поэтому в равной степени врач может назначить любой из данных лекарственных средств. Но, как я уже говорил, не исключено, что в какой-то момент тот или иной препарат может быть отменен по причине его неэффективности или непереносимости. Тогда мы переключаем пациента на другой препарат – так, например, при потере эффекта от ингибитора рецептора ИЛ-6 есть возможность назначить олокизумаб (ингибитор ИЛ-6) и получить нужный результат. Это связано с тем, что точки приложения у этих препаратов несколько отличаются.

– На российском рынке представлен единственный ингибитор ИЛ-6, причем отечественный. Насколько это важно с точки зрения политики импортозамещения и доступности для пациентов?

– На сегодняшний день, за исключением одного, не очень часто назначаемого препарата в ревматологической практике, все остальные поставки из-за рубежа сохраняются. Но что будет завтра, мы не знаем. Поэтому то, что сегодня три российские высокотехнологические компании занимаются разработкой и производством ГИБП, очень важно для страны. Артлегиа (олокизумаб) производства компании «Р-Фарм» – один из этих препаратов.

– Насколько широка и убедительна доказательная база у отечественного олокизумаба?

– Как я уже говорил, у этого препарата обширная доказательная база. Были проведены три больших рандомизированных, слепых с плацебо- и активным контролем исследования: CREDO-1, CREDO-2, CREDO-3, и завершено их общее отрытое продолжение – CREDO-4. Во всех этих исследованиях изучались обязательные параметры, т. н. конечные точки, в т. ч. и PRO – исходы, оцениваемые самими пациентами, их качество жизни. Поэтому мы имеем оценку эффективности и безопасности препарата с точки зрения как врача, так и пациента.

– В каких случаях назначают этот препарат? Какова схема лечения?

– Олокизумаб (Артлегиа) применяется для лечения РА, вводится подкожно один раз в 4 нед., как правило, в комбинации с метотрексатом. В случае непереносимости метотрексата пациенту может быть назначена монотерапия препаратом Артлегиа, что соответствует клиническим рекомендациям для всей группы ингибиторов ИЛ-6. Это является преимуществом данного препарата, как и удобство его применения.

Беседовала Ирина Широкова

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-186

Обзорная статья / Review article

Криптогенный инсульт. Часть 4: антифосфолипидный синдром и рак

А.А. Кулеш[1,2] ✉, aleksey.kulesh@gmail.com, **А.В. Белопасова**[3], **Д.А. Демин**[4], **С.А. Мехряков**[2], **Л.И. Сыромятникова**[1,2], **О.И. Виноградов**[5]

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

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

[3] Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

[4] Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; 414004, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4

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

Резюме

Криптогенный эмболический инсульт (embolic strokes of undetermined source, ESUS) представляет собой промежуточный диагноз у пациентов с неизвестной этиологией инсульта и подразумевает отсутствие больших источников кардиоэмболии и значимых экстра- и интракраниальных стенозов и вероятный эмболический патогенез инфаркта головного мозга. В предыдущих частях статьи мы обсудили вопросы диагностики и вторичной профилактики при ESUS на фоне потенциальных аорто-аортальных источников эмболии, парадоксальной эмболии и предсердной кардиопатии. В рамках настоящей публикации рассмотрены вопросы эпидемиологии, патогенеза, диагностики и вторичной профилактики ишемического инсульта на фоне антифосфолипидного синдрома (АФС) и рак-ассоциированного инсульта (РАИ). Оба механизма инсульта связаны с гиперкоагуляцией, часто проявляются многоочаговым поражением коры головного мозга и отвечают на терапию антикоагулянтами. Тогда как АФС следует подозревать в первую очередь у молодых женщин с патологией беременности, артериальными и венозными тромбозами, а также с сетчатым ливедо (livedo reticularis) гроздевидным (racemosa), РАИ не имеет специфической клинической картины, однако может манифестировать рассеянными кортикальными инфарктами (симптом трех бассейнов) в сочетании с повышением уровня Д-димера. При подозрении на АФС необходим соответствующий гематологический скрининг с последующим применением Сиднейских диагностических критериев. Диагноз возможного РАИ часто требует проведения чреспищеводной эхокардиографии (исключение небактериального тромбэндокардита) и онкопоиска. Вторичная профилактика АФС заключается в назначении варфарина с целевым МНО 2,0–3,0. При РАИ используются антикоагулянты, при этом выбор препарата и дозы определяются балансом тромботических / тромбоэмболических и геморрагических рисков.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, ESUS, рак, антифосфолипидный синдром, гиперкоагуляция, антикоагулянтная терапия, нейровизуализация, эхокардиография

Для цитирования: Кулеш А.А., Белопасова А.В., Демин Д.А., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Виноградов О.И. Криптогенный инсульт. Часть 4: антифосфолипидный синдром и рак. *Медицинский совет*. 2023;17(10):21–31. https://doi.org/10.21518/ms2023-186.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cryptogenic stroke. Part 4: Antiphospholipid syndrome and cancer

Aleksey A. Kulesh[1,2] ✉, aleksey.kulesh@gmail.com, **Anastasia V. Belopasova**[3], **Dmitry A. Demin**[4], **Sergey A. Mekhryakov**[2], **Lyudmila I. Syromyatnikova**[1,2], **Oleg I. Vinogradov**[5]

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

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

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

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

[5] National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

Abstract

Cryptogenic embolic stroke (embolic strokes of undetermined source, ESUS) is an intermediate diagnosis in patients with unknown etiology of stroke and implies the absence of large sources of cardioembolism and significant extra- and intracranial stenoses and probably embolic pathogenesis of cerebral infarction. In the previous parts of the article, we discussed the issues of diagnosis and secondary prevention of ESUS with underlying potential aortoaortic sources of embolism, paradoxical embolism and atrial cardiopathy. This article discusses the issues of epidemiology, pathogenesis, diagnosis and secondary prevention of ischemic stroke with underlying antiphospholipid syndrome (APS) and cancer-associated stroke (RAI). Both mechanisms of stroke are associated with hypercoagulability, often manifest as multifocal cortical brain lesions, and respond to anticoagulant therapy. While APS should be suspected primarily in young women with pathology of pregnancy, arterial and venous thrombosis, as well as livedo reticularis (racemosa), RAI does not have a specific clinical picture, but can manifest as diffuse cortical infarcts

© Кулеш А.А., Белопасова А.В., Демин Д.А., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Виноградов О.И., 2023

(symptom of three pools) combined with increased D-dimer level. If APS is suspected, appropriate haematological screening is required, followed by the use of the Sydney diagnostic criteria. Possible diagnosis of RAI often requires transesophageal echocardiography (ruling out non-bacterial thromboendocarditis) and oncological screening. Secondary prevention of APS consists in prescribing warfarin with the target international normalized ratio (INR) of 2.0 to 3.0. RAI is treated with anticoagulants, but the choice of a drug and dose is determined by the balance between thrombotic/thromboembolic and hemorrhagic risks.

Keywords: cryptogenic stroke, ESUS, cancer, antiphospholipid syndrome, hypercoagulability, anticoagulant therapy, neuroimaging, echocardiography

For citation: Kulesh A.A., Belopasova A.V., Demin D.A., Mekhryakov S.A., Syromyatnikova L.I., Vinogradov O.I. Cryptogenic stroke. Part 4: Antiphospholipid syndrome and cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):21–31. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-186.

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

ВВЕДЕНИЕ

Криптогенный эмболический инсульт (embolic strokes of undetermined source, ESUS) представляет собой промежуточный диагноз у пациентов с неизвестной этиологией инсульта и подразумевает отсутствие больших источников кардиоэмболии и значимых экстра- и интракраниальных стенозов и вероятный эмболический патогенез инфаркта головного мозга [1]. В предыдущих частях статьи мы обсудили вопросы диагностики и вторичной профилактики при ESUS на фоне потенциальных аорто-аортальных источников эмболии [2], парадоксальной эмболии [3] и предсердной кардиопатии [4]. В рамках настоящей публикации будут рассмотрены особенности диагностики и вторичной профилактики ESUS при антифосфолипидном синдроме (АФС) и злокачественных новообразованиях.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

АФС представляет собой системное аутоиммунное нарушение, характеризующееся выработкой патогенетически значимых антифосфолипидных антител (аФЛ) с развитием протромботического состояния, проявляющегося тромбозами и акушерской патологией. Формирование концепции АФС и его интенсивное изучение относится к 80-м гг. прошлого века, когда были разработаны и внедрены в клинику радиоиммунный и иммуноферментный методы определения антител к кардиолипину (аКЛ) [5–7]. В нашей стране изучение неврологических аспектов синдрома впервые было начато также в конце 80-х в НИИ ревматологии РАМН в тесном сотрудничестве с НИИ неврологии РАМН (в настоящее время Научный центр неврологии). Профессору Л.А. Калашниковой принадлежат значительные достижения в уточнении патогенеза, методов лечения и профилактики данного заболевания [8]. АФС может быть первичным (самостоятельное заболевание) или вторичным – возникать на фоне другого аутоиммунного заболевания, чаще всего системной красной волчанки (СКВ). АФС встречается у 36% пациентов с СКВ и у 5% пациентов с волчаночноподобным синдромом [9]. Исследование 1000 пациентов с СКВ в течение 10 лет показало, что общая смертность составила 4,5%, наиболее частыми причинами явились активная СКВ (28,9%), инфекции (28,9%) и тромбозы (26,7%) [10].

Эпидемиология. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным среди населения США и Италии, распространенность АФС в популяции находится в диапазоне от 17–50 человек на 100 тыс. населения, а ежегодная заболеваемость – 2,1 человека на 100 тыс. населения в год [11]. Как и другие аутоиммунные ревматические болезни, АФС чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 5 : 1), обычно развивается в среднем возрасте (около 35 лет). При вторичном АФС соотношение женщин и мужчин составляет 7,5 : 1, а при первичном – 3,5 : 1 [9, 12].

Патогенез. Антифосфолипидные антитела представляют собой гетерогенную группу аутоиммунных антител класса IgG и IgM, действие которых направлено против основных компонентов клеточных мембран – фосфолипидов, а также фосфолипид-связывающих белков [13]. Тесты на выявление аФЛ (входят в критерии классификации АФС) включают иммуноферментный анализ (ИФА) на антитела к кардиолипину (анти-КЛ; IgG или IgM), ИФА на антитела к бета2-гликопротеину (анти-бета2ГП; IgG или IgM) и анализ на волчаночный антикоагулянт (ВА). Существуют и другие аФЛ, не включенные в критерии классификации АФС (например, антитела, направленные против протромбина, фосфатидилсерина или фосфатидилинозитола), которые не исследуются из-за отсутствия стандартизированных тестов и неопределенности их клинической значимости [14]. Основой тромбообразования при АФС является способность аФЛ воздействовать на большинство процессов регуляции гемостаза, изменение которых проявляется гиперкоагуляцией. Нарушение коагуляционного каскада, взаимодействие с тромбоцитами, моноцитами и эндотелием сосудов приводит к инактивации системы естественного антикоагулянта протеина С; активации тканевого фактора, который инициирует тромбообразование; повышенному выделению активатора тканевого плазминогена; усилению агрегации тромбоцитов; выделению провоспалительных цитокинов; экспрессии молекул адгезии эндотелием, а также некоторым другим изменениям в системе коагуляции, что способствует развитию артериальных и венозных тромбозов [15–17].

Критерии диагностики. В соответствии с пересмотром на 11-м Международном конгрессе по аФЛ в 2006 г. в Сиднее диагностическими критериями АФС (Сиднейские критерии) [18] является ряд клинических и лабораторных признаков. Диагноз АФС устанавливается пациентам, которые соответствуют не менее одному из клинических и не менее одному из лабораторных критериев (*табл. 1*).

Начальное лабораторное тестирование обычно проводится вскоре после клинического события – тромбоза или

● ***Таблица 1.*** Сиднейские диагностические критерии антифосфолипидного синдрома
● ***Table 1.*** Sydney diagnostic criteria for antiphospholipid syndrome

Критерии	Описание
Клинические	
Сосудистый тромбоз	Один или несколько эпизодов тромбоза вен, артерий или мелких сосудов (периферические венозные тромбозы, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, инфаркт внутренних органов и т. д.), объективизированные визуализационными (ультразвуковое исследование, ангиография) или гистологическими методами
Акушерская патология	• Необъяснимая гибель плода (≥1) после 10 нед. беременности при отсутствии его морфологической патологии по данным ультразвукового исследования или морфологии. • Преждевременные роды (≥1) – до 34-й нед. беременности из-за эклампсии (тяжелой преэклампсии) или плацентарной недостаточности при морфологически нормальном плоде. • Повторные (≥3) спонтанные аборты (до 10 нед. беременности) при отсутствии хромосомных аномалий, гормональной или анатомической патологии у матери
Лабораторные	
Наличие позитивных аФЛ 2 или более исследований с интервалом не менее 12 нед.	• Положительного ВА, исследованного в соответствии с рекомендациями международного общества по тромбозам и гемостазу. • Положительных анти-КЛ IgG и/или IgM в умеренном или высоком титре (>40 единиц GPL или MPL соответственно, или титр >99-го процентиля для диагностической лаборатории), измеренных с помощью стандартизированного ИФА (ELISA). • Положительных анти-бета2ГП IgG и/или IgM в умеренном или высоком титре (>40 единиц GPL или MPL соответственно, или титр >99-го процентиля для диагностической лаборатории), измеренных с помощью стандартизированного ИФА (ELISA)

неблагоприятного исхода беременности. Однако в случае положительного результата подтверждающее тестирование должно выполняться не ранее чем через 3 месяца после первичного, поскольку острое тромботическое событие может привести к ложной нормализации активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и, соответственно, искажениям результатов анализа на ВА. Удлинение АЧТВ на фоне лечения антикоагулянтами прямого и непрямого действия приводит к получению ложноположительного результата на ВА. Таким образом, проведение тестирования на ВА у пациентов, принимающих антикоагулянты, нецелесообразно. На иммунологические анализы (аКЛ или анти-бета2ГП) острые тромботические события или антикоагулянты влияния не оказывают. У пациентов с первоначальным положительным тестом на аФЛ тестирование следует повторить через ⩾12 недель, чтобы подтвердить наличие персистирующих аФЛ или ВА. Временно повышенные уровни аФЛ могут быть связаны с выработкой антител в ответ на инфекционное (бактериальный сепсис, сифилис, боррелиоз, туберкулез, инфекционный эндокардит, стрептококковая инфекция; гепатиты А и В, цитомегаловирус, опоясывающий герпес, вирус Эпштейна – Барр и коронавирус-ассоциированный тяжелый острый респираторный синдром 2 (SARS-CoV-2) и проч.) или злокачественное заболевание (солидные опухоли легких, толстой кишки, шейки матки, предстательной железы, почек, яичников, молочной железы и костей; первичный миелофиброз, истинная полицитемия; миелоидные и лимфоцитарные лейкозы) [19, 20], а также прием лекарственных средств (хлорпромазин, фенитоин, прокаинамид, альфа-интерферон, амоксициллин, пропранолол, оральные контрацептивы и проч.) [19, 21]. Пациенты с тройным положительным результатом на АФС (т. е. при наличии ВА, анти-КЛ и анти-бета2ГП) имеют самый высокий риск развития рецидивирующих тромбозов [22].

В клиническом анализе крови у пациентов с АФС может наблюдаться умеренная тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в диапазоне от 100 000 до 140 000 в мкл [23], в биохимическом анализе – повышение уровня креатинина в случае поражения почек (особенно при АФС на фоне СКВ). Важным является определение исходного уровня протромбинового времени (ПВ) и АЧТВ до начала антикоагулянтной терапии, особенно если эти показатели в дальнейшем будут использованы для мониторинга антикоагулянтной терапии и исследования ВА.

Клиническая картина. Артериальные тромбозы, приводящие к ишемическим инсультам (ИИ), транзиторным ишемическим атакам (ТИА) и сосудистой деменции, являются основными неврологическими проявлениями АФС. Доля ИИ в структуре цереброваскулярных нарушений при АФС достигает 90%, причем в 2/3 случаев он является первым проявлением цереброваскулярных нарушений при АФС. ИИ и ТИА в большинстве случаев дебютируют в молодом (18–45 лет) возрасте, значительно реже – в детском или более старшем возрасте. ИИ чаще развиваются у женщин (81%), при этом провоцирующими факторами зачастую являются гормональные изменения – беременность, послеродовый период, дисменорея, преклимакс, играющие значительную роль в реализации прокоагулянтного состояния [8, 15].

ИИ развивается в разных сосудистых бассейнах, чаще всего в бассейне средней мозговой артерии. Отличительной особенностью инсультов при АФС является их связь с поражением интракраниальных, а не экстракраниальных артерий. Кроме того, характерна наклонность к рецидивам и сочетанию с ТИА, что обусловлено наличием у больных прокоагулянтного состояния [15, 24]. Основным механизмом развития ИИ и ТИА при АФС является тромбоз артерий мозга вследствие гиперкоагуляционного состояния, индуцированного выработкой аФЛ. Обсуждается роль поражения клапанов сердца – утолщения и/или узловых вегетаций митрального, реже аортального клапанов (небактериальный тромботический эндокардит Либмана – Сакса) [25, 26].

В рамках АФС выделяется синдром Снеддона [27], характеризующийся сочетанием 2 признаков – цереброваскулярных нарушений и распространенного ливедо – (livedo reticularis или livedo racemosa) – неравномерной

синюшной окраской кожи за счет сетчатого рисунка просвечивающих кровеносных сосудов. В конце 80-х гг. XX в. профессором Л.А. Калашниковой впервые в мире было показано, что наряду с цереброваскулярными нарушениями и ливедо у части больных с синдромом Снеддона имеются и другие системные и неврологические проявления. К ним относятся кардиальная патология (поражение клапанов сердца, ишемическая болезнь сердца), периферические венозные тромбозы, тромбоцитопения, изменения почек (легкая протеинурия, изменение мочевого осадка), внутриутробная гибель плода или спонтанные аборты, головные боли, эпилептические припадки и др. – спектр клинических проявлений, аналогичных АФС [28]. Несмотря на клиническое сходство синдрома Снеддона и АФС, аФЛ (аКЛ, ВА, анти-бета2ГП) определяются примерно у половины больных с синдромом Снеддона – серонегативный вариант АФС [29].

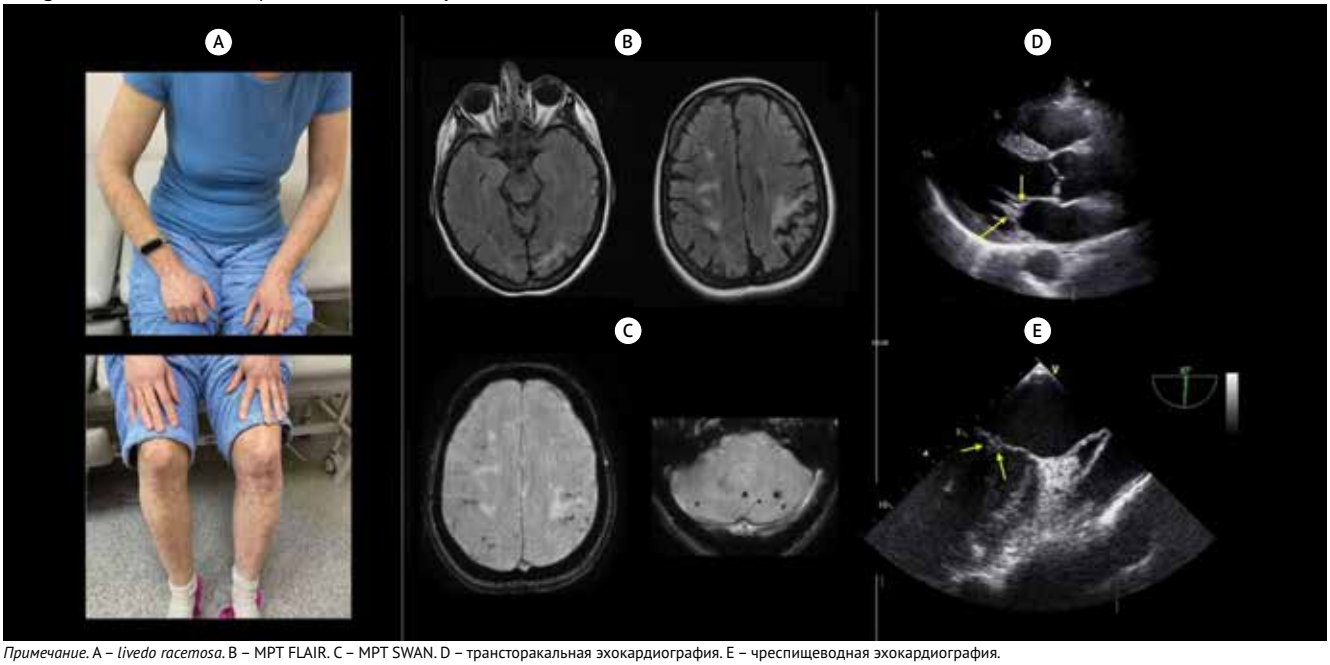
Клинический пример синдрома Снеддона представлен на *рис. 1*. Пациентка 46 лет. Анамнез собрать трудно по причине выраженных когнитивных нарушений. Со слов мужа известно, что в течение нескольких лет у пациентки снижаются когнитивные функции. На протяжении 2–3 лет наблюдаются эпилептические приступы. Из 6 беременностей 5 невыношенных. При объективном осмотре обращает внимание распространенное *livedo racemosa*. При нейропсихологическом тестировании выявлены нарушение регуляторных функций, а также легкая дисфазия, дислексия и дискалькулия; память при этом сохранна. Проведена МРТ головного мозга, визуализированы последствия инфарктов мозга и гиперинтенсивность белого вещества в обоих полушариях, а также церебральные микрокровоизлияния. По данным МР-ангиографии, внутримозговые артерии проходимы. При проведении трансторакальной эхокардиографии возникло подозрение на миксоматозные изменения створок митрального клапана, которые визуализированы при чреспищеводной эхокардиографии. Скрининг на АФС продемонстрировал следующие результаты: антитела к кардиолипину 1,4 МЕ/мл (норма), антитела к бета-2-гликопротеину 9,9 МЕ/мл (верхняя граница нормы), волчаночный антикоагулянт не обнаружен. Концентрация Д-димера составила 50 нг/мл (норма), протеина С 70% (норма), антитромбина III 88% (норма). Установлен серонегативный вариант синдрома Снеддона, с целью вторичной профилактики назначен варфарин.

По мере прогрессирования заболевания в отсутствии должного лечения у пациентов нарастают когнитивные нарушения, связанные с образованием множественных микроинфарктов в коре и подлежащем белом веществе головного мозга. Следствием мультиинфарктного состояния становится разобщение функционально-значимых зон коры больших полушарий и нарушение высших корковых функций. Степень когнитивного дефицита может варьировать от субъективной когнитивной дисфункции до стойкой деменции [30].

Нарушение венозного кровоснабжения мозга при АФС встречается редко. Тромбоз венозных синусов головного мозга и церебральных вен в общей структуре цереброваскулярных нарушений при АФС составляет не более 3% [8]. К другим неврологическим проявлениям АФС, обусловленным не тромбозами, а, наиболее вероятно, иммунологически опосредованным повреждением вещества головного мозга, относятся эпилептические припадки, хорея, синдром, имитирующий рассеянный склероз, зрительная и периферическая невропатии и др. [31, 32]. Однако следует подчеркнуть, что при отсутствии ИИ/ТИА или системных тромбозов эти проявления не могут служить клиническими критериями АФС.

Радиологические подсказки. При проведении КТ или МРТ головного мозга у пациентов выявляются одиночные или множественные поверхностные корково-подкорковые инфаркты или очаговые изменения в белом

● ***Рисунок 1.*** Клинический пример синдрома Снеддона
● ***Figure 1.*** Clinical example of Sneddon's syndrome



Примечание. A – *livedo racemosa.* B – МРТ FLAIR. C – МРТ SWAN. D – трансторакальная эхокардиография. E – чреспищеводная эхокардиография.

веществе головного мозга, связанные с тромбозом церебральных артерий мелкого и среднего калибров. По мере прогрессирования заболевания и увеличения количества постинфарктных мелко- и крупноочаговых изменений, обнаруживается расширение корковых борозд (как отражение атрофического процесса), наиболее выраженное в задне-теменно-височных отделах головного мозга [33].

Вторичная профилактика. Золотым стандартом профилактики тромботических осложнений АФС остается пожизненный прием антагонистов витамина К. При этом так называемая «тройная позитивность», т. е. наличие 3 типов антифосфолипидных антител (ВА + анти-КЛ + анти-бета2ГП), подтвержденных в повторных исследованиях, ассоциирована с гораздо более значительным риском тромбообразования, чем двойная и/или монопозитивность. Пациентам с подтвержденным проксимальным тромбозом глубоких вен или ТЭЛА и АФС с «тройной позитивностью» на старте терапии рекомендуется одновременное назначение НМГ с АВК в течение не менее 5 дней или до достижения МНО более 2,0 в двух последовательных измерениях, с последующим переходом на монотерапию АВК [34]. Пациентам с АФС и артериальными тромбозами для вторичной профилактики рекомендовано назначение АВК [34]. В руководствах Европейского общества кардиологов [35] и Американского общества гематологов [36] 2020 г. прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) не рекомендуется использовать у всех пациентов с АФС без указания специфики относительно вида ПОАК, характера тромбоза (артериальный и/или венозный), количества и вида антител. Данная позиция, по-видимому, основана на результатах исследования ривароксабана при АФС (TRAPS) [37], в которое включались пациенты с трижды положительным АФС при наличии венозных и артериальных осложнений в анамнезе. Тем не менее данные по использованию ПОАК у пациентов с АФС остаются противоречивыми. На основании исследований, представленных в базах данных PubMed и Cochrane, проведен систематический обзор литературы, включающий работы, в которых изучалась роль ПОАК у пациентов с АФС. Среди ПОАК чаще всего назначался ривароксабан (n = 531), за ним следовали дабигатран (n = 90) и апиксабан (n = 46) [38]. На основании полученных данных, Европейский альянс ассоциации ревматологов (EULAR), Британское общество гематологии (BSH) и Международное общество тромбоза и гемостаза (ISTH) [39, 40] постулировали, что варфарин остается препаратом первого выбора, однако назначение ПОАК может быть рассмотрено в случае:

- стабильного клинического течения заболевания у пациентов с АФС низкого риска (изолированное периодическое повышение антифосфолипидных антител) при согласии пациента,
- недостаточной антикоагуляции при терапии варфарином,
- отсутствия возможности мониторинга МНО,
- наличия противопоказаний или серьезных нежелательных явлений при приеме варфарина.

В 2022 г. проведен систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований с участием 472 пациентов, в которых сравнивали ПОАК и АВК [41]. Несмотря на то что достижение терапевтического диапазона МНО среди пациентов, получавших АВК, составляло 60%, использование ПОАК по сравнению с АВК было связано с увеличением вероятности последующих артериальных событий (10,3 против 1,3%, ОШ 5,43), особенно инсульта (8,6 против 0%, ОШ 10,74). Отсутствовали различия в исходах между пациентами с «тройным положительным» и другими формами АФС, а также между пациентами с артериальными и венозными тромботическими событиями в анамнезе [41]. Таким образом, данный метаанализ поддерживает использование АВК в качестве терапии первой линии для большинства пациентов с тромботическим АФС.

Помимо антикоагулянтной терапии для лечения пациентов с АФС используется иммуномодулирующий противомалярийный препарат гидроксихлорохин (ГХХ). ГХХ обладает сложными плейотропными механизмами действия, влияя на эндотелиальные, иммунные клетки и тромбоциты, модулируя воспаление и риск тромбообразования [42]. Препарат блокирует взаимодействие антиген – антитело, препятствуя образованию иммунных комплексов [43], снижает выработку воспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IFN-γ и IL-6, из мононуклеарных клеток периферической крови [44, 45], повышает уровень IL-10 [46], снижает агрегацию тромбоцитов [47]. Важно отметить, что ГХХ не связан с повышенным риском кровотечения при использовании в сочетании с антикоагулянтами или изолированно. Европейское агентство по лекарственным средствам лицензировало использование ГХХ в качестве дополнительного лекарственного средства для лечения АФС у пациентов с рефрактерным или рецидивирующим тромбозом, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию[1]. Препарат включен в список препаратов, рекомендованных для лечения АФС Ассоциацией ревматологов России.

Алгоритм диагностики и вторичной профилактики при АФС представлен на *рис. 2*.

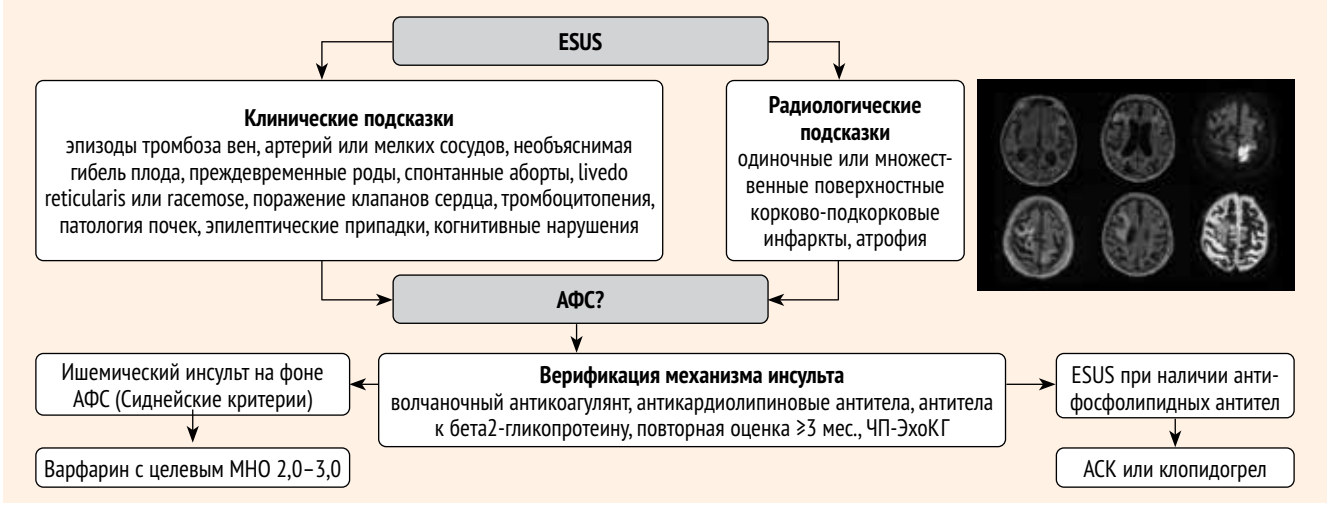
РАК-АССОЦИИРОВАННЫЙ ИНСУЛЬТ

Рак-ассоциированный ИИ (РАИ) представляет собой особый патогенетический подтип ИИ у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО), в развитии которого ведущую роль играют гиперкоагуляция, небактериальный тромбэндокардит (НБТЭ) и парадоксальная эмболия.

Эпидемиология. В силу высокой встречаемости в популяции обоих заболеваний ИИ и ЗНО часто сопутствуют друг другу: примерно у каждого десятого пациента с инсультом имеется рак и наоборот [48–50]. Следует выделять РАИ как особый подтип ИИ, в патогенезе которого ЗНО имеет решающую роль. Известно, что риск инсульта повышается уже на ранних стадиях ЗНО [51–53], и пациенты с ЗНО имеют двукратное повышение риска инсульта в первые 6 месяцев после установления диагноза [54]. В течение года после постановки диагноза ИИ

[1] https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161820.

● ***Рисунок 2.*** Алгоритм диагностики и вторичной профилактики при инсульте на фоне антифосфолипидного синдрома
● ***Figure 2.*** Algorithm for diagnosis and secondary prevention of APS-related stroke



Примечание. При нормальных значениях показателей (ВА, анти-КЛ IgG и IgM, анти-бета2ГП IgG и IgM), диагноз АФС исключается, при повышенных значениях необходим повторный анализ тестов не ранее чем через 12 недель. При нормальных повторных значениях показателей диагноз АФС исключается, а первичное повышение считается ложноположительным. При наличии антифосфолипидных антител при несоблюдении диагностических критериев АФС целесообразно оставить диагноз ESUS до получения результатов повторного анализа.

развивается у 7% пациентов с раком легкого [53]. Кроме того, РАИ может служить первой манифестацией ЗНО: риск ИИ начинает расти за 5 месяцев до постановки диагноза и достигает пика в последний месяц [55]. РАИ может иметь место у 5–10% пациентов с ESUS [50], тогда как ESUS устанавливается у половины пациентов с ЗНО [56–58]. У 2–10% пациентов с ESUS ЗНО выявляется в течение года после инсульта [59–61].

Патогенез. РАИ представляет уникальный подтип инсульта, в основе которого лежит множество потенциальных механизмов, что определяет гетерогенность клинических и радиологических проявлений. Наиболее значимым механизмом является рак-ассоциированная гиперкоагуляция, которая может привести к ИИ посредством внутрисосудистой коагулопатии, НБТЭ и парадоксальной эмболии [48–50].

НБТЭ сопровождается формированием стерильных тромбоцитарно-фибриновых вегетаций. Церебральная микроэмболия имеет место у 58% пациентов с ESUS (в 10 раз чаще, чем при инсульте как таковом) и ассоциирована с повышением уровня Д-димера и наличием аденокарциномы [62]. По данным аутопсии, НБТЭ – ведущая причина ИИ у пациентов с ЗНО [63]. С учетом того, что у 30–70% пациентов с ESUS и ЗНО отмечается многоочаговое поражение головного мозга, по мнению B.B. Navi et al., НБТЭ может быть также и основной причиной ESUS [58, 64–66]. При этом вегетации могут быть не диагностированы при проведении ТТ-ЭхоКГ, которая уступает по чувствительности ЧП-ЭхоКГ [67].

Рак-ассоциированная гиперкоагуляция может вызвать ESUS путем церебральной внутрисосудистой коагуляции с формированием тромбов *in situ* и, по мнению O.Y. Bang et al., выступает основной причиной РАИ. Данная точка зрения подтверждается тем, что у 70% пациентов с РАИ и многоочаговыми церебральными инфарктами не выявляется патологии клапанов при ЧП-ЭхоКГ [48]. Однако, по мнению B.B. Navi et al., в этой ситуации должен наблюдаться ДВС-синдром с тромбоцитопенией и гиперфибриногенемией, что встречается редко, не проявляется микроэмболией и противоречит определению ESUS [49].

Основные механизмы РАИ представлены в *табл. 2* [49].

Среди опухолей наибольший риск развития РАИ несут аденокарциномы: рак легких и ЖКТ (в особенности поджелудочной железы) – опухоли, связанные также с высоким риском венозной тромбоэмболии. Также РАИ развивается при раке яичников, почек и молочной железы. Кроме того, для РАИ характерно наличие метастазов на момент развития мозговой катастрофы [48–50]. По данным регистра CHALLENGE ESUS/CS (пациенты с криптогенным инсультом и ЧП-ЭхоКГ), активное ЗНО выявлено в 6,1% случаев, неактивный рак – в 7,5% случаев. Активный рак оказался ассоциирован с множественными инфарктами, тогда как неактивный – с наличием атеросклеротических источников эмболии [68].

Клиническая картина. К клиническим подсказкам можно отнести курение, необъяснимую потерю веса, повышение С-реактивного белка и/или Д-димера, анемию и гипоальбуминемию [50]. Основные характеристики РАИ: меньшая представленность факторов риска (за исключением курения), тенденция к большей тяжести инсульта, развитие на фоне диссеминированных солидных аденокарцином, повышение Д-димера и воспалительных маркеров, высокая частота рецидивов и венозных тромбоэмболических осложнений [49].

Радиологические подсказки. Характерны множественные инфаркты размером от 0,5 до 2 см на DWI, вовлекающие разные артериальные бассейны – симптом «трех бассейнов» [69, 70]. Сочетание повышенного уровня Д-димера и множественных очагов высокоспецифично для РАИ [71].

Диагностика. Вопрос о целесообразности тотального онкологического поиска у пациентов с ESUS не решен. С одной стороны, существуют данные, что скрытое ЗНО имеет место у каждого десятого пациента с неспровоцированной венозной тромбоэмболией [72]. С другой стороны, в крупном проспективном РКИ SOME частота выявления ЗНО в течение года после неспровоцированной венозной

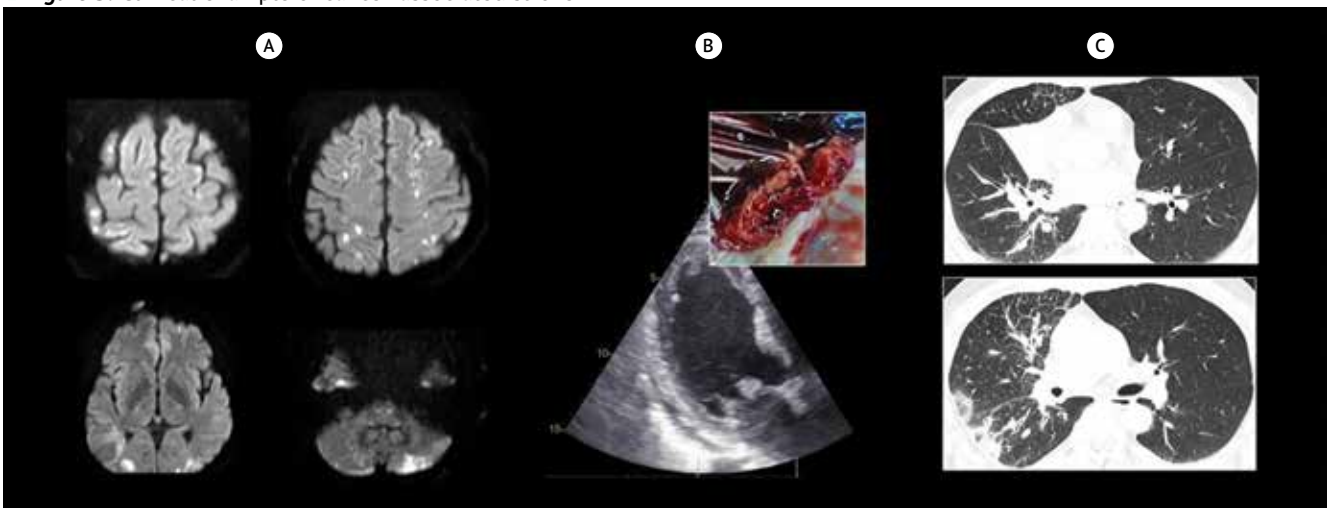
тромбоэмболии составила всего 3,9%, и стратегия онкоскрининга при помощи КТ не превзошла по эффективности стандартный подход с проведением анализа крови, рентгенографии легких и возраст- / пол-специфичного поиска рака молочной железы, шейки матки и предстательной железы [73]. Помимо стандартного обследования необходимы оценка уровня Д-димера, ЧП-ЭхоКГ, микроэмболодетекция при наличии билатеральных инфарктов, «пузырьковая» проба, дуплексное сканирование вен ног, а также (в некоторых ситуациях) МРТ вен таза и КТ легких на предмет тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [49].

● ***Таблица 2.*** Основные механизмы рак-ассоциированного инсульта
● ***Table 2.*** Main mechanisms of cancer-associated stroke

Механизм	Клинические подсказки
Гиперкоагуляторный	
Церебральная внутрисосудистая коагуляция	Повышение Д-димера, множественные системные и церебральные инфаркты, диссеминированный рак, сепсис
Небактериальный тромбэндокардит	Вегетации при Эхо-КГ без перфорации створок, повышение Д-димера, множественные системные и церебральные инфаркты, микроэмболия при микроэмболодетекции, диссеминированный рак, аденокарцинома
Парадоксальная эмболия	Повышение Д-димера, постоянный венозный катетер, ТГВ и ТЭЛА в анамнезе, иммобилизация [3]
Негиперкоагуляторный	
Атерома аорты	Курение, сосудистые факторы риска, облучение грудной клетки [2]
Предсердная кардиопатия	Увеличение левого предсердия, эпизоды наджелудочковой тахикардии и др. маркеры [4]
Кардиомиопатия	Химиотерапия антрациклинами и трастузумабом, облучение грудной клетки, опухолевое поражение сердца, сопутствующая патология сердца
Инфекционный эндокардит	Постоянный венозный катетер, сепсис, недавние инвазивные процедуры
Нестенозирующий атеросклероз	Курение, сосудистые факторы риска, облучение головы, шеи или грудной клетки
Опухолевая эмболия	Центральный рак легкого, торакальная хирургия, последующее возникновение метастаза в зоне инфаркта
Васкулит	Иммунотерапия, грибковая или зостер-инфекция, внутрисосудистая лимфома

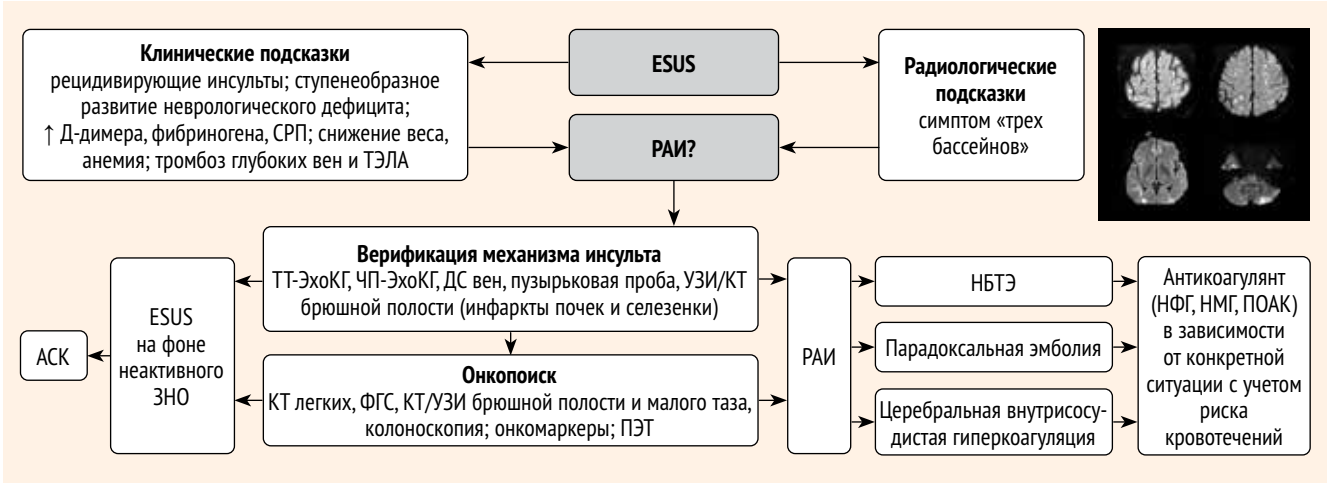
Клинический пример РАИ представлен на *рис. 3*. Пациент 50 лет, водитель, курит в течение 25 лет. В апреле 2022 г. находился на лечении с диагнозом «ишемический (лакунарный) инсульт в бассейне правой СМА от 24.04.2022. Легкий левосторонний гемипарез. Дизартрия». К моменту выписки неврологический дефицит регрессировал, пациент вернулся к работе. 25 июня 2022 г. во время работы дальнобойщиком появились кашель и субфебрильная температура. Полноценного обследования не проводилось, находился на листе нетрудоспособности с диагнозами «пневмония?», «туберкулез?». 20 июля 2022 г. после возвращения с вахты выполнена КТ легких с контрастированием, получено заключение о наличии диссеминированного туберкулеза, фаза инфильтрации и распада, а также осумкованного плеврита справа. Находился на лечении у терапевта по месту жительства. 5 августа 2022 г. в связи с появлением когнитивных нарушений по настоянию родственников обратился к неврологу, заподозрен инсульт, госпитализирован в сосудистое отделение. Выполнена МРТ головного мозга, выявлены множественные инфаркты головного мозга (симптом трех бассейнов). Во время госпитализации нарастание неврологического дефицита, развитие клинической картины ТЭЛА и острого коронарного синдрома. Переведен в региональный сосудистый центр. По данным ТТ-ЭхоКГ выявлены гиперэхогенные образования на створках митрального клапана, подозрительные в отношении тромбоэндокардита. Повторная оценка КТ легких позволила установить центральный рак среднедолевого бронха справа. Несмотря на проводимое лечение у пациента прогрессировала гипокоагуляционная стадия ДВС-синдрома и полиорганная недостаточность, наступил летальный исход. Аутопсия подтвердила наличие небактериального тромбэндокардита митрального клапана.

● ***Рисунок 3.*** Клинический пример рак-ассоциированного инсульта
● ***Figure 3.*** Clinical example of cancer-associated stroke



Примечание. A – МРТ DWI головного мозга. B, основная часть рисунка – трансторакальная эхокардиография. B, в рамочке – результаты аутопсии. C – КТ легких.

● ***Рисунок 4.*** Алгоритм диагностики и вторичной профилактики при рак-ассоциированном инсульте
● ***Figure 4.*** Algorithm for diagnosis and secondary prevention of cancer-associated stroke



Вторичная профилактика. В настоящее время не существует строгих рекомендаций по лечению и вторичной профилактике РАИ [50]. В проспективном исследовании OASIS-Cancer study отмечено увеличение выживаемости в течение 1 года при применении антикоагулянтов у пациентов с активным раком и инсультом, если на фоне терапии снижался уровень Д-димера [74]. В недавнем ретроспективном исследовании показано, что применение антикоагулянтов при РАИ с целью снижения уровня Д-димера может улучшать краткосрочный (в течение 1 месяца) исход заболевания. При этом эффективное снижение уровня Д-димера без повышения риска геморрагических событий достигалось применением гепарина [75]. Существуют данные об эффективности гепарина в долгосрочной вторичной профилактике РАИ [76]. Накопленные сведения свидетельствуют о том, что НМГ, рекомендуемые пациентам с ЗНО для профилактики венозной тромбоэмболии, также могут быть использованы для предотвращения повторного РАИ. Однако способ введения парентеральных антикоагулянтов существенно снижает приверженность терапии. С учетом патогенеза РАИ, препаратами выбора могут быть ПОАК [77]. В небольшом исследовании (n = 48) продемонстрировано, что НМГ (n = 41) и ПОАК (n = 7) имеют одинаковую клиническую эффективность и безопасность в лечении криптогенного инсульта у пациентов с активным раком [78]. В соответствии с международными практическими рекомендациями по лечению и профилактике венозной тромбоэмболии у пациентов с раком, ПОАК могут назначаться в качестве инициальной и поддерживающей терапии рак-ассоциированного тромбоза у пациентов, не имеющих повышенного риска желудочно-кишечных и урогенитальных кровотечений, при отсутствии значимых межлекарственных взаимодействий или нарушения абсорбции в ЖКТ; длительность терапии должна составлять не менее 6 месяцев [79]. При диагностике НБТЭ как причины РАИ показано внутривенное введение гепарина или подкожное введение НМГ в терапевтической дозе [80]. С другой стороны, подгрупповой анализ NAVIGATE ESUS продемонстрировал, что пациенты с анамнезом рака имеют одинаковый риск повторного ИИ и смерти вне зависимости от вида терапии (АСК или ривароксабан). При этом АСК оказалась безопаснее антикоагулянта в отношении больших кровотечений [81]. Поэтому принятие решения о виде терапии требует учета геморрагических рисков. Большие кровотечения при ЗНО ассоциированы с пожилым возрастом, коморбидностью, гастроинтестинальным и урогенитальным раком, а также метастазами, что нередко наблюдается при РАИ [82]. С учетом многофакторности патогенеза РАИ можно также предположить пользу от назначения некоторым пациентам (без активного рака, с низким риском кровотечений) двойной антитромботической терапии АСК и ривароксабаном в низкой дозе [50].

Диагностический алгоритм. Алгоритм диагностики и вторичной профилактики РАИ представлен на *рис. 4*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, АФС-ассоциированный и РАИ имеют ряд схожих черт: оба механизма ESUS связаны с гиперкоагуляцией, часто проявляются многоочаговым поражением коры головного мозга и отвечают на терапию антикоагулянтами. Тогда как АФС следует подозревать в первую очередь у молодых женщин с патологией беременности, артериальными и венозными тромбозами, а также *livedo reticularis* / *racemosa*, РАИ не имеет специфической клинической картины, однако может манифестировать рассеянными кортикальными инфарктами (симптом трех бассейнов) в сочетании с повышением уровня Д-димера. При подозрении на АФС необходим соответствующий гематологический скрининг с последующим применением Сиднейских диагностических критериев. Диагноз возможного РАИ часто требует проведения ЧП-ЭхоКГ (исключение небактериального тромбэндокардита) и онкопоиска. Вторичная профилактика АФС заключается в назначении варфарина с целевым МНО 2,0–3,0. При КАИ используются антикоагулянты (НФГ, НМГ, ПОАК), при этом выбор препарата и дозы определяются балансом тромботических / тромбоэмболических и геморрагических рисков.

Поступила / Received 27.04.2023
Поступила после рецензирования / Revised 18.05.2023
Принята в печать / Accepted 23.05.2023

Список литературы / References

1. Hart R.G., Diener H.C., Coutts S.B., Easton J.D., Granger C.B., O'Donnell M.J. et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):429–438. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
2. Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия. *Медицинский совет*. 2021;(4):78–87. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-78-87.
   Kulesh A.A., Demin D.A., Vinogradov O.I. Cryptogenic stroke. Part 1: Aorto-arterial embolism. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(4):78–87. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-78-87.
3. Кулеш А.А., Демин Д.А., Белопасова А.В., Мехряков С.А., Виноградов О.И., Сыромятникова Л.И., Зеньков А.А. Криптогенный инсульт. Часть 2: парадоксальная эмболия. *Медицинский совет*. 2021;(19):16–33. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-16-33.
   Kulesh A.A., Demin D.A., Belopasova A.V., Mekhryakov S.A., Vinogradov O.I., Syromyatnikova L.I., Ziankou A.A. Cryptogenic stroke. Part 2: paradoxical embolism. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(19):16–33. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-16-33.
4. Демин Д.А., Кулеш А.А., Янишевский С.Н., Климчук Д.О., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И. и др. Криптогенный инсульт. Часть 3: предсердная кардиопатия и скрытая фибрилляция предсердий. *Медицинский совет*. 2022;(21):8–18. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-8-18.
   Demin D.A., Kulesh A.A., Yanishevskiy S.N., Klimchuk D.O., Mekhryakov S.A., Syromyatnikova L.I. et al. Cryptogenic stroke. Part 3: atrial cardiopathy and silent atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(21):8–18. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-8-18.
5. Harris E.N., Gharavi A.E., Boey M.L., Patel B.M., Mackworth-Young C.G., Loizou S., Hughes G.R. Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1983;2(8361):1211–1214. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)91267-9.
6. Loizou S., McCrea J.D., Rudge A.C., Reynolds R., Boyle C.C., Harris E.N. Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol*. 1985;62:738–745. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4085154/.
7. Gharavi A.E., Harris E.N., Asherson R.A., Hughes G.R.V. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis*. 1987;46(1):1–6. https://doi.org/10.1136/ard.46.1.1.
8. Калашникова Л.А. *Неврология антифосфолипидного синдрома*. М.: Медицина; 2003. 256 с. Режим доступа: https://www.neurology.ru/book/nevrologiya-antifosfolipidnogo-sindroma.html.
   Kalashnikova L.A. *Sneddon's syndrome (association with anticardiolipin antibodies)*. Moscow: Meditsina; 2003. 256 p. (In Russ.) Available at: https://www.neurology.ru/book/nevrologiya-antifosfolipidnogo-sindroma.html.
9. Cervera R., Piette J.C., Font J., Khamashta M.A., Shoenfeld Y., Camps M.T. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019–1027. https://doi.org/10.1002/art.10187.
10. Cervera R., Khamashta M.A., Font J., Sebastiani G.D., Gil A., Lavilla P. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine*. 2003;82(5):299–308. https://doi.org/-10.1097/01.md.0000091181.93122.55.
11. Duarte-García A., Pham M.M., Crowson C.S., Amin S., Moder K.G,. Pruthi R.K. et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1545–1552. https://doi.org/10.1002/art.40901.
12. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56–71. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-56-71.
    Reshetnyak T.M. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56–71. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-56-71.
13. Khamashta M.A., Amigo M.C. Antiphospholipid syndorme: overview of pathogenesis, diagnosis, and management. In: Hochberg M.C., Silman A.J., Smolen J.S., Weinblatt M.E., Weisman M.H. (eds). *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. Vol. 2, p. 1144.
14. Bertolaccini M.L., Amengual O., Andreoli L., Atsumi T., Chighizola C.B., Forastiero R. et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmun Rev*. 2014;13(9):917–930. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.05.001.
15. Kalashnikova L.A. Цереброваскулярные нарушения при антифосфолипидном синдроме. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2011;5(1):39–43. Режим доступа: https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/315.
    Kalashnikova L.A. Cerebrovascular disorders in antiphospholipid syndrome. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2011;5(1):39–43. (In Russ.) Available at: https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/315.
16. Mehdi A.A., Uthman I., Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis and a window of treatment opportunities in the future. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(5):451–464. https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02281.x.
17. Pierangeli S.S., Chen P.P., Raschi E., Scurati S., Grossi C., Borghi M.O. et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost*. 2008;34(3):236–250. https://doi.org/10.1055/s-0028-1082267.
18. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
19. Cervera R., Asherson R.A. Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology*. 2003;207(1):5–11. https://doi.org/10.1078/0171-2985-00213.
20. Vassalo J., Spector N., de Meis E., Rabello L.S., Rosolem M.M., do Brasil P.E. et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with cancer: a prospective cohort study. *J Crit Care*. 2014;29(4):533–538. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.02.005.
21. Dlott J.S., Roubey R.A. Drug-induced lupus anticoagulants and antiphospholipid antibodies. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(1):71–78. https://doi.org/10.1007/s11926-011-0227-1.
22. Pengo V., Ruffatti A., Legnani C., Testa S., Fierro T., Marongiu F. et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011;118(17):4714–4718. https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-340232.
23. Uthman I., Godeau B., Taher A., Khamashta M. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*. 2008;22(4):187–194. https://doi.org/10.1016/j.blre.2008.03.005.
24. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Павлова Л.Н. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(3):4–8. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/3/031997-7298201131.
    Dobrynina L.A., Kalashnikova L.A., Pavlova L.N. Ischemic stroke in young age. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(3):4–8. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/3/031997-7298201131.
25. Arnson Y., Shoenfeld Y., Alon E., Amital H. The antiphospholipid syndrome as a neurological disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40(2):97–108. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.05.001.
26. Zuily S., Huttin O., Mohamed S., Marie P.Y., Selton-Suty C., Wahl D. Valvular heart disease in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(4):320. https://doi.org/10.1007/s11926-013-0320-8.
27. Sneddon I.B. Cerebro-vascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol*. 1965;77:180–185. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1965.tb14628.x.
28. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Кушекбаева А.Е., Грачева Л.А. Синдром Снеддона (связь с антителами к кардиолипину). *Клиническая медицина*. 1988;66(10):32–37. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=26563367.
    Kalashnikova L.A., Nasonov E.L., Kushekbaeva A.E., Gracheva L.A. Синдром Снеддона (связь с антителами к кардиолипину). *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 1988;66(10):32–37. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=26563367.
29. Kalashnikova L.A., Nasonov E.L., Kushekbaeva A.E., Gracheva L.A. Anticardiolipin antibodies in Sneddon's syndrome. *Neurology*. 1990;40:464–467. https://doi.org/10.1212/wnl.40.3_part_1.464.
30. Sanna G., Bertolaccini M.L., Cuadrado M.J., Laing H., Khamashta M.A., Mathieu A., Hughes G.R. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2003;30(5):985–992. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12734893/.
31. Калашникова Л.А. Неишемические неврологические проявления у больных с первичным антифосфолипидным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(2):18–23. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=9135283.
    Kalashnikova L.A. Non-ischemic neurological manifestations in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2005;105(2):18–23. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=9135283.
32. Калашникова Л.А., Джамантаева Б.Д. Неврологические проявления антифосфолипидного синдрома, имитирующие рассеянный склероз. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2015;(1):15–23. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/nevrologicheskie-proyavleniya-antifosfolipidnogo-sindroma-imitiruyuschie-rasseyannyy-skleroz.
    Kalashnikova L.A., Dzhamantaeva B.D. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome mimicking multiple sclerosis. *Journal Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan*. 2015;(1):15–23. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/nevrologicheskie-proyavleniya-antifosfolipidnogo-sindroma-imitiruyuschie-rasseyannyy-skleroz.
33. Stosic M., Ambrus J., Garg N., Weinstock-Guttman B., Ramanathan M., Kalman B. et al. MRI characteristics of patients with antiphospholipid syndrome and multiple sclerosis. *J Neurol*. 2010;257(1):63–71. https://doi.org/10.1007/s00415-009-5264-6.
34. Arachchillage D.R.J., Gomez K., Alikhan R., Anderson J.A.M., Lester W., Laffan M. Addendum to British Society for Haematology Guidelines on Investigation and Management of Antiphospholipid syndrome,

2012 (*Br. J. Haematol.* 2012;157:47–58): use of direct acting oral anticoagulants. *Br J Haematol.* 2020;189(2):212–215. https://doi.org/10.1111/bjh.16308.
35. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405.
36. Ortel T.L., Neumann I., Ageno W., Beyth R., Clark N.P., Cuker A. et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4(19):4693–4738. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830.
37. Pengo V., Denas G., Zoppellaro G., Jose S.P., Hoxha A., Ruffatti A. et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365–1371. https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848333.
38. Pastori D., Menichelli D., Cammisotto V., Pignatelli P. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Comparison of the International Guidelines. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:715878. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.715878.
39. Zuily S., Cohen H., Isenberg D., Woller S.C., Crowther M., Dufrost V. et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: guidance from the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2126–2137. https://doi.org/10.1111/jth.14935.
40. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M., Amoura Z., Cervera R., Costedoat-Chalumeau N. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;789(10):1296–1304. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213.
41. Khairani C.D., Bejjani A., Piazza G., Jimenez D., Monreal M., Chatterjee S. et al. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(1):16–30. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.008.
42. Arachchillage D.J., Laffan M., Pericleous C. Hydroxychloroquine as an Immunomodulatory and Antithrombotic Treatment in Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1331. https://doi.org/10.3390/ijms24021331.
43. Rand J.H., Wu X.X., Quinn A.S., Chen P.P., Hathcock J.J., Taatjes D.J. Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody-beta2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood.* 2008;112(5):1687–1695. https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-144204.
44. van den Borne B.E., Dijkmans B.A., de Rooij H.H., le Cessie S., Verweij C. Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor-alpha, interleukin 6, and interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells. *J Rheumatol.* 1997;24(1):55–60. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9002011/.
45. Tishler M., Yaron I., Shirazi I., Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: Its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(4):253–256. https://doi.org/10.1136/ard.58.4.253.
46. Ghasemnejad-Berenji H., Ghaffari Novin M., Hajshafiha M., Nazarian H., Hashemi S.M., Ilkhanizadeh B. et al. Immunomodulatory effects of hydroxychloroquine on Th1/Th2 balance in women with repeated implantation failure. *Biomed Pharmacother.* 2018;107:1277–1285. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.027.
47. Achuthan S., Ahluwalia J., Shafiq N., Bhalla A., Pareek A., Chandurkar N., Malhotra S. Hydroxychloroquine's Efficacy as an Antiplatelet Agent Study in Healthy Volunteers: A Proof of Concept Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015;20(2):174–180. https://doi.org/10.1177/1074248414546324.
48. Bang O.Y., Chung J.W., Lee M.J., Seo W.K., Kim G.M., Ahn M.J., OASIS-Cancer Study Investigators. Cancer-Related Stroke: An Emerging Subtype of Ischemic Stroke with Unique Pathomechanisms. *J Stroke.* 2020;22(1):1–10. https://doi.org/10.5853/jos.2019.02278.
49. Navi B.B., Kasner S.E., Elkind M.S.V., Cushman M., Bang O.Y., DeAngelis L.M. Cancer and Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke.* 2021;52(3):1121–1130. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032002.
50. Chen Y.J., Dong R.G., Zhang M.M., Sheng C., Guo P.F., Sun J. Cancer-related stroke: Exploring personalized therapy strategies. *Brain Behav.* 2022;12(9):e2738. https://doi.org/10.1002/brb3.2738.
51. Jang H.S., Choi J., Shin J., Chung J.W., Bang O.Y., Kim G.M. et al. The Long-Term Effect of Cancer on Incident Stroke: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Korea. *Front Neurol.* 2019;10:52. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00052.
52. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Elkind M.S., Panageas K.S., DeAngelis L.M. Association between incident cancer and subsequent stroke. *Ann Neurol.* 2015;77(2):291–300. https://doi.org/10.1002/ana.24325.
53. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Okin P.M., Elkind M.S.V. et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(8):926–938. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.047.
54. Zöller B., Ji J., Sundquist J., Sundquist K. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur J Cancer.* 2012;48(12):1875–1883. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.01.005.
55. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Okin P.M., Tagawa S.T. et al. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood.* 2019;133(8):781–789. https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-860874.
56. Hart R.G., Catanese L., Perera K.S., Ntaios G., Connolly S.J. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke.* 2017;48(4):867–872. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016414.
57. Navi B.B., Singer S., Merkler A.E., Cheng N.T., Stone J.B., Kamel H. et al. Cryptogenic subtype predicts reduced survival among cancer patients with ischemic stroke. *Stroke.* 2014;45(8):2292–2297. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005784.
58. Schwarzbach C.J., Schaefer A., Ebert A., Held V., Bolognese M., Kablau M. et al. Stroke and cancer: the importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology. *Stroke.* 2012;43(11):3029–3034. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.658625.
59. Selvik H.A., Bjerkreim A.T., Thomassen L., Waje-Andreassen U., Naess H., Kvistad C.E. When to Screen Ischaemic Stroke Patients for Cancer. *Cerebrovasc Dis.* 2018;45(1–2):42–47. https://doi.org/10.1159/000484668.
60. Gon Y., Sakaguchi M., Takasugi J., Kawano T., Kanki H., Watanabe A. et al. Plasma D-dimer levels and ischaemic lesions in multiple vascular regions can predict occult cancer in patients with cryptogenic stroke. *Eur J Neurol.* 2017;24(3):503–508. https://doi.org/10.1111/ene.13234.
61. Cocho D., Gendre J., Boltes A., Espinosa J., Ricciardi A.C., Pons J. et al. Predictors of occult cancer in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(6):1324–1328. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.02.006.
62. Seok J.M., Kim S.G., Kim J.W., Chung C.S., Kim G.M., Lee K.H., Bang O.Y. Coagulopathy and embolic signal in cancer patients with ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2010;68(2):213–219. https://doi.org/10.1002/ana.22050.
63. Graus F., Rogers L.R., Posner J.B. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore).* 1985;64(1):16–35. https://doi.org/10.1097/00005792-198501000-00002.
64. Kim S.G., Hong J.M., Kim H.Y., Lee J., Chung P.W., Park K.Y. et al. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms: a multicenter study in Korea. *Stroke.* 2010;41(4):798–801. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.571356.
65. Navi B.B., Singer S., Merkler A.E., Cheng N.T., Stone J.B., Kamel H. et al. Recurrent thromboembolic events after ischemic stroke in patients with cancer. *Neurology.* 2014;83(1):26–33. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000539.
66. Gon Y., Okazaki S., Terasaki Y., Sasaki T., Yoshimine T., Sakaguchi M., Mochizuki H. Characteristics of cryptogenic stroke in cancer patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(4):280–287. https://doi.org/10.1002/acn3.291.
67. Merkler A.E., Navi B.B., Singer S., Cheng N.T., Stone J.B., Kamel H. et al. Diagnostic yield of echocardiography in cancer patients with ischemic stroke. *J Neurooncol.* 2015;123(1):115–121. https://doi.org/10.1007/s11060-015-1768-3.
68. Kikuno M., Ueno Y., Takekawa H., Kanemaru K., Shimizu T., Kuriki A. et al. Distinction in Prevalence of Atherosclerotic Embolic Sources in Cryptogenic Stroke With Cancer Status. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(21):e021375. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.021375.
69. Finelli P.F., Nouh A. Three-Territory DWI Acute Infarcts: Diagnostic Value in Cancer-Associated Hypercoagulation Stroke (Trousseau Syndrome). *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(11):2033–2036. https://doi.org/10.3174/ajnr.A4846.
70. Nouh A.M., Staff I., Finelli P.F. Three Territory Sign: An MRI marker of malignancy-related ischemic stroke (Trousseau syndrome). *Neurol Clin Pract.* 2019;9(2):124–128. https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000603.
71. Wang J.Y., Zhang G.J., Zhuo S.X., Wang K., Hu X.P., Zhang H., Qu L.D. D-dimer >2.785 μg/ml and multiple infarcts ⩾3 vascular territories are two characteristics of identifying cancer-associated ischemic stroke patients. *Neurol Res.* 2018;40(11):948–954. https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1504179.
72. Carrier M., Le Gal G., Wells P.S., Fergusson D., Ramsay T., Rodge M.A. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med.* 2008;149(5):323–333. https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-5-200809020-00007.
73. Carrier M., Lazo-Langner A., Shivakumar S., Tagalakis V., Zarychanski R., Solymoss S. et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2015;373(8):697–704. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506623.
74. Lee M.J., Chung J.W., Ahn M.J., Kim S., Seok J.M., Jang H.M. et al. Hypercoagulability and Mortality of Patients with Stroke and Active Cancer: The OASIS-CANCER Study. *J Stroke.* 2017;19(1):77–87. https://doi.org/10.5853/jos.2016.00570.
75. Nakajima S., Kawano H., Yamashiro K., Tanaka R., Kameda T., Kurita N. et al. Post-Treatment Plasma D-Dimer Levels Are Associated With Short-Term Outcomes in Patients With Cancer-Associated Stroke. *Front Neurol.* 2022;13:868137. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.868137.
76. Kawano H., Honda Y., Amano T., Okano H., Suzuki R., Torii M. et al. Subcutaneous Heparin Therapy for Patients with Cancer-Associated Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(2):399–404. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.012.
77. Hsu J.Y., Liu A.B. Anticoagulants for cancer-associated ischemic stroke. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2019;31(3):144–148. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_55_19.

78. Nam K.W., Kim C.K., Kim T.J., An S.J., Oh K., Ko S.B., Yoon B.W. Treatment of Cryptogenic Stroke with Active Cancer with a New Oral Anticoagulant. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(12):2976–2980. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.07.029.
79. Farge D., Frere C., Connors J.M., Khorana A.A., Kakkar A., Ay C. et al. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):e334-e347. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00160-7.
80. Whitlock R.P., Sun J.C., Fremes S.E., Rubens F.D., Teoh K.H. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e576S-e600S. https://doi.org/10.1378/chest.11-2305.
81. Martinez-Majander N., Ntaios G., Liu Y.Y., Ylikotila P., Joensuu H., Saarinen J. et al. Rivaroxaban versus aspirin for secondary prevention of ischaemic stroke in patients with cancer: a subgroup analysis of the NAVIGATE ESUS randomized trial. *Eur J Neurol*. 2020;27(5):841–848. https://doi.org/10.1111/ene.14172.
82. Lee A.Y.Y. When can we stop anticoagulation in patients with cancer-associated thrombosis? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):128–135. https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.128.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.А. Кулеш, А.В. Белопасова, Д.А. Демин**
Концепция и дизайн исследования – **А.А. Кулеш, А.В. Белопасова, Д.А. Демин**
Написание текста – **А.А. Кулеш, А.В. Белопасова, Д.А. Демин, С.А. Мехряков, Л.И. Сыромятникова, О.И. Виноградов**
Сбор и обработка материала – **А.А. Кулеш, А.В. Белопасова, Д.А. Демин**
Обзор литературы – **А.А. Кулеш, А.В. Белопасова, Д.А. Демин**
Перевод на английский язык –**С.А. Мехряков**
Анализ материала – **А.А. Кулеш, А.В. Белопасова, Д.А. Демин**
Статистическая обработка – **А.А. Кулеш, А.В. Белопасова, Д.А. Демин**
Редактирование – **О.И. Виноградов**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.А. Кулеш, А.В. Белопасова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Aleksey A. Kulesh, Anastasia V. Belopasova, Dmitry A. Demin**
Study concept and design – **Aleksey A. Kulesh, Anastasia V. Belopasova, Dmitry A. Demin**
Text development – **Aleksey A. Kulesh, Anastasia V. Belopasova, Dmitry A. Demin**, **Sergey A. Mekhryakov, Lyudmila I. Syromyatnikova, Oleg I. Vinogradov**
Collection and processing of material – **Aleksey A. Kulesh, Anastasia V. Belopasova, Dmitry A. Demin**
Literature review – **Aleksey A. Kulesh, Anastasia V. Belopasova, Dmitry A. Demin**
Translation into English – **Sergey A. Mekhryakov**
Material analysis – **Aleksey A. Kulesh, Anastasia V. Belopasova, Dmitry A. Demin**
Statistical processing – **Aleksey A. Kulesh, Anastasia V. Belopasova, Dmitry A. Demin**
Editing – **Oleg I. Vinogradov**
Approval of the final version of the article – **Aleksey A. Kulesh, Anastasia V. Belopasova**

Информация об авторах:

Кулеш Алексей Александрович, д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; Городская клиническая больница № 4; 614107, Россия, Пермь, ул. КИМ, д. 2; https://orcid.org/0000-0001-6061-8118; aleksey.kulesh@gmail.com
Белопасова Анастасия Владимировна, к.м.н., научный сотрудник, 3-е неврологическое отделение, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; https://orcid.org/0000-0003-3124-2443; belopasova@neurology.ru
Демин Дмитрий Алексеевич, врач-невролог, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; 414004, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4; https://orcid.org/0000-0003-2670-4172; demin2404@mail.ru
Мехряков Сергей Александрович, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница № 4; 614107, Россия, Пермь, ул. КИМ, д. 2; https://orcid.org/0000-0001-5679-4100; heartolog@gmail.com
Сыромятникова Людмила Илариевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней №1, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; Городская клиническая больница № 4; 614107, Россия, Пермь, ул. КИМ, д. 2; https://orcid.org/0000-0002-8305-1115; ilarievna@gmail.com
Виноградов Олег Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; https://orcid.org/0000-0002-3847-9366; olvinog1975@gmail.com

Information about the authors:

Aleksey A. Kulesh, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; City Clinical Hospital No. 4; 2, KIM St., Perm, 614107, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6061-8118; aleksey.kulesh@gmail.com
Anastasia V. Belopasova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, 3rd Neurological Department, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3124-2443; belopasova@neurology.ru
Dmitry A. Demin, Neurologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery; 4, Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2670-4172; demin2404@mail.ru
Sergey A. Mekhryakov, Cand. Sci. (Med.), Ultrasound Diagnostics Doctor, City Clinical Hospital No. 4; 2, KIM St., Perm, 614107, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5679-4100; heartolog@gmail.com
Lyudmila I. Syromyatnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 1, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; City Clinical Hospital No. 4; 2, KIM St., Perm, 614107, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8305-1115; ilarievna@gmail.com
Oleg I. Vinogradov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology with a Course in Neurosurgery, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3847-9366; olvinog1975@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-190

Обзорная статья / Review article

Возможности нейровизуализационных и нейрофизиологических методов исследования для объективизации реабилитационного потенциала у пациентов, перенесших ишемический инсульт (аналитический обзор литературы)

Е.В. Костенко[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0003-0902-348X, ekostenko58@mail.ru
А.Г. Кашежев[1], https://orcid.org/0000-0001-7483-1796, kashezhevalim@gmail.com
Д.И. Нахрапов[1], https://orcid.org/0000-0003-3727-6302, ndii@mail.ru
И.В. Погонченкова[1], https://orcid.org/0000-0001-5123-5991, pogonchenkovaiv@zdrav.mos.ru

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

[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117

Резюме

Церебральный инсульт (ЦИ) остается важнейшей медико-социальной проблемой. По имеющимся данным, лишь 25% лиц, перенесших инсульт, возвращаются к преморбидному уровню повседневной или трудовой активности, у большинства пациентов остаются резидуальные неврологические нарушения различной степени выраженности. Эффективная реабилитация пациентов с ЦИ требует не только своевременного начала лечения, но и индивидуального выбора реабилитационной программы. Для оптимизации реабилитационной стратегии в каждом конкретном случае необходимо ставить цели и задачи с учетом реабилитационного потенциала (РП) и прогноза восстановления пациента. В настоящей работе приводится определение РП и способы его описания. Рассматриваются существующие нейрофизиологические методы оценки РП функционального восстановления после ЦИ, такие как электроэнцефалография, вызванные потенциалы и диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). Представлены сведения о нейровизуализационных методах диагностики – компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в контексте определения РП. Подробно освещены возможности функциональной и диффузионно-тензорной МРТ головного мозга для оценки РП в различные периоды заболевания. Рассматриваются и другие возможные предикторы восстановления нарушенных функций: объем и локализация поражения, возраст пациента, когнитивные функции и лабораторные показатели. Описываются современные комплексные подходы формирования алгоритмов количественной оценки РП. В частности, описаны актуальные алгоритмы оценки РП – PREP2 для верхней конечности и TWIST для прогнозирования восстановления нарушений функции ходьбы. В настоящий момент не существует общепринятых методов для определения и квантификации РП. Предложенные для этого инструменты недостаточно чувствительны и специфичны либо не подходят для рутинной клинической практики.

Ключевые слова: инсульт, нейрореабилитация, медицинская реабилитация, реабилитационный потенциал, реабилитационные предикторы, транскраниальная магнитная стимуляция, трактография, PREP2

Благодарности. Исследование выполнено при поддержке гранта правительства г. Москвы №1503-7/2.

Для цитирования: Костенко Е.В., Кашежев А.Г., Нахрапов Д.И., Погонченкова И.В. Возможности нейровизуализационных и нейрофизиологических методов исследования для объективизации реабилитационного потенциала у пациентов, перенесших ишемический инсульт (аналитический обзор литературы). *Медицинский совет.* 2023;17(10):32–40. https://doi.org/10.21518/ms2023-190.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities neuroimaging and neurophysiological research methods to objectify rehabilitation potential in patients with ischemic stroke (analytical review of the literature)

Elena V. Kostenko[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0003-0902-348X, ekostenko58@mail.ru
Alim G. Kashezhev[1], https://orcid.org/0000-0001-7483-1796, kashezhevalim@gmail.com
Dmitry I. Nakhrapov[1], https://orcid.org/0000-0003-3727-6302, ndii@mail.ru
Irena V. Pogonchenkova[1], https://orcid.org/0000-0001-5123-5991, pogonchenkovaiv@zdrav.mos.ru

© Костенко Е.В., Кашежев А.Г., Нахрапов Д.И., Погонченкова И.В., 2023

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

[2] Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia

Abstract

Cerebral stroke (CS) remains the most important medical and social problem. According to available data, only 25% of stroke survivors return to the premorbid level of daily or work activity, most patients have residual neurological disorders of varying severity. Effective rehabilitation of patients with CS requires not only timely initiation of treatment, but also an individual choice of rehabilitation program. To optimize the rehabilitation strategy in each case, it is necessary to set goals and objectives taking into account the rehabilitation potential (RP) and the prognosis of the patient's recovery. This paper provides a definition of RP and ways to describe it. The existing neurophysiological methods for assessing the RP of functional recovery after CS, such as electroencephalography, evoked potentials and diagnostic transcranial magnetic stimulation (TMS), are considered. Information about neuroimaging diagnostic methods – computer (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the context of determining RP is presented. The possibilities of functional and diffusion-tensor MRI of the brain for assessing RP in various periods of the disease are highlighted in detail. Other possible predictors of the restoration of impaired functions are also considered – the volume and localization of the brain lesion, the patient's age, cognitive functions and laboratory parameters. Modern complex approaches to the formation of algorithms for the quantitative assessment of RP are described. In particular, the current algorithms for evaluating RP – PREP2 for the upper limb and TWIST for predicting the recovery of walking disorders are described. Currently, there are no generally accepted methods for determining and quantifying RP. The instruments proposed for this purpose are insufficiently sensitive and specific or are not suitable for routine clinical practice.

Keywords: stroke, neurorehabilitation, medical rehabilitation, rehabilitation potential, rehabilitation predictors, transcranial magnetic stimulation, tractography, PREP2

Acknowledgment. The study was supported by the Grant of the Government of Moscow No. 1503-7/2.

For citation: Kostenko E.V., Kashezhev A.G., Nakhrapov D.I., Pogonchenkova I.V. Possibilities neuroimaging and neurophysiological research methods to objectify rehabilitation potential in patients with ischemic stroke (analytical review of the literature). *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):32–40. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-190.

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

ВВЕДЕНИЕ

Церебральный инсульт (ЦИ) остается ведущей причиной первичной инвалидизации трудоспособного населения. В последние 30 лет наметилась тенденция к увеличению абсолютного числа новых случаев инсульта во всем мире. Только за 2019 г. было зафиксировано 12 млн случаев ЦИ [1]. Также отмечается рост показателя DALY (disability-adjusted life year), увеличение которого к 2047 г. в Европе прогнозируется на 33% [2, 3]. Аналогичные тенденции, по данным эпидемиологических исследований, в отношении увеличения числа лиц, выживших после инсульта, отмечены и в других странах [4, 5].

Ежегодно в РФ регистрируется более 400 тыс. случаев инсульта и только 8–10% из них завершаются полным восстановлением нарушенных функций в течение первых трех месяцев. Число лиц с последствиями инсульта в 2019 г. составило более 80 млн, каждый третий из них имеет выраженные ограничения повседневного функционирования [6].

В структуре ЦИ превалирует ишемический инсульт (ИИ), который развивается в 4–6 раз чаще геморрагического. Клиническая картина ИИ обусловлена объемом и локализацией очага повреждения. Наибольший вклад в нарушение функционирования пациента и инвалидизацию вносят двигательные и речевые расстройства. Заболевание развивается остро, и в подавляющем числе случаев неврологический дефицит нарастает в течение нескольких минут, реже часов или суток. После острой фазы заболевания, которая длится до 21 дня, начинается ранний восстановительный период, для которого характерна интенсивная активация процессов нейропластичности и репарации нервной системы, направленная на реорганизацию структуры головного мозга и формирование новых коннектомов [7].

Степень и скорость восстановления функциональной активности сильно различается у пациентов и зависит от различных факторов, которые в совокупности влияют на реабилитационный потенциал (РП) в каждом конкретном случае.

РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ И ПОДХОДЫ К ЕГО ОЦЕНКЕ

Вопрос о содержании и критериях оценки РП до настоящего времени остается дискуссионным и недостаточно разработанным. В большинстве своем клиницисты используют эмпирические методы – тяжесть и объем поражения, выраженность симптомов, возраст и тяжесть сопутствующей патологии. При таком подходе точность реабилитационного прогноза на ранних этапах реабилитации составляет около 60% среди опытных специалистов в области реабилитационной медицины [8].

Согласно определению ВОЗ, реабилитационный потенциал рассматривается как совокупность физиологических, биологических, социальных и иных факторов, которые определяют максимально возможную степень восстановления нарушенных функций у пациента.

Выделяют высокий, средний, низкий и крайне низкий РП[1]. Определение РП «является необходимой предпосылкой не только для определения реабилитационного прогноза и адекватного построения реабилитационной программы, но и для организации реабилитационного процесса», согласно Л. Вайману, а также для формирования индивидуальной реабилитационной стратегии. Однако термин «реабилитационный потенциал» встречается чаще в научной литературе и не находит должного применения в практической медицине.

Применение высокотехнологичных и экономически затратных реабилитационных программ у пациента с высоким РП часто бывает избыточно, а для пациента с низким РП нецелесообразно, т. к. функционального восстановления у такого пациента не предполагается, а интенсивная физическая нагрузка скорее вызовет срыв адаптации, чем лечебный эффект. Для определения РП существуют различные стратегии, которые в основном нацелены на выявление факторов или предикторов, определяющих возможности конкретного пациента для восстановления конкретных функций.

В настоящее время ведется активный поиск различных факторов или их совокупности, которые могут достоверно предсказать, как именно будет происходить процесс репарации нервной системы. В качестве возможных предикторов рассматриваются биохимические и генетические маркеры, данные анкетирования и тестирования по различным шкалам, социоэкономические факторы, результаты нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований [9]. Стоит также отметить, что поиск направлен прежде всего на предикторы двигательного восстановления, в то время как факторы, влияющие на когнитивные, аффективные и сенсорные нарушения в реабилитационном исходе инсульта, исследуются значительно реже [9]. Уже определено множество предикторов хорошего функционального восстановления, однако речь идет именно о категориальных факторах. Имеются данные о связи между возрастом пациента и степенью восстановления движений в паретичных конечностях, что объясняется лучшей нейропластичностью и большим функциональным резервом у молодых пациентов [10], но эти факторы сложно или невозможно квантифицировать. Проблема количественной оценки РП у пациентов с ишемическим инсультом требует дальнейшего изучения.

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ

К важнейшему фактору развития двигательного дефицита наиболее часто относят поражение прямых и непрямых путей кортикоспинального тракта [11]. Состояние кортикоспинального тракта, которое можно оценить с помощью МРТ или вызванных потенциалов, может быть использовано в прогнозировании восстановления двигательной функции у пациентов с инсультом. Так, было показано, что выраженное и асимметричное поражение кортикоспинального тракта является неблагоприятным предиктором восстановления двигательного функционирования. Проведенное сравнение поражения моторной коры и кортикоспинального тракта показало большую значимость последнего в восстановлении двигательных функций [12, 13]. Изучение возможности оценки РП на основе выраженности поражения кортикоспинального тракта показало 75%-ную надежность [14]. В других исследованиях было показано, что кортикоспинальные тракты можно изучать с помощью магнитно-резонансной диффузионно-тензорной томографии (ДТ-МРТ), исследуя фракционную анизотропию, которая проявляется более ускоренной диффузией воды в путях, чем в окружающих тканях белого вещества головного мозга [15]. Повышенная фракционная анизотропия на стороне поражения кортикоспинального тракта чаще всего присутствует при двигательном дефиците. Большинство исследований сконцентрированы на латеральных кортикоспинальных путях. Однако имеются исследования, которые показывают, что у пациентов, которые смогли сохранить латеральные прямые пути на стороне поражения, отмечалось более хорошее восстановление после инсульта [16, 17]. Имеются данные и о значимости вестибулоспинального и ретикулоспинального трактов в восстановлении двигательных функций [18, 19]. Было показано, что степень восстановления фракционной анизотропии в виде уменьшения разницы между началом и концом реабилитационного вмешательства соотносится с лучшими показателями восстановления двигательных функций [20].

Таким образом, нейровизуализационные методы исследования – компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяют оценить объем и локализацию поражения при ИИ, а также функциональное состояние нервной ткани или проводящих путей в некоторых протоколах. Диагноз «ИИ» в первую очередь клинический, но в настоящее время большинству пациентов проводится либо нативная КТ, либо МРТ в режимах FLAIR и DWI, поэтому многие исследования посвящены именно методам нейровизуализации как возможным предикторам восстановления.

Среди всех методов нейровизуализации при инсульте наименее информативна нативная КТ. В силу особенностей течения заболевания в первые сутки не всегда возможно определить наличие ишемического очага. Для улучшения диагностических возможностей метода применяются различные режимы с контрастным усилением, которые позволяют оценить состояние отдельных участков головного мозга и проходимость брахиоцефальных артерий. Перфузионная КТ головного мозга с определением объема инсульта является ранним и информативным предиктором функционального восстановления после перенесенного ИИ. Сравнительный анализ 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показал прямую связь между объемом очага и функциональными исходами в течение 90 дней после инсульта, оцененными по модифицированной шкале Рэнкина [21].

Однако взаимоотношения объема и локализации поражения довольно сложны. По результатам ряда РКИ

[1] Предупреждение инвалидности и реабилитация. Доклад Комитета экспертов ВОЗ по предупреждению инвалидности и реабилитации. Женева; 1983. Режим доступа: http://www.who.int/iris/handle/10665/91053.

худшее функциональное восстановление было у пациентов с инсультом в зонах компактного прохождения пирамидного тракта – в области заднего бедра внутренней капсулы и лучистого венца, даже несмотря на их небольшой объем. Лучшее восстановление отмечалось у пациентов с корковыми поражениями. В последнее время предполагается, что бóльшее значение для реабилитации имеет локализация поражения, в то время как объем поражения имеет значение при глубинном поражении головного мозга [22]. Кроме того, необходимо учитывать, что объем поражения, выявляемый при КТ и МРТ в различных режимах, может значительно различаться, при этом изменяясь во времени, что требует дополнительного уточнения времени выполнения исследования для повышения его прогностической ценности [23].

Помимо структурных изменений при нейровизуализации можно оценить функциональное состояние головного мозга. В различных исследованиях показана функциональная асимметрия после перенесенного инсульта – повышение активности интактного полушария с одновременным снижением ее в пораженном. Считается, что более выраженная асимметрия является плохим прогностическим признаком, однако не совсем ясна причинно-следственная связь между повышением активности интактного полушария и ее уменьшением в пораженном. В литературном обзоре 2012 г. показано, что меньшая активация контрлатерального полушария коррелировала с лучшими функциональными исходами инсульта [24].

Для оценки РП, помимо структурной нейровизуализации, применяется и функциональная. Так, в исследовании 2018 г. было показано, что МРТ в режиме resting state также может быть предиктором функционального восстановления через 90 дней после перенесенного инсульта [25].

ДТ-МРТ (трактография) позволяет оценить состояние проводящих путей в белом веществе головного мозга, однако имеет меньшую разрешающую способность по сравнению с МРТ в других режимах [26]. Метаанализ научных работ по ДТ-МРТ в острой и подострой стадии ИИ показал корреляцию между степенью поражения кортикоспинального тракта и последующим восстановлением функции верхней конечности, однако в выборке было всего 11 исследований с малым числом пациентов [27].

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Изучение возможностей электроэнцефалографии (ЭЭГ) и вызванных потенциалов (ВП) не показало их существенной значимости для квантификации РП. Большинство исследований посвящены изучению особенностей ЭЭГ у пациентов в остром периоде ИИ.

Проведенный анализ изменения ритмической активности коры у 24 пациентов с острым ИИ показал, что больший объем инфаркта связан с более высокой двусторонней дельта-активностью. Увеличение дельта-ритма было связано с более выраженным моторным дефицитом, в то же время повышение бета-ритма на стороне поражения коррелировало с менее выраженным неврологическим дефицитом. Авторами был сделан вывод о дополнительной значимости ЭЭГ в оценке двигательного дефицита [28]. Также в одном из последних исследований ЭЭГ у 50 пациентов с острым ИИ показано, что измерения ЭЭГ нейронной функции значительно дополняют клиническую и нейровизуализационную характеристики для объяснения первоначальной оценки NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) в условиях отделения неотложной помощи при остром инсульте. Авторы заключают, что ЭЭГ содержит информацию, которая может быть полезна в начале инсульта [29].

В одном исследовании, включавшем 20 пациентов с ИИ, которым проводилась тромболитическая терапия, установлено, что соотношение дельта- и альфа-ритма, его увеличение говорило о неблагоприятном восстановлении в течение 6 мес. [30]. В другом исследовании было показано, что среднее значение частичной когерентной направленности при ЭЭГ позволяет оценить количественное взаимоотношение между гемисферами головного мозга и механизмы восстановления после инсульта [31].

Достаточное количество исследований было в отношении асимметрии высоких частотных активностей в гемисферах мозга и их влияния на прогноз улучшения двигательных функций: так, индекс симметричности мозга имел четкие взаимосвязи со степенью улучшения двигательной функции после инсульта [32–34].

ВП также могут рассматриваться как дополнительный инструмент оценки РП. Особое внимание направлено на изучение возможностей использования слуховых и соматосенсорных вызванных потенциалов для прогноза неблагоприятных реабилитационных исходов [35–37]. Исследования, направленные на изучение возможностей использования ЭЭГ и ВП для прогноза реабилитационных исходов у пациентов с ИИ, несмотря на их многочисленность, в основном сконцентрированы на остром периоде инсульта, проведены на малочисленных и разнородных выборках, трудно сравнимы в связи с методологическими различиями.

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ

Первый опыт по оценке функционального состояния центральной нервной системы с помощью транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) был проведен в 1985 г. английским ученым Энтони Баркером [38]. В результате был получен вызванный моторный ответ (ВМО) первичной моторной коры, зарегистрированный с помощью электронейромиографии (ЭНМГ) с короткой мышцы, приводящей большой палец. Это событие ознаменовало новую эру в нейрофизиологических исследованиях. ТМС позволяет оценить возбудимость и проводимость нервной ткани в определенной области при возможности оценить ответ каким-либо объективным образом, например, зафиксировать мышечное сокращение по данным ЭНМГ или соматосенсорные вызванные потенциалы [39].

Традиционно ТМС применяется в нейрофизиологии и позволяет оценить состояние кортикоспинальных

трактов, берущих свое начало в первичной моторной коре. Кортикоспинальный тракт достаточно гетерогенен, и недавние исследования показали, что в некоторых случаях результаты ТМС не коррелируют с выраженностью повреждения тракта, например у пациентов с наследственной спастической параплегией, при которой вызванные моторные ответы остаются достаточно сохранными, несмотря на выраженную пирамидную симптоматику [40]. Тем не менее данная патология является скорее исключением и в подавляющем большинстве случаев ТМС позволяет оценить состояние проводящих путей и, более того, активно используется в диагностике различных заболеваний, таких как болезнь двигательного нейрона или острое нарушение мозгового кровообращения.

Диагностическая ТМС первичной моторной коры, особенно навигационная, является наиболее перспективным методом оценки РП у больных с поражением ЦНС. Показатели ТМС, такие как время и скорость проведения, порог и амплитуда ВМО, коррелируют не только с выраженностью неврологического дефицита, но и позволяют прогнозировать дальнейшую динамику заболевания. В исследовании, проведенном J. Jo, было показано, что соотношение амплитуд ВМО с пораженной и здоровой стороны коррелирует с функциональными исходами инсульта в следующие 3 мес. Чем меньше была разница, тем более эффективным было восстановление. При этом абсолютные значения амплитуды ВМО при регрессионном анализе какой-либо прогностической ценности не показали [41]. Схожие результаты были получены в другом исследовании, где пациентам проводилась диффузно-тензорная МРТ и диагностическая ТМС. Фракционная анизотропия была значительно выше у пациентов с худшим восстановлением, такие же результаты дала и ТМС [42]. В систематическом обзоре, включавшем 15 исследований, также показана возможность использовать ТМС как прогностический критерий.

Следует отметить, что все перечисленные работы посвящены восстановлению двигательных функций верхней конечности.

В последнее время внимание исследователей привлекает изучение возможностей использования нескольких методов для определения РП. Изучалось применение сгенерированных ТМС ЭЭГ-ритмов в исследовании внутримозговых взаимодействий при сосудистых повреждениях головного мозга. ЭЭГ-исследование при ТМС позволяет выявить ВМО и реактивацию мозга после стимуляции, тем самым оценить процессы активации, реактивации и распространения в головном мозге. Сам импульс, вызванный ТМС, можно оценить посредством ЭЭГ на фоне обычной кортикальной активности. Тем самым к моторной оценке от ТМС добавляется оценка других функциональных свойств коры головного мозга [43–45].

При изучении сгенерированных ТМС электроэнцефалографических импульсов у пациентов с инсультом было установлено, что имеются определенные компоненты, которые могут быть рассмотрены как предикторы степени восстановления функций [46]. Так, снижение пиковой задержки P300 коррелировало с худшим прогнозом восстановления функции руки после инсульта [47]. N100-компонент ТМС может быть рассмотрен как предиктор положительного исхода восстановления [48].

Вышеописанное направление объективизации РП и прогнозов восстановления после ЦИ продолжает быть предметом научных исследований.

ДРУГИЕ ПРЕДИКТОРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Обширный метаанализ влияния различных когнитивных доменов на функциональное восстановление и качество жизни пациентов с нетравматическим поражением ЦНС, в т. ч. с инсультом, показал, что сохранное внимание и зрительно-пространственные функции являются специфическими предикторами восстановления повседневной активности пациентов, однако никак не влияют на качество жизни [49].

Все чаще разрабатываются прогностические модели для прогнозирования полного выздоровления при ИИ. Систематический обзор и метаанализ, включавший 10 исследований с 23 моделями, разработанными для пожилых пациентов с умеренно тяжелым ИИ и высоким уровнем дохода, показал, что из всех моделей валидирована была только одна. Авторы сделали выводы, что существует необходимость в разработке моделей в других условиях, особенно для групп населения с низким и средним уровнем дохода. При этом должны быть валидированы все модели и представлены показатели эффективности, охватывающие два ключевых вопроса: дискриминацию и калибровку [50]. Поиск предикторов функционального восстановления после инсульта с помощью машинного обучения (автоматического распознавания образа) по данным 19 исследований также не показал каких-либо однозначных результатов в связи с гетерогенностью и малыми объемами выборок, способами оценки, различиями в концепции поиска этих факторов [51]. В исследованиях, включенных в поиск, оценивались качество жизни, функциональная независимость, степень выраженности неврологических нарушений, в частности гемипареза, атаксии, нарушений чувствительности, бульбарных нарушений и множества других симптомов и синдромов, что не позволило привести их к общему знаменателю. В систематическом обзоре 2018 г. было показано, что наиболее распространенными предикторами возвращения к труду лиц трудоспособного возраста с инсультом были меньшая выраженность неврологического дефицита, большая независимость в повседневной жизни и лучшие когнитивные способности. При этом число случаев возвращения к работе увеличивалось со временем. Так, средняя частота увеличивалась с 41% в период от 0 до 6 мес., 53% через 1 год, 56% через 1,5 года до 66% в период от 2 до 4 лет после инсульта. Авторы сделали вывод, что весь спектр факторов, влияющих на возвращение к труду, еще не изучен и необходимы дальнейшие исследования для оценки мероприятий, влияющих на восстановление трудоспособности [52]. В недавнем систематическом обзоре был сделан вывод,

что восстановление афатического дефекта вследствие инсульта происходило быстрее у пациентов более молодого возраста и пациентов с более ранним началом логопедических занятий [53].

АЛГОРИТМЫ ОЦЕНКИ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА

Накопленный научно-практический опыт современной медицины диктует необходимость использовать несколько методов для определения РП и учитывать несколько факторов. Выявление отдельных наиболее значимых предикторов функционального восстановления после ЦИ необходимо для составления алгоритмов оценки РП. Первым таким алгоритмом явился протокол PREP (Predict Recovery Potential algorithm), разработанный для прогнозирования улучшения моторики верхней конечности после инсульта с клинической оценкой и диффузионно-тензорной визуализацией [54]. Алгоритм имел следующие характеристики: точность определения положительного прогноза в 88%, отрицательного прогноза в 83%, специфичность в 88% и чувствительность в 73% случаев. Авторы отмечали, что часть ошибочных оценок может происходить при изолированном поражении моторной коры с сохранными двигательными путями, тем самым показатели инструментальных методов не могли полноценно оценить степень поражения двигательной системы в целом [55].

В дальнейшем были проведены исследования алгоритма на большей выборке, что снизило эффективность PREP в общем прогнозе до 68%. Но было доказано положительное влияние оценки РП на уменьшение сроков пребывания пациентов в реабилитационных отделениях в связи с уверенностью специалистов и самих пациентов в том или ином исходе. В то же время использование алгоритма не улучшало исход реабилитации [56].

В 2017 г. были представлены два алгоритма оценки РП у больных с ишемическим инсультом: PREP2 – пересмотренная версия алгоритма PREP и TWIST для прогнозирования восстановления ходьбы. Версия алгоритма PREP2 заключается в попытке реализовать оценку РП в бóльшем объеме и с меньшими затратами, потому что не все медицинские центры могут использовать ТМС и тем более МРТ с DWI.

Алгоритм PREP включает в себя три пункта и четыре градации функциональных исходов в течение следующих 3 мес. после инсульта: excellent (полное восстановление), good (хорошее), limited (ограниченное) и poor (плохой РП либо его полное отсутствие). Первым пунктом PREP2 является оценка мышечной силы верхней конечности: SAFE (Shoulder Abduction and Finger Extension), которая производится в первые 72 ч от начала инсульта. Суммируются баллы по Британской шкале оценки мышечной силы MRC (Medical Research Council Scale) для отведения плеча и разгибания пальцев кисти. Соответственно, максимальный балл SAFE равен 10. Если у пациента суммарный балл равен или больше 5, а возраст меньше 80 лет, то восстановление движений верхней конечности скорее всего будет полным. Если пациент старше 80 лет, то для прогнозирования полного восстановления необходима оценка в 8 или более баллов по SAFE. У лиц старше 80 лет с баллами SAFE от 5 до 7 прогноз восстановления оценивается как хороший. Если балл по SAFE меньше 5, то необходимо переходить ко второму пункту алгоритма – диагностической ТМС, которую проводят в сроки от 3 до 7 дней после перенесенного инсульта. Если у пациента удается зарегистрировать ВМО в паретичной конечности, тест считается положительным, что оценивается как хорошая вероятность восстановления движения.

Отсутствие ВМО предполагает переход к 3-му пункту алгоритма, а именно оценке по шкале NIHSS, которая проводится на 3-и сут. от начала инсульта. Если балл по шкале NIHSS меньше 7, то восстановление скорее всего будет ограниченным, если же балл равен или больше 7, то потенциал у пациента крайне низкий и восстановление маловероятно [56, 57]. У 75% пациентов, обследованных по алгоритму PREP2, реабилитационный потенциал оказался точным, у оставшихся 25% завышен. В настоящее время PREP2 распространяется на безвозмездной основе и активно внедряется в клиническую практику во всем мире [58, 59].

Были предложены следующие градации РП:

- отличный – пациент в течение 3 мес. будет использовать руку практически в обычном режиме жизнедеятельности;
- хороший – в течение 3 мес. пациенты могут ожидать, что будут использовать руку свободно во всех своих активностях, но может ощущаться замедленность, слабость в ней;
- ограниченный – такие пациенты, возможно, восстановят часть двигательной и хватательную функции руки, но ловкость будет значительна снижена;
- низкий – некоторые двигательные функции могут быть восстановлены, но маловероятно, что будет восстановлена полезная функция верхней конечности.

Алгоритм позволил сократить расходы на исследование и улучшить процент точности прогнозирования РП. Так, положительные прогнозы имели 83% точности, а негативные – 99%, исключение составила точность в 58%, по позитивным прогнозам, в отношении «хорошего» реабилитационного потенциала, что требует дальнейшего исследования [57, 58, 60, 61].

Алгоритм TWIST (Time to Walking Independently after Stroke) значительно более прост в применении, не требует инструментальной оценки и включает всего два теста: тест контроля торса и оценку по MRC силы разгибателей бедра. Тест контроля торса (ТКТ) включает 4 пункта: 1) перекатывание на здоровый бок, 2) перекатывание на паретичную сторону, 3) переход в положение сидя из положения лежа, 4) удержание равновесия в положении сидя в течение 30 с. В зависимости от выполнения задания пациент получает 0, 12 либо 25 баллов за каждый пункт, где 0 – невозможность действия, 12 – необходимость дополнительной помощи, 25 – выполнение без посторонней помощи или удержание равновесия без применения рук. Через 1 нед. после инсульта, если суммарный балл в ТКТ составляет более 40, в течение 6 нед. пациент, вероятно, сможет ходить. Если ТКТ менее 40, то необходимо оценить силу

разгибателей бедра по MRC. При мышечной силе, равной 3 баллам и выше, стоит ожидать восстановления ходьбы в течение 12 нед. В случае если ТКТ меньше 40 и MRC менее 3, прогноз неблагоприятен [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя вышесказанное, можно утверждать, что в настоящий момент нет необходимого инструментария для квантификации РП или даже достоверного его определения у больных с ИИ. Определенные к настоящему времени предикторы либо недостаточно чувствительны и специфичны, либо требуют дополнительных инструментальных методов диагностики, которые не всегда доступны в медицинских организациях. К тому же большинство предикторов определены для ранних сроков инсульта и не могут применяться в условиях 2-го или 3-го этапа медицинской реабилитации.

Применение алгоритмов PREP2 и TWIST в рутинной практике может помочь в определении реабилитационного потенциала у данной категории больных, однако PREP2 подходит лишь для верхней конечности, а TWIST для нарушений ходьбы, в то время как оценка РП для нижней конечности остается неизученной. Не учитываются когнитивные нарушения, их предикторы и опосредованное их влияние на исход реабилитации. Оба алгоритма можно использовать только в остром периоде инсульта, их надежность и эффективность для оценки РП в последующие периоды инсульта не изучена.

Таким образом, на сегодняшний день не существует предикторов, алгоритмов или протоколов для количественной оценки реабилитационного потенциала функционального восстановления двигательных, когнитивных и речевых нарушений у пациентов с ишемическим инсультом на различных этапах медицинской реабилитации и в различные сроки после острого события.

В настоящее время продолжается активный поиск возможных методик, алгоритмов, маркеров, которые бы позволили улучшить точность определения реабилитационного потенциала пациентов после инсульта в различные его периоды с учетом совокупности индивидуальной характеристики структурно-функциональных нарушений.

Поступила / Received 02.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 18.05.2023
Принята в печать / Accepted 25.05.2023

Список литературы / References

1. Feigin V.L., Stark B.A., Johnson C.O., Roth G.A., Bisignano C., Abady G.G. 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 Neurology*. 2021;20(10):795–820. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00252-0.
2. Wafa H.A., Wolfe C.D.A., Emmett E., Roth G.A., Johnson C.O., Wang Y. Burden of Stroke in Europe. *Stroke*. 2020;51(8):2418–2427. https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.029606.
3. Foreman K.J., Marquez N., Dolgert A., Fukutaki K., Fullman N., McGaughey M. et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052–2090. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31694-5.
4. Feigin V.L., Krishnamurthi R.V., Barker-Collo S., McPherson K.M., Barber P.A., Parag V. et al.; ARCOS IV Group. 30-Year Trends in Stroke Rates and Outcome in Auckland, New Zealand (1981–2012): A Multi-Ethnic Population-Based Series of Studies. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0134609. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134609.
5. Pearson-Stuttard J., Guzman-Castillo M., Penalvo J.L., Rehm C.D., Afshin A., Danaei G. et al. Modeling Future Cardiovascular Disease Mortality in the United States. *Circulation*. 2016;133(10):967–978. https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.019904.
6. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. *Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей*. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 288 с.
Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. *Stroke: step-by-step instructions. A guide for doctors*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 288 p. (In Russ.)
7. Гусев Е.И., Коновалова А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б. *Неврология: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. Т. 1. 880 с.
Gusev E.I., Konovalova A.N., Skvortsova V.I., Geht A.B. *Neurology: National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. Vol. 1. 880 p. (In Russ.)
8. Nijland R.H.M., van Wegen E.E.H., Harmeling-van der Wel B.C., Kwakkel G. Accuracy of Physical Therapists' Early Predictions of Upper-Limb Function in Hospital Stroke Units: The EPOS Study. *Phys Ther*. 2013;93(4):460–469. https://doi.org/10.2522/ptj.20120112.
9. Alawieh A., Zhao J., Feng W. Factors affecting post-stroke motor recovery: Implications on neurotherapy after brain injury. *Behavioural Brain Research*. 2018;340:94–101. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.08.029.
10. Разумов А.Н., Мельникова Е.А. Основные показатели реабилитационного прогноза у больных, перенесших инсульт. *Доктор.Ру*. 2016;(12-2):16–22. Режим доступа: https://journaldoctor.ru/catalog/meditsinskaya-reabilitatsiya/osnovnye-pokazateli-reabilit.
Razumov A.N., Mel'nikova E.A. The main indicators of rehabilitation prognosis in stroke patients. *Doctor.Ru*. 2016;(12-2):16–22. (In Russ.) Available at: https://journaldoctor.ru/catalog/meditsinskaya-reabilitatsiya/osnovnye-pokazateli-reabilit.
11. Corbetta M., Ramsey L., Callejas A., Baldassarre A., Hacker Carl D., Siegel Joshua S. et al. Common Behavioral Clusters and Subcortical Anatomy in Stroke. *Neuron*. 2015;85(5):927–941. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.027.
12. Bigourdan A., Munsch F., Coupé P., Guttmann C.R.G., Sagnier S., Renou P. et al. Early Fiber Number Ratio Is a Surrogate of Corticospinal Tract Integrity and Predicts Motor Recovery After Stroke. *Stroke*. 2016;47(4):1053–1059. https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.011576.
13. Jung Y.J., Jang S.H. The Fate of Injured Corticospinal Tracts in Patients with Intracerebral Hemorrhage: Diffusion Tensor Imaging Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(9):1775–1778. https://doi.org/10.3174/ajnr.a3027.
14. Lin D.J., Cloutier A.M., Erler K.S., Cassidy J.M., Snider S.B., Ranford J. et al. Corticospinal Tract Injury Estimated From Acute Stroke Imaging Predicts Upper Extremity Motor Recovery After Stroke. *Stroke*. 2019;50(12):3569–3577. https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.025898.
15. Nakashima A., Moriuchi T., Mitsunaga W., Yonezawa T., Kataoka H., Nakashima R. et al. Prediction of prognosis of upper-extremity function following stroke-related paralysis using brain imaging. *Phys Ther Sci*. 2017;29(8):1438–1443. https://doi.org/10.1589/jpts.29.1438.
16. Moura L.M., Luccas R., de Paiva J.P.Q., Amaro E., Leemans A., Leite C. da C. et al. Diffusion Tensor Imaging Biomarkers to Predict Motor Outcomes in Stroke: A Narrative Review. *Front Neurol*. 2019;10:445. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00445.
17. Bhasin A., Srivastava P., Kumaran S.S. Correlation of DTI-Derived Measures to Therapy-Mediated Recovery after Stroke: Preliminary Findings. *Neurol. India*. 2021;69:1210–1216. https://doi.org/10.4103/0028-3886.329584.
18. Takenobu Y., Hayashi T., Moriwaki H., Nagatsuka K., Naritomi H., Fukuyama H. Motor recovery and microstructural change in rubro-spinal tract in subcortical stroke. *Neuroimage Clin*. 2014;4:201–208. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.12.003.
19. Paul T., Cieslak M., Hensel L., Wiemer V.M., Grefkes C., Grafton S.T. et al. The role of corticospinal and extrapyramidal pathways in motor impairment after stroke. *Brain Commun*. 2022;5(1):fcac301. https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac301.
20. Doughty C., Wang J., Feng W., Hackney D., Pani E., Schlaug G. Detection and Predictive Value of Fractional Anisotropy Changes of the Corticospinal Tract in the Acute Phase of a Stroke. *Stroke*. 2016;47(6):1520–1526. https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.012088.
21. Boers A.M.M., Jansen I.G.H., Beenen L.F.M., Devlin T.G., San Roman L., Heo J.H. et al. Association of follow-up infarct volume with functional outcome in acute ischemic stroke: a pooled analysis of seven randomized trials. *J Neurointerv Surg*. 2018;10(12):1137–1142. https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013724.

22. Бархатов Ю.Д., Кадыков А.С. Факторы, влияющие на восстановление двигательных функций у больных с полушарным инфарктом мозга различной локализации. *Нервные болезни.* 2018;(4):41–49. https://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12056.
Barkhatov Yu.D., Kadykov A.S. Factors influencing the restoration of motor functions in patients with hemispheric cerebral infarction of various localization. *Nervous Diseases*. 2018;(4):41–49. (In Russ.) https://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12056.
23. Nagaraja N., Forder J.R., Warach S., Merino J.G. Reversible diffusion-weighted imaging lesions in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2020;94(13):571–587. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000009173.
24. Gale S.D., Pearson C.M. Neuroimaging predictors of stroke outcome: Implications for neurorehabilitation. *NeuroRehabilitation*. 2012;31(3):331–344. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23001879.
25. Puig J., Blasco G., Alberich-Bayarri A., Schlaug G., Deco G., Biarnes C. et al. Resting-State Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging and Outcome After Acute Stroke. *Stroke*. 2018;49(10):2353–2360. https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.021319.
26. Kim B., Winstein C. Can Neurological Biomarkers of Brain Impairment Be Used to Predict Poststroke Motor Recovery? A Systematic Review. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016;31(1):3–24. https://doi.org/10.1177/1545968316662708.
27. Kumar P., Kathuria P., Nair P., Prasad K. Prediction of Upper Limb Motor Recovery after Subacute Ischemic Stroke Using Diffusion Tensor Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke*. 2016;18(1):50–59. https://doi.org/10.5853/jos.2015.01186.
28. Wu J., Srinivasan R., Burke Quinlan E., Solodkin A., Small S.L., Cramer S.C. Utility of EEG measures of brain function in patients with acute stroke. *J Neurophysiol*. 2016;115(5):2399–2405. https://doi.org/10.1152/jn.00978.2015.
29. Vanderschelden B., Erani F., Wu J., de Havenon A., Srinivasan R., Cramer S.C. A Measure of Neural Function Provides Unique Insights into Behavioral Deficits in Acute Stroke. *Stroke*. 2023;54(2):e25-e29. https://doi.org/10.1161/strokeaha.122.040841.
30. Ajčević M., Furlanis G., Naccarato M., Miladinović A., Buoite Stella A., Caruso P. et al. Hyper-acute EEG alterations predict functional and morphological outcomes in thrombolysis-treated ischemic stroke: a wireless EEG study. *Med Biol Eng Comput*. 2020;59(1):121–129. https://doi.org/10.1007/s11517-020-02280-z.
31. Eldeeb S., Akcakaya M., Sybeldon M., Foldes S., Santarnecchi E., Pascual-Leone A. et al. EEG-based functional connectivity to analyze motor recovery after stroke: A pilot study. *Biomed Signal Process Control*. 2019;49:419–426. https://doi.org/10.1016/j.bspc.2018.12.022.
32. Milani G., Antonioni A., Baroni A., Malerba P., Straudi S. Relation Between EEG Measures and Upper Limb Motor Recovery in Stroke Patients: A Scoping Review. *Brain Topogr*. 2022;35(5-6):651–666. https://doi.org/10.1007/s10548-022-00915-y.
33. Saes M., Zandvliet S.B., Andringa A.S., Daffertshofer A., Twisk J.W.R., Meskers C.G.M. et al. Is Resting-State EEG Longitudinally Associated With Recovery of Clinical Neurological Impairments Early Poststroke? A Prospective Cohort Study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020;34(5):389–402. https://doi.org/10.1177/1545968320905797.
34. Saes M., Meskers C.G.M., Daffertshofer A., van Wegen E.E.H., Kwakkel G. Are early measured resting-state EEG parameters predictive for upper limb motor impairment six months poststroke? *Clin Neurophysiol*. 2021;132(1):56–62. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.09.031.
35. Sohn J., Jung I.Y., Ku Y., Kim Y. Machine-Learning-Based Rehabilitation Prognosis Prediction in Patients with Ischemic Stroke Using Brainstem Auditory Evoked Potential. *Diagnostics*. 2021;11(4):673. https://doi.org/10.3390/diagnostics11040673.
36. Su Y.Y., Xiao S.Y., Haupt W.F., Zhang Y., Zhao H., Pang Y. et al. Parameters and Grading of Evoked Potentials: Prediction of Unfavorable Outcome in Patients with Severe Stroke. *J Clin Neurophysiol*. 2010;27(1):25–29. https://doi.org/10.1097/wnp.0b013e3181cb4282.
37. Zhang J.J., Sánchez Vidaña D.I., Chan J.N.M., Hui E.S.K., Lau K.K., Wang X. et al. Biomarkers for prognostic functional recovery poststroke: A narrative review. *Front Cell Dev Biol*. 2023;10:1062807. https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1062807.
38. Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;325(8437):1106–1107. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92413-4.
39. Siebner H.R., Funke K., Aberra A.S., Antal A., Bestmann S., Chen R. et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: What is stimulated? – A consensus and critical position paper. *Clin Neurophysiol*. 2022;140:59–97. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.04.022.
40. Di Lazzaro V., Oliviero A., Profice P., Ferrara L., Saturno E., Pilato F. et al. The diagnostic value of motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol*. 1999;110(7):1297–1307. https://doi.org/10.1016/s1388-2457(99)00060-7.
41. Jo J.Y., Lee A., Kim M.S., Park E., Chang W.H., Shin Y.I. et al. Prediction of Motor Recovery Using Quantitative Parameters of Motor Evoked Potential in Patients with Stroke. *Ann Rehabil Med*. 2016;40(5):806. https://doi.org/10.5535/arm.2016.40.5.806.
42. Song Z., Dang L., Zhou Y., Dong Y., Liang H., Zhu Z., Pan S. Why do stroke patients with negative motor evoked potential show poor limb motor function recovery? *Neural Regen Res*. 2013;8(29):2713–2724. https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2013.29.003.
43. Sawaki L., Butler A.J., Xiaoyan L., Wassenaar P.A., Mohammad Y.M., Blanton S. et al. Constraint-Induced Movement Therapy Results in Increased Motor Map Area in Subjects 3 to 9 Months After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008;22(5):505–513. https://doi.org/10.1177/1545968308317531.
44. Rogasch N.C., Thomson R.H., Farzan F., Fitzgibbon B.M., Bailey N.W., Hernandez-Pavon J.C. et al. Removing artefacts from TMS-EEG recordings using independent component analysis: Importance for assessing prefrontal and motor cortex network properties. *NeuroImage*. 2014;101:425–439. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.037.
45. Ahn S., Fröhlich F. Pinging the brain with transcranial magnetic stimulation reveals cortical reactivity in time and space. *Brain Stimul*. 2021;14(2):304–315. https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.01.018.
46. Chung S.W., Rogasch N.C., Hoy K.E., Fitzgerald P.B. Measuring Brain Stimulation Induced Changes in Cortical Properties Using TMS-EEG. *Brain Stimul*. 2015;8(6):1010–1020. https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.07.029.
47. Keser Z., Buchl S.C., Seven N.A., Markota M., Clark H.M., Jones D.T. et al. Electroencephalogram (EEG) With or Without Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) as Biomarkers for Post-stroke Recovery: A Narrative Review. *Front Neurol*. 2022;13:827866. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.827866.
48. Gray W.A., Palmer J.A., Wolf S.L., Borich M.R. Abnormal EEG Responses to TMS During the Cortical Silent Period Are Associated with Hand Function in Chronic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31(7):666–676. https://doi.org/10.1177/1545968317712470.
49. Watson P.A., Gignac G.E., Weinborn M., Green S., Pestell C. A Meta-Analysis of Neuropsychological Predictors of Outcome Following Stroke and Other Non-Traumatic Acquired Brain Injuries in Adults. *Neuropsychol Rev*. 2020;30(2):194–223. https://doi.org/10.1007/s11065-020-09433-9.
50. Jampathong N., Laopaiboon M., Rattanakanokchai S., Pattanittum P. Prognostic models for complete recovery in ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2018;18(1):26. https://doi.org/10.1186/s12883-018-1032-5.
51. Campagnini S., Arienti C., Patrini M., Liuzzi P., Mannini A., Carrozza M.C. Machine learning methods for functional recovery prediction and prognosis in post-stroke rehabilitation: a systematic review. *J Neuroeng Rehabil*. 2022;19(1):54. https://doi.org/10.1186/s12984-022-01032-4.
52. Edwards J.D., Kapoor A., Linkewich E., Swartz R.H. Return to work after young stroke: A systematic review. *Int J Stroke*. 2017;13(3):243–256. https://doi.org/10.1177/1747493017743059.
53. Ali M., VandenBerg K., Williams L.J., Williams L.R., Abo M., Becker F. et al. Predictors of Poststroke Aphasia Recovery. *Stroke*. 2021;52(5):1778–1787. https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.031162.
54. Buch E.R., Rizk S., Nicolo P., Cohen L.G., Schnider A., Guggisberg A.G. Predicting motor improvement after stroke with clinical assessment and diffusion tensor imaging. *Neurology*. 2016;86(20):1924–1925. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002675.
55. Stinear C.M. Prediction of recovery of motor function after stroke. *The Lancet Neurology*. 2010;9(12):1228–1232. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70247-7.
56. Stinear C.M., Barber P.A., Petoe M., Anwar S., Byblow W.D. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain*. 2012;135(8):2527–2535. https://doi.org/10.1093/brain/aws146.
57. Stinear C.M., Byblow W.D., Ackerley S.J., Smith M.C., Borges V.M., Barber P.A. PREP2: A biomarker-based algorithm for predicting upper limb function after stroke. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(11):811–820. https://doi.org/10.1002/acn3.488.
58. Connell L.A., Chesworth B., Ackerley S., Smith M.C., Stinear C.M. Implementing the PREP2 Algorithm to Predict Upper Limb Recovery Potential After Stroke in Clinical Practice: A Qualitative Study. *Phys Ther*. 2021;101(5):pzab040. https://doi.org/10.1093/ptj/pzab040.
59. Бушкова Ю.В., Ковражкина Е.А., Стаховская Л.В., Иванова Г.Е. Опыт практического применения оценки предикторов восстановления функции верхней конечности после инсульта. *Фарматека.* 2019;26(3):77–82. https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.3.77-82.
Bushkova Yu.V., Kovrazhkina E.A., Stakhovskaya L.V., Ivanova G.E. Experience of practical application of the assessment of predictors of recovery of upper limb function after stroke. *Pharmateca*. 2019;26(3):77–82. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.3.77-82.
60. Stinear C.M., Byblow W.D., Ackerley S.J., Barber P.A., Smith M.C. Predicting Recovery Potential for Individual Stroke Patients Increases Rehabilitation Efficiency. *Stroke*. 2017;48(4):1011–1019. https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.015790.
61. Smith M.C., Ackerley S.J., Barber P.A., Byblow W.D., Stinear C.M. PREP2 Algorithm Predictions Are Correct at 2 Years Poststroke for Most Patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2019;33(8):635–642. https://doi.org/10.1177/1545968319860481.
62. Smith M.C., Barber P.A., Stinear C.M. The TWIST Algorithm Predicts Time to Walking Independently After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31(10-11):955–964. https://doi.org/10.1177/1545968317736820.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Костенко, И.В. Погонченкова**
Написание текста – **Е.В. Костенко, А.Г. Кашежев**
Обзор литературы – **Е.В. Костенко, А.Г. Кашежев, Д.И. Нахрапов**
Перевод на английский язык – **Е.В. Костенко**
Анализ материала – **Е.В. Костенко, А.Г. Кашежев, Д.И. Нахрапов**
Редактирование – **Е.В. Костенко**
Утверждение окончательного варианта статьи – **И.В. Погонченкова, Е.В. Костенко**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Kostenko, Irena V. Pogonchenkova**
Text development – **Elena V. Kostenko, Alim G. Kashezhev**
Literature review – **Elena V. Kostenko, Alim G. Kashezhev, Dmitry I. Nakhrapov**
Translation into English – **Elena V. Kostenko**
Material analysis – **Elena V. Kostenko, Alim G. Kashezhev, Dmitry I. Nakhrapov**
Editing – **Elena V. Kostenko**
Approval of the final version of the article – **Irena V. Pogonchenkova, Elena V. Kostenko**

Информация об авторах:

Костенко Елена Владимировна, д.м.н., главный научный сотрудник, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105120, Россия, Москва, Земляной вал, д. 53; врач-невролог, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117; ekostenko58@mail.ru
Кашежев Алим Гумарович, к.м.н., старший научный сотрудник, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105120, Россия, Москва, Земляной вал, д. 53; kashezhevalim@gmail.com
Нахрапов Дмитрий Игоревич, к.м.н., врач-невролог, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105120, Россия, Москва, Земляной вал, д. 53; ndii@mail.ru
Погонченкова Ирэна Владимировна, д.м.н., директор, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105120, Россия, Москва, Земляной вал, д. 53; pogonchenkovaiv@zdrav.mos.ru

***Information about the authors*:**

Elena V. Kostenko, Dr. Sci. (Med.), Chief Scientific Officer, Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Zemlyanoy Val, Moscow, 105120, Russia; Neurologist, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia; ekostenko58@mail.ru
Alim G. Kashezhev, Cand. Sci. (Med.), Senior Member of Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Zemlyanoy Val, Moscow, 105120, Russia; kashezhevalim@gmail.com
Dmitry I. Nakhrapov, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Zemlyanoy Val, Moscow, 105120, Russia; ndii@mail.ru
Irena V. Pogonchenkova, Dr. Sci. (Med.), Director of the Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Zemlyanoy Val, Moscow, 105120, Russia; pogonchenkovaiv@zdrav.mos.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-232

Обзорная статья / Review article

Выбор современного нейропротекторного препарата как базовая стратегия в терапии хронических цереброваскулярных заболеваний

В.Н. Шишкова[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-1042-4275, veronika-1306@mail.ru

В.А. Приходько[2], https://orcid.org/0000-0002-4690-1811, veronika.prihodko@pharminnotech.com

С.В. Оковитый[2], https://orcid.org/0000-0003-4294-5531, sergey.okovity@pharminnotech.com

[1] Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

[2] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

Резюме

Актуальность вопросов эффективного лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) не вызывает сомнений, учитывая их лидерство в рейтингах причин высокой смертности и инвалидизации населения практически во всех странах мира, в том числе и в России. Патогенетические аспекты хронического ЦВЗ, обусловленные гипоперфузией, запускающей цепь последовательно развивающихся метаболических нарушений, представляют потенциальную терапевтическую мишень для создания новых лекарственных форм. За почти тридцатилетний период активного клинического применения этилметилгидроксипиридина сукцината (6-метил-2-этилпиридин-3-ола бутандиоат, ЭМГПС) накоплен колоссальный клинический опыт и получены доказательства терапевтических преимуществ у пациентов, имеющих различные варианты сосудистых и метаболических нарушений, сопровождающихся ишемией, в том числе и ЦВЗ. Для ЭМГПС были показаны такие важные эффекты, как антиоксидантный, мембранопротективный, антигипоксический, противоишемический, а также дополнительно были получены подтверждения его гипогликемического, гиполипидемического, антиагрегантного и антитромботического действия, что представляет важную составляющую комплексной терапии ЦВЗ. Прогресс в создании инновационных препаратов обеспечивается, с одной стороны, наличием высокоактивных фармакологических субстанций и, с другой стороны, созданием или выбором новых лекарственных форм. Использование матричных таблеток как современной лекарственной формы позволило эффективно оптимизировать фармакокинетику ЭМГПС, что привело к созданию препарата с высокой прогнозируемой эффективностью и безопасностью. Таким образом, созданная новая пролонгированная лекарственная форма ЭМГПС обеспечивает равномерное суточное высвобождение действующего вещества в течение 20 ч и снижает вероятность не только возникновения побочных эффектов, но и пропуска приема препарата в течение дня. Новая лекарственная форма ЭМГПС выпускается в дозе 375 и 750 мг, что дает возможность принимать всего 1 таблетку в день и получать все терапевтические преимущества при сохранении комплаенса.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, метаболические нарушения, хроническая ишемия мозга, астения, пролонгированная форма, этилметилгидроксипиридина сукцинат, таблетка с модифицированным высвобождением

Для цитирования: Шишкова В.Н., Приходько В.А., Оковитый С.В. Выбор современного нейропротекторного препарата как базовая стратегия в терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(10):41–49. https://doi.org/10.21518/ms2023-232.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The choice of a modern neuroprotective drug as a basic strategy in the treatment of chronic cerebrovascular diseases

Veronika N. Shishkova[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-1042-4275, veronika-1306@mail.ru

Veronika A. Prikhodko[2], https://orcid.org/0000-0002-4690-1811, veronika.prihodko@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi[2], https://orcid.org/0000-0003-4294-5531, sergey.okovity@pharminnotech.com

National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; 14A, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia

Abstract

The topicality of the issues of effective treatment and prevention of cerebrovascular diseases (CVD) is not doubtful in view of their leadership in the top ranked causes of high mortality and disability in the general population almost all over the world, including Russia. The pathogenetic aspects of chronic CVD caused by hypoperfusion, which triggers a chain of successively devel-

© Шишкова В.Н., Приходько В.А., Оковитый С.В., 2023

oping metabolic disorders, represent a potential therapeutic target for the development of new dosage forms. The enormous clinical experience has been accumulated and evidence of therapeutic benefits in patients with various types of vascular and metabolic disorders accompanied by ischemia, including cerebrovascular disease, has been obtained over almost thirty years of active clinical use of ethylmethylhydroxypyridine succinate (6-methyl-2-ethylpyridin-3-ol butanedioate, EMHPS). It proved that EMHPS has such important effects as antioxidant, membrane-protective, antihypoxic, and anti-ischemic properties, as well as confirmed its hypoglycemic, hypolipidemic, antiplatelet and antithrombotic actions, which makes it an important component of the complex therapy of CVD. Progress in the development of innovative drugs is the result, on the one hand, of the availability of highly active pharmacological substances and, on the other hand, of the creation or selection of new dosage forms. The use of matrix tablets as a modern dosage form allowed us to efficiently optimize the pharmacokinetics of EMHPS, which led to the creation of a drug with a high predictive efficacy and safety. Thus, the developed new prolonged dosage form of EMHPS enables a constant-rate daily release of the active substance for 20 hours and reduces the likelihood of not only side effects, but also skipped intake during the day. The new dosage form of EMHPS is available at 375 and 750 mg doses, which makes it possible to take just 1 tablet per day and get all the therapeutic benefits while staying compliant.

Keywords: cerebrovascular diseases, metabolic disorders, chronic cerebral ischemia, asthenia, prolonged form, ethylmethylhydroxypyridine succinate, modified release tablet

For citation: Shishkova V.N., Prikhodko V.A., Okovityi S.V. The choice of a modern neuroprotective drug as a basic strategy in the treatment of chronic cerebrovascular diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):41–49. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-232.

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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность вопросов эффективного лечения и профилактики болезней, затрагивающих систему кровообращения сердца и головного мозга, не вызывает сомнений, поскольку именно сердечно-сосудистые (ССЗ) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) сохраняют за собой лидерство в рейтингах причин высокой смертности и инвалидизации населения практически во всех странах мира, в том числе и в России [1].

Отмечаемый современными исследователями прогрессивный рост числа пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, патогенетически и этиологически взаимосвязанными, представляет собой плацдарм для развития широкого спектра осложнений с разнообразными клиническими проявлениями [1–4]. Общность патофизиологических процессов, приводящих к развитию и прогрессированию как ССЗ, так и ЦВЗ, подтверждается многогранным взаимодействием таких факторов риска, как курение, гиподинамия, депрессия, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, ожирение, в том числе висцеральное, гипергликемия, инсулинорезистентность, метаболический синдром, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и т. д. [2–6]. Изучение вопросов патогенетического взаимодействия многочисленных физических, гуморальных и молекулярно-генетических факторов в развитии и прогрессировании ССЗ и ЦВЗ является актуальнейшим направлением современных клинических исследований [7–10]. Распространенность неконтролируемых в большинстве случаев факторов риска развития и осложненного течения ССЗ и ЦВЗ, включающих широкий диапазон – от поведенческих и метаболических до психосоциальных факторов, представляет глобальную проблему для обсуждения целостного подхода к изменениям основных терапевтических стратегий.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Принимая во внимание существование тесной связи большинства обсуждаемых факторов риска, необходимо признать существенность ранних патогенетических воздействий на любом этапе развития сосудисто-метаболических нарушений у пациентов с ССЗ и ЦВЗ, способных значимо ухудшать качество жизни и увеличивать риск инвалидизации населения, а также увеличивать расходы системы здравоохранения.

Взаимосвязь развития хронического ЦВЗ и таких наиболее распространенных факторов риска, как артериальная гипертензия; инсулинорезистентность; преддиабет; гиподинамия; курение; нерациональное питание; ожирение, включая абдоминальное; атерогенная дислипидемия; метаболический синдром; сахарный диабет; хроническая болезнь почек; фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность, хорошо изучена и опосредована различными патогенетическими механизмами [11–13]. Следует учитывать также и факторы, дополнительно оказывающие негативное влияние на состояние здоровья человека, такие как пожилой возраст, низкий уровень образования и социальной поддержки [1, 6].

Патогенез хронического ЦВЗ обусловлен гипоперфузией, т. е. недостаточностью мозгового кровообращения, запускающей цепь последовательно развивающихся метаболических нарушений [11]. В условиях хронической гипоперфузии компенсаторные механизмы, направленные на сохранение жизнедеятельности клеток, быстро истощаются, энергетическое обеспечение мозга становится недостаточным, в результате чего сначала развиваются функциональные расстройства, а затем и необратимые диффузные морфологические изменения тканей

мозга. Степень структурных изменений головного мозга при ЦВЗ может начинаться с изменений в отдельных группах нейроваскулярных единиц и постепенно достигать размеров инфарктов различной величины и локализации, что при визуализации проявляется очаговыми изменениями вещества головного мозга, диффузными изменениями белого вещества и церебральной атрофией. Семь основных видов церебральной патологии ассоциированы с развитием хронического ЦВЗ: большие инфаркты, лакунарные инфаркты, микроинфаркты, демиелинизация, артериолосклероз, церебральная амилоидная ангиопатия и расширение периваскулярных пространств. В отечественной неврологической практике чрезвычайно распространены диагнозы хронической ишемии головного мозга и дисциркуляторной энцефалопатии. Однако в большинстве стран мира такие диагнозы не используются, но выделяются сосудистые когнитивные нарушения (СКН), которые расцениваются как основное клиническое проявление хронического ЦВЗ. Таким образом, развитие и прогрессирование СКН неамнестического типа, для которых характерна относительная сохранность памяти и значимые нарушения исполнительных функций, будет определять тяжесть состояния пациента с ЦВЗ. Следует принять во внимание, что степень выраженности КН может быть различной – от субъективных, легких, умеренных до выраженных, достигая в финале состояния деменции [14, 15].

ФОКУС НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Взаимосвязь ЦВЗ и СКН обусловлена определенными изменениями, включающими также возрастные, в регуляции церебральной перфузии, проницаемости гематоэнцефалического барьера и функционировании нейроваскулярных единиц [16]. Одним из специфических возрастных проявлений является развитие значимого дисбаланса между окислительными и антиоксидантными процессами, протекающими во всех тканях организма. Известно, что свободные радикалы (СР) образуются в организме в результате метаболизма растворенного в тканях кислорода и представляют собой молекулы с неспаренным электроном на молекулярной или внешней атомной орбите, обладающие высокой реакционной способностью. Активные формы кислорода: супероксид радикал O_2^-, пероксид водорода H_2O_2 и гидроксид радикал OH^- вызывают окисление мембранных липидов, белков, полисахаридов, а также нуклеиновых кислот в клетках [17]. Характерным признаком старения является высокая интенсивность производства активных форм кислорода в эндотелии сосудов в сочетании со снижением активности эндогенных антиоксидантных систем. СР инициируют цепную реакцию окисления липидов с образованием пероксильных и алкоксильных производных липидов, которые сами по себе высокоактивны и участвуют в распространении СР-повреждения клеток и тканей [18]. Наиболее интенсивно эти процессы происходят в головном мозге, который потребляет около 20% всего поступающего в организм кислорода, имеет в составе мембран ненасыщенные липиды и низкий уровень защитной антиоксидантной системы [17]. Было показано, что основным процессом, приводящим к повреждению нейронов, является активация окисления остатков ненасыщенных жирных кислот в липидах клеточных мембран – перекисное окисление липидов, что приводит к нарушению структурно-функционального состояния мембраны, ее деполяризации, изменению микровязкости липидного бислоя [18]. Искажается четкая упорядоченная бислойная структура мембран, и, как следствие, изменяется клеточный метаболизм. Нарушение мембранной организации липидного бислоя обусловливает изменение конформации мембранных белков, баланса их взаимодействия, что отражается на работе ионных каналов, сродстве рецепторов с лигандами, сопряжении рецепторных комплексов между собой и ферментными системами и т. д. Скорость окисления фосфолипидов мембран и обновление их состава представляет основу физико-химической системы регуляции мембранами клеточного метаболизма, которая взаимосвязана с другими регуляторными системами – циклических нуклеотидов, фосфоинозитидным циклом и др. [18]. Повреждающему действию СР организм противопоставляет эндогенную антиоксидантную систему защиты, осуществляющую баланс между СР-окислением и антиокислительными реакциями, устраняя их разрушительное действие. Антиоксидантная система включает множество элементов, в том числе основные ферменты: каталазу, глутатионпероксидазу, супероксиддисмутазу и др., а также некоторые витамины – α-токоферол, β-каротин, ретинол, аскорбиновую кислоту и др. Окислительный стресс развивается при высокой интенсивности процессов образования СР в сочетании с недостаточной нейтрализующей активностью антиоксидантной системы, что является базисным механизмом развития старения клеток, органов и тканей. В настоящее время также известно, что последствиями окислительного стресса являются многочисленные нарушения функционирования тканей, в том числе головного мозга, что способствует развитию СКН у пациентов с ЦВЗ [17, 18].

Таким образом, при развитии ЦВЗ инициируется каскад биохимических реакций, лежащих в основе тканевого повреждения. Основные механизмы нейронального повреждения включают истощение энергетических ресурсов в условиях ацидоза ткани мозга, нарушение ионного гомеостаза, избыточное накопление возбуждающих аминокислот и гиперпродукцию активных форм кислорода. Ткань мозга особенно чувствительна к окислительному стрессу, так как чрезвычайно богата ненасыщенными липидами, входящими в состав мембранных фосфолипидов и являющихся основными субстратами СР-окисления.

На сегодняшний день установлено, что в развитии СКН у пациентов с хроническим ЦВЗ ведущую роль, помимо окислительного стресса, играет эндотелиальная дисфункция, активация нейровоспаления, гипоперфузия головного мозга, нарушение функций гематоэнцефалического барьера, а также дисбаланс нейромедиаторов [19].

Помимо этого, значимым повреждающим потенциалом обладает состояние активации микроглии, которое развивается в ответ на нейровоспаление и представляет собой опасный источник продуцирования СР, способствуя дальнейшей прогрессии и распространению окислительного стресса и нейродегенерации. Также данным процессам могут способствовать связанные со старением нарушения тонуса и ауторегуляции сосудов головного мозга и увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера, приводящие к проникновению в головной мозг множества токсичных веществ [19].

Таким образом, взаимодействие процессов воспаления и окислительного стресса представляет собой основу для эндотелиальной дисфункции и разрушения гематоэнцефалического барьера, приводящих к развитию КН. Следует подчеркнуть, что такие распространенные сосудистые и метаболические факторы риска, как артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и т. д., также приводят к эндотелиальной дисфункции и повреждениям, которые, в свою очередь, могут вызывать нейроваскулярную дисфункцию, повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера и нарушения микроциркуляции.

БАЗОВАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Принимая во внимание вышесказанное, необходимо подчеркнуть актуальность и своевременность изучения влияния различных методов терапии и профилактики на основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования сосудисто-метаболических расстройств у пациентов с ЦВЗ.

Нейропротекция во многом определяется патогенетическим механизмом развития ЦВЗ и включает воздействие на все известные модифицируемые факторы риска: нормализацию уровня артериального давления, гликемии, подбор оптимальной гиполипидемической и антитромботической терапии и т. д. Большое значение имеют нелекарственные методы профилактики ЦВЗ: отказ от курения и злоупотребления алкоголем, регулярная физическая активность и т. д. [1, 15].

Безусловно, важно грамотно сделать выбор медикаментозной патогенетической нейропротективной терапии. Осуществляющие реципрокное взаимодействие с развивающимися сосудистыми и метаболическими осложнениями тканевые и внутриклеточные нарушения метаболизма и энергообмена постепенно становятся новой терапевтической мишенью для улучшения клинического состояния и качества жизни пациентов [15, 20].

Возможность коррекции и профилактики КН и психоэмоциональных нарушений у пациентов с хроническими ЦВЗ в настоящее время хорошо изучена. Учитывая значимый вклад окислительного стресса в патогенез хронических ЦВЗ, необходимым компонентом терапии должен быть препарат, оказывающий эффективное воздействие на все этапы развития повреждений при окислительном стрессе.

Сегодня с большой долей уверенности можно сказать, что оптимальным с точки зрения патогенетической коррекции ЦВЗ является отечественный препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат (6-метил-2-этилпиридин-3-ола бутандиоат (1 : 1), ЭМГПС), представляющий собой комплекс сукцината с антиоксидантом эмоксипином, обладающим относительно слабой антигипоксической активностью, но увеличивающим транспорт сукцината через мембраны. Подобно эмоксипину, ЭМГПС является ингибитором СР-процессов, но оказывает более выраженное антигипоксическое действие [21]. ЭМГПС ингибирует процессы аскорбат- и NADPH2-зависимого железоиндуцируемого СР-окисления липидов, стимулирует прямое окисление глюкозы по пентозофосфатному пути с увеличением пула восстановленных нуклеотидов (NADPH) [22], а также напрямую реагирует с перекисными радикалами и повышает активность антиоксидантных ферментов [23]. Помимо этого, ЭМПГС ингибирует СР-стадии синтеза простагландинов, повышая относительный уровень простациклина и снижая выработку лейкотриенов [24].

ЭМГПС регулирует состав и функцию клеточных мембран путем увеличения доли полярных фракций фосфолипидов, снижения соотношения холестерин/фосфолипиды, уменьшения вязкости мембраны и повышения соотношения липид/белок [22, 23]. Установлено, что ЭМГПС способен к модуляции активности нейрональных рецепторов γ-аминомасляной кислоты и ацетилхолина, увеличивая их способность к связыванию лигандов и тем самым потенцируя опосредуемую ими нейротрансмиссию. Препарат может принимать участие в ресинтезе γ-аминомасляной кислоты и восстановлении нейромедиаторного баланса, уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, повышать центральные уровни дофамина, модулировать активность ацетилхолинэстеразы и других ферментов [24].

Сукцинат, входящий в состав ЭМГПС, является хорошо изученным антигипоксантом – субстратом сукцинатдегидрогеназы – FAD-зависимого звена цикла трикарбоновых кислот, позднее угнетающегося при гипоксии по сравнению с NAD-зависимыми оксидазами. Благодаря этому определенное время может поддерживаться энергопродукция в клетке при условии наличия в митохондриях в данном звене субстрата окисления – сукцината (янтарной кислоты). Кроме того, янтарная кислота реализует свои эффекты не только как интермедиат различных биохимических циклов, но и как лиганд специфических рецепторов (SUCNR1), расположенных на цитоплазматической мембране клеток и сопряженных с G-белками. Эти рецепторы обнаружены во многих тканях, в первую очередь в почках (эпителий проксимальных канальцев, клетки юкстагломерулярного аппарата), а также в печени, селезенке, сосудах [25].

За почти тридцатилетний период активного клинического применения ЭМГПС накоплен колоссальный опыт и получены доказательства его терапевтических преимуществ у пациентов, имеющих различные варианты сосудистых и метаболических нарушений, сопровождающихся

ишемией, в том числе ССЗ и ЦВЗ [26–34]. Для ЭМГПС были показаны такие важные патогенетические эффекты, как антиоксидантный, мембранопротективный, антигипоксический, противоишемический, а также дополнительно были получены подтверждения его гипогликемического, гиполипидемического, антиагрегантного и антитромботического действия, что представляет важную составляющую комплексной терапии ЦВЗ [21, 27–34].

Клиническая эффективность ЭМГПС как патогенетического препарата была продемонстрирована во многих крупных контролируемых исследованиях у пациентов с СКН. Так, у пациентов с хроническими ЦВЗ курсовое применение ЭМГПС оказывало положительное влияние на память, особенно на недавние события, концентрацию внимания и эмоциональное состояние [29–31]. В других наблюдениях терапия ЭМГПС влияла на повышение интеллектуальной работоспособности, концентрации и поддержания внимания, значимо улучшались показатели когнитивного статуса (памяти, беглости речи и вербальных ассоциаций) и психоэмоционального состояния (снижение выраженности тревоги) [27, 28]. Также были получены данные об эффективной коррекции психоэмоциональных нарушений (депрессии и тревоги) и КН у пациентов с хроническими и острыми ЦВЗ на фоне сахарного диабета и метаболического синдрома, что свидетельствует о целесообразности назначения ЭМГПС в качестве базовой терапии у пациентов с метаболическими и сосудистыми заболеваниями [21, 27]. В ряде исследований отмечался дополнительный положительный эффект терапии ЭМГПС – уменьшение интенсивности и снижение частоты возникновения головной боли у пациентов с хроническими ЦВЗ, что благоприятно отражалось на самочувствии и качестве жизни пациентов [13].

Таким образом, благодаря своему мультимодальному механизму действия ЭМГПС демонстрирует широкий спектр терапевтических эффектов, основными из которых являются антиоксидантный, антиишемический, ноотропный, анксиолитический, а также нейропротекторный [25, 27–34].

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА: НОВЫЙ МЕТАБОЛИТ И НОВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Известно, что ЭМГПС метаболизируется преимущественно в печени путем конъюгации с глюкуроновой и фосфорной кислотой. На настоящий момент описаны 6 метаболитов соединения, из которых собственной фармакологической активностью обладают молекулы 2, 3 и 6:

1) 6-метилпиридин-3-ол;
2) 2,6-диметилпиридин-3-ол;
3) 6-метил-2-этилпиридин-3-фосфат;
4) 6-метил-2-этилпиридин-3-глюкуронид;
5) 6-метил-2-этилпиридин-1-глюкуронид-3-фосфат;
6) 6-метил-2-этилпиридин-3-сульфокислота (ЭМСП) [35].

Метаболит ЭМГПС, ЭМСП, был открыт при исследовании фармакокинетики препарата Армадин® лонг – таблеток ЭМГПС с пролонгированным высвобождением. Дополнительно были изучены свойства и фармакологическая активность метаболита.

Антигипоксическая активность ЭМСП может превышать таковую ЭМГПС [36]. На моделях острой гистотоксической и гемической гипоксии ЭМСП продемонстрировал соответственно на 15,5 и 6,0% более выраженную антигипоксическую активность по сравнению с ЭМГПС, при нормобарической гипоксии не уступал по антигипоксической активности ЭМГПС [37]. По данным доклинических исследований ЭМСП также обладает гепатопротекторной активностью [38]. На сочетанной алиментарно-токсической модели неалкогольной жировой болезни печени ЭМСП оказывал антицитолитическое и антифибротическое действие, по выраженности сравнимое с таковым ЭМГПС [38] и адеметионина [36]. Помимо этого, в ранние сроки терапии был зафиксирован гипохолестеринемический эффект соединения, не проявлявшийся в более отдаленном периоде. Отмечено, что на ранних сроках ЭМСП также превосходил ЭМГПС по антинекротической и антифибротической активности [37, 38].

На модели острой интоксикации гепатотропным ядом тетрахлорметаном ЭМПС более эффективно, нежели ЭМГПС, снижал уровни печеночных аминотрансфераз, замедлял развитие центролобулярного холестаза и стеатоза, а также положительно влиял на гематологические показатели [38].

Важным аспектом, обеспечивающим проявления клинического эффекта препарата, является равномерность поступления лекарственного вещества в клетки-мишени. Поддержание активной концентрации в плазме в течение относительно продолжительного периода времени может происходить посредством приема больших доз обычных лекарственных форм или их введения несколько раз в сутки. Однако такое введение лекарственного вещества приводит к формированию его колеблющегося уровня в крови (показатель T/P – пик/провал). В этом случае на максимуме концентрации (пик) может появляться неблагоприятное действие препарата, а при минимальной концентрации (провал) фармакологический эффект может исчезать. Результатом таких колебаний может быть недостаточная эффективность проводимой фармакотерапии.

Для достижения равномерности фармакологического действия может быть использована либо модификация молекулы действующего вещества, обеспечивающая изменение его фармакокинетики, либо пролонгация действия путем создания особых лекарственных форм. Одной из таких форм является матричная таблетка – современная и хорошо освоенная производством лекарственная форма, позволяющая задавать желаемые характеристики высвобождения действующего вещества. С помощью матричной таблетки можно поддерживать терапевтические концентрации фармацевтической субстанции в организме в течение длительного периода, исключая пиковую концентрацию при активном растворении и абсорбции.

Примером такой лекарственной формы является Армадин® лонг – таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, содержащие в качестве активного соединения ЭМГПС.

В качестве вспомогательного вещества, модифицирующего высвобождение активного компонента, в препарате используется гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)[1]. Полимерный каркас таблетки, полученный с помощью гипромеллозы, не разрушается и сохраняет форму таблетки после полного высвобождения активного компонента. Полый каркас таблетки представляет собой мягкую губчатую структуру и выводится с калом, не перегружая организм элиминацией вспомогательных веществ.

В отличие от других препаратов ЭМГПС, лекарственная форма препарата Армадин® лонг обеспечивает равномерное высвобождение лекарственного вещества на протяжении 20-часового интервала, что обеспечивает равномерность фармакологического действия и снижает вероятность возникновения побочных эффектов, связанных с созданием пиковых концентраций вещества в плазме крови. Помимо этого, пролонгация высвобождения ЭМГПС позволяет избежать периодов снижения его плазменных концентраций за пределы терапевтического диапазона между приемами[2].

После приема препарата натощак среднее значение t_{max} составляет 1,56 ч, при приеме с пищей – 3,08 ч. Всасывание препарата начинается в желудке и происходит в тонком и толстом кишечнике. Скорость высвобождения и абсорбции ЭМГПС из таблеток Армадин® лонг практически не зависит от локализации в желудочно-кишечном тракте, уровня pH и состава химуса. Действующее вещество препарата связывается с белками плазмы крови в среднем на 42% [35]. Вещество экскретируется с мочой в основном в виде метаболитов и в незначительном количестве в неизмененном виде, однако это соотношение имеет индивидуальную вариабельность[3].

Прогресс в создании инновационных препаратов обеспечивается, с одной стороны, наличием высокоактивных фармакологических субстанций и, с другой стороны, созданием или выбором новых лекарственных форм. Высокая терапевтическая эффективность ЭМГПС доказана в многочисленных контролируемых клинических исследованиях и не вызывает сомнений, а использование матричных таблеток как современной лекарственной формы позволяет эффективно оптимизировать фармакокинетику лекарственного вещества. Результатом этого является высокая прогнозируемая эффективность и безопасность нового препарата Армадин® лонг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день благодаря проведению крупных контролируемых клинических исследований было установлено оптимальное соотношение эффективной терапевтической дозы ЭМГПС и длительности ее применения. Так, для полного раскрытия лечебного потенциала ЭМГПС была предложена непрерывная последовательная терапия: сначала внутривенные или внутримышечные инъекции в дозе 500 мг/сут в течение 14 дней с последующим переходом на таблетированную форму по 250 мг 3 раза в день в течение 2 мес. курсами 2 раза в год. Учитывая фактор полипрагмазии, часто наблюдаемый в ситуации коморбидных пациентов с ССЗ или ЦВЗ, дополнительный прием препарата несколько раз в день становится существенной нагрузкой для пациента и не способствует улучшению комплаенса.

Принимая во внимание вышеперечисленные особенности, можно с уверенностью сказать, что созданная новая лекарственная форма ЭМГПС – препарат Армадин® лонг – это инновационная пролонгированная форма, которая обладает следующими доказанными преимуществами[4] [39, 40]:

- прием таблеток 1 раз в сутки;
- доступная стоимость месячного курса;
- без лактозы в составе;
- открыт и изучен новый активный метаболит с дополнительными гепатопротекторными и антигипоксическими свойствами;
- меньше медикаментозная нагрузка на организм (нет пиковых нагрузок – меньше нагрузка на почки);
- позволяет избежать пиковых концентраций и провалов действующего вещества в течение дня;
- инновационная форма – матричная таблетка с равномерным высвобождением действующего вещества;
- хорошо зарекомендовавшая себя молекула ЭМГПС в инновационном формате.

Армадин® лонг выпускается в дозе 375 и 750 мг, что дает возможность принимать всего 1 таблетку в день и получать все терапевтические преимущества при повышении комплаенса.

Поступила / Received 05.06.2023
Поступила после рецензирования / Revised 23.06.2023
Принята в печать / Accepted 29.06.2023

[1] Государственный реестр лекарственных средств. Армадин® лонг. Номер регистрации ЛП-008051, дата регистрации 18.04.2022. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2f8b0d74-1990-4f13-b486-c3bae3d08b77.
[2] Там же.
[3] Там же.
[4] Там же.

Список литературы / References

1. 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., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.M., 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.
2. Шишкова В.Н. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2: роль инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гипоадипонектинемии. Вопросы коррекции. *Системные гипертензии.* 2014;11(2):48–53. Режим доступа: https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/351.

Shishkova V.N. The mechanisms of developmentcardiovascular disease and type 2 diabetes: the role of insulin resistance, hyperinsulinemia and hypoadiponektinemia. Treatment and management. *Systemic Hypertension*. 2014;11(2):48–53. (In Russ.) Available at: https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/351.

3. Шишкова В.Н. Взаимосвязь развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений, обусловленных дефицитом магния. *Кардиология*. 2012;52(3):86–90. Режим доступа: https://elibrary.ru/tjxecr.
   Shishkova V.N. The relationship between the development of cardiovascular diseases and metabolic disorders caused by magnesium deficiency. *Kardiologiia*. 2012;52(3):86–90. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/tjxecr.
4. Шишкова В.Н. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении и инсулинорезистентности: фокус на атеротромботические осложнения. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(9):72–78. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-72-78.
   Shishkova V.N. Mechanisms of cardiovascular diseases development in obesity and insulin resistance: focus on atherothrombosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(9):72–78. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-72-78.
5. Шишкова В.Н. Значение артериальной гипертензии в развитии поражения головного мозга – от легких когнитивных нарушений к деменции. *Системные гипертензии*. 2014;11(1):45–51. Режим доступа: https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/336.
   Shishkova V.N. Place of arterial hypertension in brain lesion development – from minor cognitive disorders to dementia. *Systemic Hypertension*. 2014;11(1):45–51. (In Russ.) Available at: https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/336.
6. 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.M., Kotova M.B. Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. Guidelines for internists. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3438. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438.
7. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Ременник А.Ю., Валяева В.Н., Шкловский В.М. Прогностическая значимость клинико-антропометрических, биохимических, метаболических, сосудисто-воспалительных и молекулярно-генетических маркеров в развитии первого ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(2):4–11. https://doi.org/10.17116/jnevro2018118214-11.
   Shishkova V.N., Adasheva T.V., Remennik A.Yu., Valyaeva V.N., Shklovskiy V.M. Prognostic significance of clinical-anthropometric, biochemical, metabolic, vascular-inflammatory and molecular-genetic markers in the development of the first ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(2):4–11. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro2018118214-11.
8. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Стаховская Л.В. Значение метаболических маркеров в развитии повторного ишемического инсульта. *Врач*. 2020;31(10):65–68. https://doi.org/10.29296/25877305-2020-10-12.
   Shishkova V.N., Adasheva T.V., Stakhovskaya L.V. The importance of metabolic markers in the development of recurrent ischemic stroke. *Vrach*. 2020;31(10):65–68. (In Russ.) https://doi.org/10.29296/25877305-2020-10-12.
9. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Стаховская Л.В., Ременник А.Ю., Валяева В.В. Роль молекулярно-генетических факторов в развитии первого и повторного ишемического инсульта некардиоэмболического генеза. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):14–22. https://doi.org/10.26442/20751753.2020.9.200324.
   Shishkova V.N., Adasheva T.V., Stakhovskaya L.V., Remennik A.Yu., Valyaeva V.V. The role of molecular genetic factors in the development of the first and repeated ischemic stroke of non-cardioembolic genesis. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):14–22. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2020.9.200324.
10. 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.
11. Шишкова В.Н., Адашева Т.В. Современный взгляд на механизмы развития когнитивных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и возможность их коррекции. *Нервные болезни*. 2021;(2):41–46. https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12317.
    Shishkova V.N., Adasheva T.V. Current perspectives in the mechanisms of development of cognitive impairment in patients with cardiovascular diseases and opportunities for their improvement. *Nervous Diseases*. 2021;(2):41–46. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12317.
12. Шишкова В.Н., Адашева Т.В. Цереброваскулярные заболевания у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):114–118. https://doi.org/10.17116/jnevro2021121061114.
    Shishkova V.N., Adasheva T.V. Cerebrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(6):114–118. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro2021121061114.
13. Шишкова В.Н., Адашева Т.В. Хроническая ишемия головного мозга и головная боль у пациентов в практике терапевта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):131–137. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-131-137.
    Shishkova V.N., Adasheva T.V. Chronic cerebral ischemia and headache in patients in primary care physician's practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):131–137. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-131-137.
14. Шишкова В.Н. Когнитивные нарушения как универсальный клинический синдром в практике терапевта. *Терапевтический архив*. 2014;86(11):128–134. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/11/030040-366020141123.
    Shishkova V.N. Cognitive impairments as a universal clinical syndrome in a therapist's practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(11):128–134. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/11/030040-366020141123.
15. Шишкова В.Н. Когнитивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в терапевтической практике: алгоритмы диагностики и ведения. *Медицинский совет*. 2022;(23):33–40. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-33-40.
    Shishkova V.N. Cognitive disorders in patients with cerebrovascular diseases in therapeutic practice: diagnostic and management algorithms. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(23):33–40. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-33-40.
16. Cipollini V., Troili F., Giubilei F. Emerging Biomarkers in Vascular Cognitive Impairment and Dementia: From Pathophysiological Pathways to Clinical Application. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2812. https://doi.org/10.3390/ijms20112812.
17. Jellinger K.A. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment-a critical update. *Front Aging Neurosci*. 2013;5:17. https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00017.
18. Luca M., Luca A., Calandra C. The Role of Oxidative Damage in the Pathogenesis and Progression of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Oxid Med Cell Longev*. 2015:504678. https://doi.org/10.1155/2015/504678.
19. Toth P., Tarantini S., Csiszar A., Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;312(1):H1–H20. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00581.2016.
20. Шишкова В.Н. Алгоритм выбора терапии когнитивных нарушений в современной клинической практике. *Нервные болезни*. 2021;(4):30–34. https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12379.
    Shishkova V.N. Algorithm for choice of treatment for cognitive impairment in current clinical practice. *Nervous Diseases*. 2021;(4):30–34. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12379.
21. Оковитый С.В., Шуленин С.Н., Смирнов А.В. *Клиническая фармакология антигипоксантов и антиоксидантов*. СПб.: ФАРМиндекс; 2005. 72 с.
    Okovity S.V., Shulenin S.N., Smirnov A.V. *Clinical pharmacology of antihypoxants and antioxidants*. St Petersburg: FARMindeks; 2005. 72 p. (In Russ.)
22. Таранцова А.В. Эффективность препаратов на основе этилметилгидроксипиридина сукцината: обзор литературы и личный опыт. *Фарматека*. 2018;(5):16–25. https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.5.16-25.
    Tarantsova A.V. Efficacy of ethylmethylhydroxypyridine succinate-based preparations. *Farmateka*. 2018;(5):16–25. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.5.16-25.
23. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. *Поликлиника*. 2009;(5):32–36. Режим доступа: http://www.poliklin.ru/imagearticle/200905/32-36.pdf.
    Voronina T.A. Mexidol. Main neuropsychotropic effects and mechanism of action. *Poliklinika*. 2009;(5):32–36. (In Russ.) Available at: http://www.poliklin.ru/imagearticle/200905/32-36.pdf.

24. Gupta D.S., Bagwe Parab S., Kaur G. Promising effects of emoxypine and its succinate derivative in the management of various diseases-with insights on recent patent applications. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2022;3:100121. https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100121.
25. Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть II. *Архив патологии.* 2021;83(3):62–69. https://doi.org/10.17116/patol20218303162.
Prikhodko V.A., Selizarova N.O., Okovityi S.V. Molecular mechanisms of hypoxia and adaptation to it. Part II. *Arkhiv Patologii.* 2021;83(3):62–69. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/patol20218303162.
26. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(11):21–26. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/11/1199772982012111021.
Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V. Chronic cerebrovascular diseases associated with metabolic syndrome: new treatment approaches. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2012;112(11):21–26. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/11/1199772982012111021.
27. Пугачева Е.Л. Эффективность препарата Мексидол у пациентов с неврологическими осложнениями сахарного диабета 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(5):84–89. https://doi.org/10.17116/jnevro202212205184.
Pugacheva E.L. Efficacy of Mexidol in patients with type 2 diabetes mellitus with neurological complications. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(5):84–89. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202212205184.
28. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2017;117(3-2):55–65. https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65.
Stakhovskaya L.V., Shamalov N.A., Khasanova D.R., Melnikova E.V., Agafina A.S., Golikov K.V. et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(3-2):55–65. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65.
29. Захаров В.В., Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Клепикова М.В., Федин А.И. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО): результаты субанализа у пациентов с артериальной гипертонией. *Терапия.* 2023;9(1):145–159. https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.145-159.
Zakharov V.V., Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Klepikova M.V., Fedin A.I. International multicenter randomized double-blind placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of sequential therapy of patients with chronic cerebral ischemia with Mexidol® and Mexidol® FORTE 250 (MEMO study): results of subanalysis in patients with arterial hypertension hypertension. *Therapy.* 2023;9(1):145–159. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.145-159.
30. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(2):71–74. https://doi.org/10.17116/jnevro20151152171-74.
Chukanova E.I., Chukanova A.S., Mamaeva Kh.I. The results of the study of the efficacy and safety of mexidol in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(2):71–74. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro20151152171-74.
31. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(9):39–45. https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139.
Chukanova E.I., Chukanova A.S. Efficacy and safety of the drug mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(9):39–45. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139.
32. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Чипова Д.Т. Оптимизация липиднижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(2):42–45. https://doi.org/10.17116/jnevro20161162142-45.
Shchepankevich L.A., Nikolaev Yu.A., Dolgova N.A., Chipova D.T. Optimization of hypolipidemic therapy in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116(2):42–45. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro20161162142-45.
33. Щулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(2):35–39. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/2/031997-729820120206.
Shchulkin A.V. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity *in vitro*. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2012;112(2):35–39. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/2/031997-729820120206.
34. Шетекаури С.А. Современные возможности антиоксидантной терапии и опыт лечения Мексидолом больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2006;141(Прил. 1):156–159. Режим доступа: https://medi.ru/info/12396.
Shetekauri S.A. Modern possibilities of antioxidant therapy and experience in the treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency with Mexidol. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006;141(Suppl. 1):156–159. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/info/12396.
35. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. Фармакология производных 3-оксипиридина. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2004;3(1):2–14. Режим доступа: https://elibrary.ru/hvgptv.
Novikov V.E., Losenkova S.O. Pharmacology of 3-oxypyridine derivatives. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2004;3(1):2–14. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/hvgptv.
36. Ивкин Д.Ю., Суханов Д.С., Плиско Г.А., Ивкина А.С., Краснова М.В., Титович И.А. и др. Антигипоксическая активность различных солей этилметилгидроксипиридина. *Молекулярная медицина.* 2020;18(4):36–41. https://doi.org/10.29296/24999490-2020-04-05.
Ivkin D.Yu., Sukhanov D.S., Plisko G.A., Ivkina A.S., Krasnova M.V., Titovich I.A. et al. Antihypoxic activity of various ethylmethylhydroxypyridine salts. *Molecular Medicine.* 2020;18(4):36–41. (In Russ.) https://doi.org/10.29296/24999490-2020-04-05.
37. Гомжин А.М., Каршин А.Вл., Плиско Г.А., Оковитый С.В. *Новое производное 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина, обладающее антигипоксической и гепатопротекторной активностями. Патент 040359, 23.05.2022.* Режим доступа: https://www.eapo.org/ru/patents/reestr/patent.php?id=40359.
Gomzhin A.M., Karshin A.Vl., Plisko G.A., Okovity S.V. *A new derivative of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine with antihypoxic and hepatoprotective activities. Patent 040359, 05/23/2022.* (In Russ.) Available at: https://www.eapo.org/en/patents/reestr/patent.php?id=40359.
38. Суханов Д.С., Ивкин Д.Ю., Плиско Г.А., Караваева А.В., Краснова М.В., Поверяева М.А. и др. Влияние производного 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на течение неалкогольной жировой болезни печени в эксперименте. *Молекулярная медицина.* 2020;18(1):21–26. https://doi.org/10.29296/24999490-2020-01-04.
Sukhanov D.S., Ivkin D.Yu., Plisko G.A., Karavaeva A.V., Krasnova M.V., Poveryaeva M.A. et al. Effect of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine derivative on the course of nonalcoholic fatty liver disease in the experiment. *Molecular Medicine.* 2020;18(1):21–26. (In Russ.) https://doi.org/10.29296/24999490-2020-01-04.
39. Хананов Э.А., Мизина П.Г., Симакина А.А. Пролонгированные лекарственные формы как способ снижения негативных воздействий на человеческий организм. *Известия Самарского научного центра РАН.* 2009;11(1):1321–1323. Режим доступа: http://www.ssc.smr.ru/media/journals/izvestia/2009/2009_1_1321_1323.pdf.
Khananov E.A., Mizina P.G., Simakina A.A. The prolonged medicinal forms as a way of decreasing the negative influences on a human body. *Izvestiya of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* 2009;11(1):1321–1323. (In Russ.) Available at: http://www.ssc.smr.ru/media/journals/izvestia/2009/2009_1_1321_1323.pdf.
40. Романова О.Л. Виды лекарственных форм с продленным действием. *Земский врач.* 2010;(2):25–26. Режим доступа: https://elibrary.ru/necjsx.
Romanova O.L. Types of dosage forms with prolonged action. *Zemskiy Vrach.* 2010;(2):25–26. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/necjsx.

Информация об авторах:

Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; veronika-1306@mail.ru

Приходько Вероника Александровна, преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; veronika.prihodko@pharminnotech.com

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; sergey.okovity@pharminnotech.com

Information about the authors:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Department for the Prevention of Cognitive and Psychoemotional Events, National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; veronica-1306@mail.ru

Veronika A. Prikhodko, Lecturer, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; 14A, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; veronika.prihodko@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; 14A, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; sergey.okovity@pharminnotech.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-208

Обзорная статья / Review article

Ведение пациентов с умеренными когнитивными нарушениями: возможности применения оксида азота

В.А. Парфенов✉, https://orcid.org/0000-0002-1992-7960, vladimirparfenov@mail.ru
Ю.А. Старчина, https://orcid.org/0000-0001-6624-5500, yul-starchina@yandex.ru
В.В. Гринюк, https://orcid.org/0000-0003-3524-3494, grinukvladislav@gmail.com
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Резюме
Когнитивные нарушения (КН) представляют одну из ведущих причин инвалидизации пожилых людей, наиболее часто они вызваны нейродегенеративным (НДЗ) и/или цереброваскулярным заболеванием (ЦВЗ). Умеренные КН (УКН) представляют промежуточное состояние между нормальными когнитивными функциями (КФ) и деменцией, они отмечаются у значительной части людей пожилого возраста. Пациенты с УКН имеют более высокий риск развития деменции, чем в популяции, поэтому профилактика прогрессирования УКН представляет актуальное направление современной неврологии. В настоящее время не найдено лекарственных средств, способных замедлить прогрессирование КН, вызванных ЦВЗ или НДЗ; эффективные при деменции лекарственные средства не дают существенного эффекта на стадии УКН. В профилактике деменции на стадии УКН отмечается важная роль нелекарственных методов (регулярная физическая активность, рациональное питание, умственная активность, отказ от курения и злоупотребления алкоголем) и лекарственных воздействий (антигипертензивная терапия, антитромботическая терапия, статины). В последние годы обсуждается применение оксида азота при ЦВЗ и НДЗ с целью ослабления процессов оксидативного стресса, апоптоза и высвобождения цитокинов. В нашей стране имеется положительный опыт ингаляционного применения оксида азота с помощью аппарата, синтезирующего его из воздуха, при легочных, сердечно-сосудистых заболеваниях и ЦВЗ. В настоящее время изучается эффективность ингаляционного применения оксида азота с помощью аппарата, синтезирующего его из воздуха, у пациентов с УКН вследствие ЦВЗ и НДЗ. Представлено клиническое наблюдение пациентки с УКН, у которой через месяц после ингаляционного применения оксида азота отмечено улучшение КФ по данным нейропсихологического обследования.

Ключевые слова: цереброваскулярное заболевание, нейродегенеративное заболевание, деменция, профилактика деменции, ингаляционное использование оксида азота

Для цитирования: Парфенов В.А., Старчина Ю.А., Гринюк В.В. Ведение пациентов с умеренными когнитивными нарушениями: возможности применения оксида азота. *Медицинский совет.* 2023;17(10):50–54. https://doi.org/10.21518/ms2023-208.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of patients with mild cognitive impairment: the possibility of using nitric oxide

Vladimir A. Parfenov✉, https://orcid.org/0000-0002-1992-7960, vladimirparfenov@mail.ru
Yulia A. Starchina, https://orcid.org/0000-0001-6624-5500, yul-starchina@yandex.ru
Vladislav V. Grinyuk, https://orcid.org/0000-0003-3524-3494, grinukvladislav@gmail.com
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract
Cognitive impairment (CI) is one of the leading causes of disability in the elderly, most often caused by neurodegenerative disease (NDD) and/or cerebrovascular disease (CVD). Mild CI (MCI) represents an intermediate state between normal cognitive functions (CF) and dementia and occurs in a significant proportion of the elderly. Patients with MCI have a higher risk of developing dementia than in the general population; therefore, prevention of the progression of MCI is an important area of modern neurology. Currently, no drugs have been found that can slow the progression of CI caused by CVD or NDD; drugs effective for dementia do not have a significant effect at the stage of MCI. In the prevention of dementia at the stage of MCI, an important role is noted for non-drug methods (regular physical activity, rational nutrition, mental activity, smoking cessation and alcohol abuse) and drug interventions (antihypertensive therapy, antithrombotic therapy, statins). In recent years, the use of nitric oxide in CVD and NDD has been discussed in order to attenuate the processes of oxidative stress, the release of cytokines, and the processes of apoptosis. In our country, there is a positive experience of inhaled use of nitric oxide with the help of an apparatus synthesized from the air for pulmonary, cardiovascular diseases and CVD. The effectiveness of inhaled nitric oxide using an apparatus synthesized from air is currently being studied in patients with MCI due to CVD and NDD. A clinical observation of a patient with MCI is presented, in which a month after the inhalation use of nitric oxide, an improvement in CF was noted according to neuropsychological examination.

© Парфенов В.А., Старчина Ю.А., Гринюк В.В., 2023

Keywords: cerebrovascular disease, neurodegenerative disease, dementia, prevention of dementia, nitric oxide, inhaled use of nitric oxide

For citation: Parfenov V.A., StarchinaYu.A., Grinyuk V.V. Management of patients with mild cognitive impairment: the possibility of using nitric oxide. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):50–54. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-208.

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

ВВЕДЕНИЕ

Выраженными когнитивными нарушениями (КН), достигающими степени деменции, страдают около 50 млн человек; к 2030 г. ожидается, что количество больных деменцией достигнет 75 млн человек, а к 2050 г. – 150 млн; наиболее частой причиной КН служат цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и нейродегенеративные заболевания (НДЗ), среди которых преобладает болезнь Альцгеймера (БА) [1]. Ранняя диагностика и лечение КН, вызванных ЦВЗ и (или) НДЗ, расценивается как актуальная проблема современной медицины, потому что КН представляют одну из ведущих причин инвалидизации пожилых людей[1].

Хроническое ЦВЗ, приводящее к КН, часто сочетается с НДЗ; у пациентов с сосудистыми КН почти в ⅔ случаев отмечаются морфологические проявления НДЗ, а среди пациентов с НДЗ примерно в ⅓ случаев обнаруживаются существенные сосудистые поражения головного мозга [2]. Церебральный атеросклероз, оцениваемый по выраженности комплекса интим-медиа сонных артерий и представляющий важнейший фактор риска развития и прогрессирования ЦВЗ, также ассоциируется с повышенным риском развития БА по данным метаанализа [3]. КН представляют основное и наиболее частое проявление хронического ЦВЗ, которое в нашей стране часто определяется как хроническая ишемия головного мозга, или дисциркуляторная энцефалопатия [4].

УКН представляет промежуточное состояние между нормальными когнитивными функциями (КФ) и деменцией, оно определяется как объективное снижение КФ, которое не оказывает существенного влияния на ежедневную активность пациента [5]. В возрасте 65 лет и старше от 12 до 36% людей имеют УКН, при этом частота УКН существенно нарастает с увеличением возраста [6]. Пациенты с УКН имеют более высокий риск развития деменции, чем в популяции: в течение года в среднем у 10% пациентов с УКН нарастают КН до степени деменции [7]. Однако при длительном наблюдении часть (14–40%) пациентов с УКН не имеет существенного прогрессирования и даже возвращается к нормальным КФ [8]. В настоящее время не доказано, что применение лекарственных средств способно замедлить прогрессирование КН, вызванных ЦВЗ или НДЗ; эффективные при деменции лекарственные средства не дают существенного эффекта при УКН [9, 10]. В настоящее время увеличение числа пациентов с КН и прогрессирование КН могут быть связаны с последствиями пандемии коронавирусной инфекции [11].

Важное направление в профилактике развития деменции представляет ранняя диагностика УКН и проведение в группе таких пациентов нелекарственных (регулярная физическая активность, рациональное питание, умственная активность, отказ от курения и злоупотребления алкоголем) и лекарственных воздействий (антигипертензивная терапия, антитромботическая терапия, статины и другие средства в зависимости от показаний) [12, 13]. Регулярная физическая активность, частые и разнообразные, но непродолжительные лечебные упражнения представляют одно из наиболее эффективных направлений профилактики развития и прогрессирования КН [14]. Перспективным представляется поиск новых направлений профилактики деменции у пациентов с УКН [12, 13].

ПРИМЕНЕНИЕ ОКСИДА АЗОТА В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ишемическое и реперфузионное поражение головного мозга возникает в период ишемического инсульта и хронического ЦВЗ и сопровождается повышением образования свободных радикалов и снижением содержания оксида азота [15]. В такой ситуации применение оксида азота может оказать защитное действие на основе подавления процессов оксидативного стресса, эндотелиальной адгезии лейкоцитов, высвобождения цитокинов и процессов апоптоза [16, 17].

В качестве потенциальной терапии ЦВЗ, ишемического инсульта обсуждается применение оксида азота, способного обеспечить гемодинамическую стабильность, улучшить реперфузию и оказать нейропротективное действие [18]. Нейропротективное действие оксида азота показано в экспериментальной модели субарахноидального кровоизлияния, а также в нескольких экспериментальных моделях ишемического инсульта [19, 20].

В нескольких исследованиях при ишемическом инсульте проводилась оценка эффективности оксида азота на основе применения накожного пластыря с тринитратом глицерина, используемого в качестве его донатора [21–23]. В одном из этих исследований 4 011 пациентов, которые имели повышение систолического АД до 140–220 мм рт. ст. в остром периоде ишемического инсульта (48 ч), были рандомизированы на две группы, из которых первая использовала накожный пластырь с 5 мг тринитрата глицерина, вторая его не применяла [22]. Через 90 дней

[1] World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789241550543.

не отмечено достоверного преимущества в группе лечения по модифицированной шкале Рэнкина и другим показателям, однако в подгруппе пациентов, в которой лечение начиналось в первые 6 ч с момента инсульта, отмечено улучшение функционального состояния и снижение частоты смертельных исходов [24]. В группе лечения не зарегистрированы существенные нежелательные явления, что указывает на безопасность применения оксида азота в остром периоде ишемического инсульта. В другом исследовании изучалась эффективность применения накожного пластыря (5 мг тринитрата глицерина) на догоспитальном периоде у 41 пациента [21]. Отмечена безопасность применения оксида азота в острейшем периоде инсульта, однако не получено достоверного улучшения функционального состояния в группе пациентов, применявших накожный пластырь с тринитратом глицерина. В последующее исследование было рандомизировано 1 149 пациентов в острейшем периоде (первые 4 ч) ишемического инсульта, которые применяли накожный пластырь с 5 мг тринитрата глицерина или с плацебо [23]. Результаты этого исследования не показали достоверного улучшения восстановления в группе пациентов, применявших пластырь с тринитратом глицерина. В настоящее время проводится исследование, в которое планируется включить 1 400 пациентов в первые 3 ч с момента ишемического инсульта и на догоспитальном этапе применить накожный пластырь с тринитратом глицерина или плацебо [25].

Оксид азота может быть использован в клинической практике не только путем накожного пластыря с тринитратом глицерина, но ингаляционным методом [26]. Имеется положительный опыт применения ингаляционного оксида азота при инфаркте миокарда [27]. Однако в многоцентровом рандомизированном исследовании не получено достоверного преимущества ингаляционного применения оксида азота при инфаркте миокарда [28]. В экспериментальной модели ишемического инсульта показано, что ингаляционное применение оксида азота уменьшает объем инфаркта и улучшает функциональное состояние, вызывая расширение артериол и венул в области ишемической полутени [29].

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОГО ОКСИДА АЗОТА (АППАРАТ «ТИАНОКС»)

Применение оксида азота при ЦВЗ имеет достаточные патогенетические обоснования [30]. В период с 1997 г. по настоящее время пациенты различного профиля (заболевания легких и сердца, диабетическая полиневропатия, спортивная медицина) получили ингаляции оксидом азота с помощью аппарата «ТИАНОКС», который способен синтезировать оксид азота из окружающего воздуха, при этом отмечены положительный эффект и хорошая переносимость [31].

В настоящее время в Клинике нервных болезней (КНБ) Сеченовского университета проводится изучение эффективности применения ингаляционного оксида азота (аппарат «ТИАНОКС») при УКН, вызванных ЦВЗ или НДЗ головного мозга (утверждено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета). Пациенты с УКН в комплексной терапии получают ежедневные ингаляции оксида азота в течение 30 мин на аппарате «ТИАНОКС». Отмечены хорошая переносимость ингаляций, субъективное улучшение состояния, при этом наблюдается улучшение показателей КФ по данным нейропсихологического обследования, что отражает следующее клиническое наблюдение.

Пациентка Т., 70 лет, находилась в КНБ с 24.04.2023 г. по 04.05.2023 г. с синдромом УКН на фоне ЦВЗ и возможного НДЗ. Пациентку беспокоили снижение концентрации внимания и нарушения памяти в течение последних 3 лет. Пациентка забывает, куда положила вещи, отмечает трудности в подборе слов, однако при этом нет существенных нарушений социальной и бытовой активности. Артериальная гипертензия в течение последних 30 лет, принимает регулярно антигипертензивные средства (в настоящее время бисопролол 5 мг, телмиста 80 мг), поддерживает АД на уровне 130–150/80–90 мм рт. ст.

При обследовании в КНБ отмечено, что рост пациентки 157 см, вес 62 кг, индекс массы тела 25,15 кг/м^2. АД 125/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 65 уд/мин.

При нейропсихологическом обследовании отмечено, что пациентка в ясном сознании, контактна, правильно ориентирована в месте, времени и собственной личности. Критика к своему состоянию сохранена. Имеются легкие модально-неспецифические нарушения памяти в виде повышенной тормозимости следа памяти интерференцией. Введение стратегии запоминания и подсказок улучшает память. Тест 12 слов: непосредственное воспроизведение – 8 + 3 с подсказкой (11), отсроченное – 7 + 2 с подсказкой (9). Умеренно снижена речевая активность: в пробе на литеральные ассоциации 12 слов, категориальные 13 слов. Номинативная функция речи не нарушена. Праксис: умеренные трудности усвоения моторных серий в пробе на динамический праксис, умеренные импульсивные ошибки в рисунке. Гнозис не нарушен. Управляющие функции нарушены в умеренной степени как в результате снижения интеллектуальной гибкости, так и вследствие недостаточности когнитивного контроля. Монреальский когнитивный тест 21 из 30 баллов. Тест на выявление лобной дисфункции 15 из 18 баллов. Тест символьно-цифрового сочетания 25 баллов. Повторение цифр 30 баллов в прямом порядке, 10 баллов в обратном. Мюнстербергский тест 8 слов (снижение концентрации внимания).

При оценке эмоционального состояния нет признаков депрессии по шкале Бека (9 баллов), имеются субклиническая депрессия по госпитальной шкале тревоги и депрессии, выраженная личностная тревога по шкале Спилбергера (53 балла) и низкая ситуационная тревога (20 баллов). У пациентки нет признаков нарушения сна (индекс тяжести инсомнии 6 баллов).

В общем анализе и биохимическом анализе крови, общем анализе мочи не выявлено существенных изменений. ЭКГ: синусовый ритм, неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Диффузное нарушение процесса реполяризации.

МРТ головного мозга (3 Тесла) от 28.04.2023 г.: определяются очаги в субкортикальных и глубоких отделах белого вещества и лейкоареоз в перивентрикулярных отделах, боковые желудочки не расширены, продольная складчатость головок гиппокампов билатерально сглажена, отмечается расширение периваскулярных пространств как в области подкорковых ядер, так и в конвекситальных отделах. Таким образом, имеются признаки церебральной микроангиопатии (I стадия по шкале Фазекас) и атрофии головного мозга.

Дуплексное сканирование артерий: комплекс интима-медиа общих сонных артерий не утолщен (0,9 мм), интима ровная, дифференцировка на слои сохранена, атеросклеротические изменения экстракраниальных отделов магистральных артерий головы (стеноз в бифуркации слева до 20%, справа 25%), S-образная извитость с перегибами обеих внутренних сонных артерий.

В условиях КНБ в дополнение к принимаемым лекарственным средствам (бисопролол 5 мг, телмиста 80 мг, велаксин 75 мг и др.) пациентка прошла 7 сеансов ингаляций на аппарате «ТИАНОКС» (первый, пробный 20 мин, остальные по 30 мин). Сеансы переносила хорошо, отмечала расслабляющий, седативный эффект процедуры, ощущение легкости в голове.

Через месяц после окончания курса лечения оценены нейродинамические показатели, при этом отмечена положительная динамика КФ: тест символьно-цифрового сочетания 30 баллов (+5 баллов), повторение цифр 37 + 10 (+7 в прямом порядке, в обратном без изменений), Мюнстербергский тест 15 слов (+7 слов). Пациентка положительно оценила результаты курсового лечения. Таким образом, у пациентки 70 лет с УКН на фоне ЦВЗ и возможного НДЗ отмечено существенное улучшение КФ после курса ингаляции оксида азота на аппарате «ТИАНОКС».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

УКН представляет объективное снижение КФ, которое не оказывает существенное влияние на ежедневную активность пациента и встречается у значительной части людей в возрасте старше 65 лет. Пациенты с УКН имеют высокий риск развития деменции, поэтому необходимо ее предупреждение. В профилактике деменции на стадии УКН важная роль отводится регулярной физической активности, рациональному питанию, умственной активности, отказу от курения и злоупотребления алкоголем, а также лекарственной терапии артериальной гипертензии и других основных заболеваний. В нашей стране имеется положительный опыт ингаляционного применения оксида азота с помощью аппарата «ТИАНОКС» при сердечно-сосудистых и ЦВЗ. Собственный опыт показывает возможность улучшения КФ у пациентов с УКН через месяц после ингаляционного применения оксида азота.

Поступила / Received 22.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 09.06.2023
Принята в печать / Accepted 15.06.2023

Список литературы / References

1. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2019;15(3):321–387. Available at: https://www.alz.org/media/documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf.
2. Gong L., Liu X.-Y., Fang M. Recent progress on small vessel disease with cognitive impairment. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):7701–7709. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509265.
3. Xie B., Shi X., Xing Y., Tang Y. Association between atherosclerosis and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2020;10(4):e01601. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177569.
4. Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова 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.
Kulesh A.A., Emelin A.Yu., Bogolepova 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. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12.
5. Petersen R.C., Lopez O., Armstrong M.J., Getchius T.S.D., Ganguli M., Gloss D. et al. Practice Guideline Update Summary: Mild Cognitive Impairment. *Neurology*. 2018;90(3):126–135. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826.
6. Overton M., Pihlsgård M., Elmståhl S. Prevalence and Incidence of Mild Cognitive Impairment across Subtypes, Age, and Sex. Dement. *Geriatr Cogn Disord*. 2019;47(4-6):219–232. https://doi.org/10.1159/000499763
7. Etgen T., Sander D., Bickel H., Förstl H. Mild Cognitive Impairment and Dementia: The Importance of Modifiable Risk Factors. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(44):743–750. https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0743.
8. Manly J.J., Tang M.X., Schupf N., Stern Y., Vonsattel J.P., Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol*. 2008;63(4):494–506. https://doi.org/10.1002/ana.21326.
9. Birks J.S., Harvey R.J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):Cd001190. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001190.pub3.
10. Battle C.E., Abdul-Rahim A.H., Shenkin S.D., Hewitt J., Quinn T.J. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):Cd013306. https://doi.org/10.1002/14651858.CD013306.pub2.
11. Парфенов В.А., Кулеш А.А. Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):4–11. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-4-11.
Parfenov V.A., Kulesh A.A. Acute and long-term neurological disorders in patients with coronavirus infection. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):4–11. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-4-11.
12. Hafdi M., Hoevenaar-Blom M.P, Richard E. Multi-domain interventions for the prevention of dementia and cognitive decline. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11(11):CD013572. https://doi.org/10.1002/14651858.CD013572.pub2.
13. Chang Wong E., Chang Chui H. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Continuum (MinneapMinn)*. 2022;28(3):750–780. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001124.
14. Yang J., Dong Y., Yan S., Yi L., Qiu J. Which Specific Exercise Models Are Most Effective on Global Cognition in Patients with Cognitive Impairment? A Network Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):2790. https://doi.org/10.3390/ijerph20042790.
15. Jiang S., Dandu C., Geng X. Clinical application of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury: A literature review. *Brain Circ*. 2020;6(4):248–253. https://doi.org/10.4103/bc.bc_69_20.
16. Phillips L., Toledo A.H., Lopez-Neblina F., Anaya-Prado R., Toledo-Pereyra L.H. Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury. *J Invest Surg*. 2009;22(1):46–55. https://doi.org/10.1080/08941930802709470.
17. Wieronska J.M., Cieslik P., Kalinowski L. Nitric Oxide Dependent Pathways as Critical Factors in the Consequences and Recovery after Brain Ischemic Hypoxia. *Biomolecules*. 2021;11(8):1097. https://doi.org/10.3390/biom11081097.
18. Wang P.G., Xian M., Tang X., Wu X., Wen Z., Cai T. et al. Nitric oxide donors: Chemical activities and biological applications. *Chem Rev.* 2002;102(4):1091–1134. https://doi.org/10.1021/cr000040l.
19. Sheng H., Reynolds J.D., Auten R.L., Demchenko I.T., Piantadosi C.A., Stamler J.S., Warner D.S. Pharmacologically augmented S-nitrosylated hemoglobin improves recovery from murine subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(2):471–476. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.600569.

20. Chen Z.Q., Mou R.T., Feng D.X., Wang Z., Chen G. The role of nitric oxide in stroke. *Med Gas Res.* 2017;7(3):194–203. https://doi.org/10.4103/2045-9912.215750.
21. Ankolekar S., Fuller M., Cross I., Renton C., Cox P., Sprigg N. et al. Feasibility of an ambulance-based stroke trial, and safety of glyceryl trinitrate in ultra-acute stroke: The rapid intervention with glyceryl trinitrate in Hypertensive Stroke Trial (RIGHT, ISRCTN66434824). *Stroke.* 2013;44(11):3120–3128. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001301.
22. ENOS Trial Investigators. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): A partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9968):617–628. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61121-1.
23. RIGHT-2 Investigators. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): An ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10175):1009–1020. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30194-1.
24. Woodhouse L., Scutt P., Krishnan K., Berge E., Gommans J., Ntaios G. et al. Effect of hyperacute administration (within 6 hours) of transdermal glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor, on outcome after stroke: Subgroup analysis of the Efficacy of Nitric Oxide in Stroke (ENOS) Trial. *Stroke.* 2015;46(11):3194–3201. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009647.
25. van den Berg S.A., Dippel D.W., Hofmeijer J., Fransen P.S., Caminada K., Siegers A. et al. Multicentre Randomised trial of Acute Stroke treatment in the Ambulance with a nitroglycerin Patch (MR ASAP): Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2019;20(1):383. https://doi.org/10.1186/s13063-019-3419-z.
26. Bloch K.D., Ichinose F., Roberts J.D.Jr., Zapol W.M. Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardiovasc Res.* 2007;75(2):339–348. https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.04.014.
27. Inglessis I., Shin J.T., Lepore J.J., Palacios I.F., Zapol W.M., Bloch K.D. et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in right ventricular myocardial infarction and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(4):793–798. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.05.047.
28. Janssens S.P., Bogaert J., Zalewski J., Toth A., Adriaenssens T., Belmans A. et al. Nitric oxide for inhalation in ST-elevation myocardial infarction (NOMI): A multicentre, double-blind, randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2018;39(29):2717–2725. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy232.
29. Terpolilli N.A., Moskowitz M.A., Plesnila N. Nitric oxide: considerations for the treatment of ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(7):1332–1346. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.12.
30. Фатеева В.В., Воробьева О.В. Оксид азота: от механизма действия к фармакологическим эффектам при цереброваскулярных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(10):131–135. https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101131-135.
Fateeva V.V., Vorobyova O.V. Nitric oxide: from the mechanism of action to pharmacological effects in cerebrovascular diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(10):131–135. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101131-135.
31. Баутин А.Е., Селемир В.Д., Шафикова А.И., Афанасьева К.Ю., Курскова Е.С., Этин В.Л. и др. Оценка клинической эффективности и безопасности терапии оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. *Трансляционная медицина.* 2021;8(1):38–50. https://doi.org/10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50.
Bautin A.E., Selemir V.D., Shafikova A.I., Afanasyeva K.Yu., Kurskova E.S., Etin V.L. et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of nitric oxide synthesized from room air in the postoperative period of cardiac surgery. *Translational Medicine.* 2021;8(1):38–50. (In Russ.) https://doi.org/10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50.

Информация об авторах:

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

Старчина Юлия Александровна, к.м.н., врач-невролог, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; yul-starchina@yandex.ru

Гринюк Владислав Владимирович, к.м.н., врач-невролог, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; grinukvladislav@gmail.com

Information about authors:

Vladimir A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Neurologist, Head of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; vladimirparfenov@mail.ru

Yulia A. Starchina, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Teaching Assistant of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; yul-starchina@yandex.ru

Vladislav V. Grinyuk, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Teaching Assistant of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; grinukvladislav@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-188

Обзорная статья / Review article

Лечение острой и хронической шейной скелетно-мышечной боли

А.И. Исайкин, https://orcid.org/0000-0003-4950-144X, alexisa68@mail.ru
А.Х. Мухаметзянова✉**,** https://orcid.org/0000-0002-0827-9427, albimukhametzyanova@yandex.ru
Л.Т. Ахмеджанова, https://orcid.org/0000-0002-7384-6715, luiziana78@mail.ru
А.С. Романова, https://orcid.org/0009-0004-8161-4350, tia_rom@mail.ru
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме
Боль в шейном отделе позвоночника является широко распространенным расстройством, которое существенно нарушает качество жизни, часто приводит к инвалидизации и требует значительных экономических затрат. Самым распространенным типом болей в шее является неспецифический (вертеброгенная цервикалгия). Наиболее частым (в 36–67% случаев) анатомическим источником неспецифической боли в шее считается поражение межпозвонковых фасеточных суставов. Тесты для определения анатомических источников неспецифической боли недостоверны, кроме того, их обнаружение существенно не влияет на лечение. Дегенеративные изменения позвоночника часто обнаруживаются при нейровизуализации, зависят от возраста, но не коррелируют с клинической симптоматикой и тяжестью симптомов. В отсутствие красных флажков тревоги и при отрицательных результатах неврологического обследования не требуется проведения нейровизуализации или лабораторных методов исследования. Важна оценка прогностических факторов. Факторы, способствующие хронизации, включают женский пол, пожилой возраст, высокую интенсивность болей в дебюте заболевания, наличие психосоциальных проблем. Приведены современные классификации, основы диагностики, лечения и профилактики неспецифической боли в шее. Современными эффективными методами лечения являются лечебная физкультура, мануальная терапия и психологические программы, оптимален мультимодальный подход к лечению. Отмечен очень низкий уровень доказательности электротерапии, вытяжения, лазеротерапии, иглоукалывания, лечения сухой иглой, тепловых или холодовых процедур. Рекомендовано использование лекарственной терапии, как отдельно, так и в сочетании с другими методами лечения. Наиболее эффективными обезболивающими препаратами при болях в шее являются неопиоидные анальгетики – нестероидные противовоспалительные средства и парацетамол. Не рекомендовано использование шейных ортезов. Описаны клинические случаи пациентов с острой и хронической неспецифической болью в шее, и показана эффективность комплексного подхода к ведению данной категории пациентов в соответствии с современными рекомендациями. Проводимое лечение включало медикаментозные и немедикаментозные методы (лечебная гимнастика, образовательная беседа). В качестве фармакотерапии применялся декскетопрофен по ступенчатой схеме приема.

Ключевые слова: острая скелетно-мышечная боль в шее, хроническая скелетно-мышечная боль в шее, факторы риска, нестероидные противовоспалительные средства, современные классификации боли в шее

Для цитирования: Исайкин А.И., Мухаметзянова А.Х., Ахмеджанова Л.Т., Романова А.С. Лечение острой и хронической шейной скелетно-мышечной боли. *Медицинский совет.* 2023;17(10):55–62. https://doi.org/10.21518/ms2023-188.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of acute and chronic cervical musculoskeletal pain

Aleksei I. Isaikin, https://orcid.org/0000-0003-4950-144X, alexisa68@mail.ru
Albina Kh. Mukhametzyanova✉**,** https://orcid.org/0000-0002-0827-9427, albimukhametzyanova@yandex.ru
Louiza T. Akhmedzhanova, https://orcid.org/0000-0002-7384-6715, luiziana78@mail.ru
Anastasia S. Romanova, https://orcid.org/0009-0004-8161-4350, tia_rom@mail.ru
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract
Pain in the cervical spine is a widespread condition that significantly disrupts the quality of life, often leads to disability and requires significant economic costs. The most common type of neck pain is nonspecific (vertebrogenic cervicalgia). The most frequent (in 36–67% of cases) anatomical source of nonspecific neck pain is considered to be the lesion of the intervertebral facet joints. Tests to determine the anatomical sources of nonspecific pain are unreliable, in addition, their detection does not significantly affect treatment. Degenerative changes of the spine are often detected during neuroimaging, depend on age, but do not correlate with clinical symptoms and severity of symptoms. In the absence of red flags of anxiety and negative results of neurological examination, neuroimaging or laboratory methods of research are not required. An assessment of prognostic factors is important. Factors contributing to chronization include: female sex, old age, high intensity of pain at the onset

© Исайкин А.И., Мухаметзянова А.Х., Ахмеджанова Л.Т., Романова А.С., 2023

of the disease, the presence of psychosocial problems. Modern classifications, the basics of diagnosis, treatment and prevention of nonspecific neck pain are given. Modern effective methods of treatment are physical therapy, manual therapy and psychological programs, a multimodal approach to treatment is optimal. There is a very low level of evidence for electrotherapy, traction, laser therapy, acupuncture, dry needle treatment, thermal or cold procedures. The use of drug therapy is recommended, both separately and in combination with other methods of treatment. The most effective painkillers for neck pain are non-opioid analgesics – NSAIDs and paracetamol. The use of cervical orthosis is not recommended. Clinical cases of patients with acute and chronic nonspecific neck pain are described. The effectiveness of an integrated approach to the management of this category of patients, in accordance with modern recommendations, is shown. The treatment included drug and non-drug methods (therapeutic gymnastics, educational conversation). Dexketoprofen was used as pharmacotherapy according to a step-by-step regimen.

Keywords: acute musculoskeletal neck pain, chronic musculoskeletal neck pain, risk factors, NSAIDs, modern classifications of neck pain

For citation: Isaikin A.I., Mukhametzyanova A.Kh., Akhmedzhanova L.T., Romanova A.S. Treatment of acute and chronic cervical musculoskeletal pain. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):55–62. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-188.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению Рабочей группы по изучению болей в шее и связанных с нею расстройств (Neck Pain Task Force – NPTF), данного в рамках крупнейшего десятилетнего исследования болезней костей и суставов (Bone and Join Decade, 2000–2010), боль в шее – это «боль, локализующаяся в анатомической области шеи с вовлечением или невовлечением областей головы, туловища и верхних конечностей» [1]. Боль в шее является широко распространенным расстройством, которое существенно нарушает качество жизни, часто приводит к инвалидизации и требует значительных экономических затрат. Систематический обзор глобального бремени болезней в 2017 г. показал, что распространенность боли в шее составляет в среднем 3551,1 на 100 000 населения, а заболеваемость – 806,6 на 100 000 населения; показатель количества лет, прожитых с инвалидностью, – 352 на 100 000 [2]. По данным на 2016 г. в США первое место в расходах здравоохранения занимали боли в пояснице и шее, составляя колоссальную сумму в 134,5 млрд долл. [3]. В общей популяции 30–50% взрослых испытывают эпизод боли в шее по крайней мере один раз в жизни, несколько чаще это отмечается у женщин, пик приходится на возраст от 40 до 45 лет; 50–85% пациентов, перенесших эпизод острой боли в шее, сообщают о сохранении боли или рецидивах в течение ближайших 5 лет [4]. Боль в шее является растущей проблемой: в период с 2006 по 2016 г. распространенность боли продолжительностью более 3 мес. увеличилась на 21% [5].

ФАКТОРЫ РИСКА

В систематических обзорах было показано, что женский пол, пожилой возраст, курение, предшествующие эпизоды болей в пояснице и шее, психосоциальные конфликты являются факторами риска боли в шее у взрослых [6, 7]. Болями в шее чаще страдают офисные работники, среди которых отмечается наибольшая распространенность – до 63%, профессиональные водители, медицинские работники и представители профессий, связанных с тяжелым физическим трудом. Помимо физических факторов, низкая удовлетворенность условиями труда является существенным фактором, связанным с болью в шее [8]. По данным системного обзора R. Kim et al., наиболее значимыми факторами риска возникновения первого эпизода боли в шее были психосоциальные, включая депрессию, ролевые конфликты, в то время как физические факторы (в том числе работа в неудобных положениях, мышечное перенапряжение) имели меньшее значение. В то же время факторы, предотвращающие обострения: высокий уровень лидерства, хороший социальный климат, достаточная физическая активность в свободное время [6]. Часто боли в шее отмечаются после хлыстовых травм [9].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Имеются различные классификации болей в шее. Согласно рекомендациям NPTF, клинический диагноз, основанный на функциональных проявлениях, предпочтительнее диагноза, основанного на определении конкретного анатомического источника боли. В соответствии с этой классификацией боли в шее подразделяются на 4 класса:

1) без явной патологии шейного отдела, незначительно влияющая на дневную активность;
2) без явной патологии, ограничивающая повседневную активность;
3) сопровождающаяся радикулопатией;
4) с признаками тяжелой патологии шейного отдела (травма, опухоли, цервикальная миелопатия и т. п.).

Для каждого класса определена тактика обследования и лечения [10]. В отечественной практике шейная боль, обусловленная дегенеративными изменениями позвоночника, называется вертеброгенной цервикалгией (ВЦА) (М54.2 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)), при иррадиации в голову – цервикокраниалгией (соответствующих в основном 1-му и 2-му классу по NPTF), при иррадиации боли в руку – цервикобрахиалгией (М50.1 по МКБ-10; соответствующей 3-му классу по NPTF) и поражением

спинного мозга (цервикальной миелопатией, поражением межпозвоночного диска шейного отдела с миелопатией (G99.2 по МКБ-10; соответствующим 4-му классу по NPTF).

Важным моментом является разделение болей на острые (до 3 мес.) и хронические (свыше 3 мес.), которые различаются не только по времени, но и по механизму развития и принципам лечения. Боль чаще носит острый характер; в 10% случаев отмечаются хронические боли [11].

Факторы, способствующие хронизации, включают: женский пол, пожилой возраст, высокую интенсивность болей в дебюте заболевания, наличие психосоциальных проблем и корешковых симптомов. При этом проведение нейровизуализации и лечение в остром периоде не влияют на хронизацию процесса [12–16]. Депрессия и использование пассивных стратегий преодоления боли являются самыми частыми психологическими проблемами, которые способствуют хронизации боли, другие факторы – посттравматический стресс, кинезиофобия и тревога [17].

Самым распространенным типом болей в шее является неспецифическая (механическая, аксиальная), или ВЦА. Наиболее частым (в 36–67% случаев) анатомическим источником неспецифической боли в шее считается поражение межпозвонковых фасеточных суставов и прилегающих связок, что объясняется большей нагрузкой на эти структуры в шейном отделе позвоночника [18, 19]. Другой предполагаемой причиной ВЦА является миофасциальный болевой синдром, который, несмотря на усиливающееся в последнее время скептическое отношение к этому состоянию, имеет наибольшую доказательность именно при шейной локализации процесса [20]. В то же время роль патологии диска как анатомического источника неспецифической боли в шее, в отличие от поясницы, в настоящее время не доказана [21]. Теория функционального блока с локальным ограничением подвижности сегмента считается основой мануальной терапии, однако патоморфологический субстрат этого состояния не известен. Тесты для определения анатомических источников неспецифической боли недостоверны, кроме того, их обнаружение существенно не влияет на лечение. Дегенеративные изменения позвоночника часто обнаруживаются при нейровизуализации, зависят от возраста, но их наличие не коррелирует с клинической симптоматикой и тяжестью симптомов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Пациенты жалуются на боль в шейном отделе, как правило, умеренной интенсивности, усиливающуюся при движениях или в каком-либо определенном положении. Часто отмечается ограничение подвижности, иногда вынужденное положение головы по типу острой кривошеи. Боль может распространяться в плечо, руку или основание черепа, провоцируется неловким движением, локальным переохлаждением, длительным вынужденным положением головы (офисные работники, геймеры, особенно при неправильном размещении монитора компьютера и т. п.), неудобной позой во время сна (плохо подобранная подушка).

Обследование пациентов с неспецифической болью в шее основывается на анализе жалоб и анамнеза, физикального обследования для исключения серьезной патологии (скрининг на наличие красных флажков), на исследовании неврологического статуса (для исключения радикулопатии и миелопатии). В отсутствие красных флажков тревоги и при отрицательных результатах неврологического обследования не требуется проведение нейровизуализации или лабораторных методов исследования. Важно оценить прогностические факторы хронизации, в первую очередь интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), и степень нарушения жизнедеятельности, которая оценивается по опроснику NDI (Neck Disability Index – индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее), который является модификацией опросника Освестри. Сильная боль (свыше 5 баллов по шкале ВАШ) и инвалидизация свыше 15 баллов (или 40%) связаны с плохим прогнозом восстановления [22].

Физикальное обследование включает осмотр, пальпацию, оценку диапазона движений, состояния мышц и связок. Оценивают изменение конфигурации позвоночника: вынужденного положения (кривошеи), кифоза или гиперлордоза. Проводят исследование диапазона активных и пассивных движений при сгибании/разгибании, латерофлексии и повороте головы как всего шейного отдела, так и отдельных сегментов (методика мануального обследования). При нейроортопедическом обследовании определяют наличие вертебрального синдрома в виде изменения нормальной конфигурации позвоночника, ограничение подвижности в пораженных сегментах, болезненность при пальпации фасеточных суставов и связок. В диагностике фасеточного синдрома на шейном уровне могут быть информативными тесты на пальпацию в проекции этих суставов и тест Кемпа (провокация боли при разгибании с дополнительной ротацией). Данные нейроортопедического обследования подтверждаются диагностическими блокадами. Нейровизуализация не имеет значения для диагностики фасеточных суставов [23, 24].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка М., 25 лет, обратилась в амбулаторное отделение Клиники нервных болезней (КНБ) имени А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета с жалобами на острую боль в шее (9 баллов по ЦРШ), усиливающуюся при движении. Из анамнеза известно, что данный интенсивный болевой синдром в шее развился после резкого неподготовленного движения.

Из анамнеза жизни: росла и развивалась в соответствии с возрастом. Хронические, перенесенные заболевания, операции, травмы отрицает. Пациентка является студенткой, длительное время работает за компьютером, ведет малоподвижный образ жизни. В неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики нет. В нейроортопедическом статусе выраженное ограничение объема движений в шейном отделе позвоночника, преимущественно в латерофлексии влево, острая кривошея,

болезненность в проекции фасеточных суставов С5–С6 слева, усиление боли в этих суставах при проведении теста Кемпа, выраженный мышечно-тонический синдром верхней и средней порции трапециевидных мышц. Пациентке было проведено тестирование с использованием психометрических методик: по HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale – госпитальная шкала тревоги и депрессии) отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги (1 балл) и депрессии (1 балл), умеренное ограничение (38%) по NDI, гиподинамия по опроснику IPAQ (International Questionnaire on Physical Activity – международный опросник для определения физической активности).

Учитывая острое начало заболевания у пациентки молодого возраста, работа которой связана со статическими нагрузками на шейный отдел; отсутствие красных флагов тревоги, психосоциальных проблем и выраженного нарушения жизнедеятельности, отсутствие в неврологическом статусе корешковой и миелопатической симптоматики при наличии вертебрального (вероятно, фасеточного происхождения) и миофасциального синдрома, был поставлен диагноз «острая неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в шее». Пациентке было назначено следующее лечение:

1) образовательная беседа по поводу генеза болей в шейном отделе позвоночника: пациентка была информирована о доброкачественном характере болевого синдрома, отсутствии необходимости нейровизуализации, получила советы по поддержанию повседневной двигательной активности;
2) упражнения по лечебной гимнастике, постизометрической релаксации;
3) ступенчатый курс приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) по схеме: декскетопрофен (Дексалгин) по 2 мл внутримышечно 3 раза в день в течение 1-го и 2-го дня лечения, декскетопрофен (Дексалгин 25) по 25 мг перорально по 3 раза в день с 3-го по 5-й день лечения совместно с омепразолом 20 мг;
4) рекомендации по поводу организации правильной эргономики рабочего пространства.

На фоне лечения спустя 7 дней болевой синдром полностью регрессировал, пациентка хорошо перенесла терапию декскетопрофеном, побочных эффектов не отмечалось.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент Н., 40 лет, обратился в КНБ имени А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета с жалобами на ноющую, тянущую, «выкручивающую» боль в шейном отделе позвоночника (7 баллов по ЦРШ), усиливающуюся при движении, в вечернее время. В процессе сбора анамнеза также выяснилось, что пациента беспокоят эпизодическая двусторонняя головная боль (5 баллов по ЦРШ) давящего характера по типу каски, нарушение сна, эпизоды тревоги, снижение продуктивности на работе, наличие грыжи диска по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Длительно носит мягкую шину Шанца в связи с боязнью, что «грыжа сместится, и его парализует», симптоматику головных болей и болей в шее связывает с возможным «сдавлением сосудов грыжей диска».

Боль в шейном отделе позвоночника беспокоит пациента в течение последних 5 лет с периодами обострений и ремиссий. По поводу боли в шее пациент обращался в поликлинику по месту жительства, генез боли был расценен как проявления «дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, остеохондроза». Настоящее обострение в течение 5 мес. без явных провоцирующих факторов, в связи с чем был консультирован неврологом, назначался кратковременный курс НПВС №7, миорелаксанты с временным положительным эффектом, после отмены препаратов боль стала прежней интенсивности. Также пациенту назначались пассивные методы лечения боли: массаж, иглорефлексотерапия, магнитотерапия, фонофорез с гидрокортизоном. В связи с сохраняющимся болевым синдромом госпитализирован в КНБ имени А.Я. Кожевникова.

Из анамнеза жизни: раннее развитие без особенностей. Образование высшее, работает механиком на заводе. Страдает артериальной гипертензией II степени. Пациент курит (индекс пачка/лет – 20), злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами отрицает. Наследственный анамнез не отягощен.

В неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики нет. Менингеальные знаки отсутствуют. В нейроортопедическом статусе ограничение объема движений в шейном отделе позвоночника, мышечно-тонический синдром верхней и средней порции трапециевидных мышц, паравертебральной мускулатуры на шейном уровне позвоночника, дисфункция фасеточных суставов С4–С5, С5–С6, С6–С7.

В общем и биохимическом анализе крови показатели в пределах референсных значений. Результаты анализа крови на гепатит В, гепатит С, сифилис, вирус иммунодефицита человека отрицательные. До госпитализации самостоятельно провел МРТ шейного отдела позвоночника: дегенеративно-дистрофические изменения, грыжа диска С7 до 3 мм с сужением субарахноидального пространства на этом уровне. Пациенту было проведено тестирование с использованием психометрических методик. По шкале HADS выявлены выраженная тревога (11 баллов) и субклиническая депрессия (9 баллов), сильное ограничение (50%) по NDI, гиподинамия по IPAQ. По данным анамнеза, осмотра, результатам дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследований у пациента были исключены красные флажки – симптомы, настораживающие в отношении специфических причин болей в шее.

Учитывая длительный характер болей в шее (свыше 3 мес.), сочетание с головной болью напряжения и нарушениями сна, отсутствие красных флажков тревоги, очаговой неврологической симптоматики, наличие вертебрального синдрома, психосоциальных проблем, кинезиофобии, катастрофизации, тревоги, депрессивных нарушений, был поставлен диагноз «хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная боль) в шее»

(по МКБ-10 М.54.2 – «Цервикалгия»). Сочетанные заболевания: головная боль напряжения (G44.2), тревожно-депрессивный синдром.

Пациенту было проведено следующее лечение:

1) образовательная беседа о причинах и прогнозе боли в шее, эпизодах тревоги, важности поддержания физической активности с элементами когнитивной терапии, разъяснено отсутствие опасности МРТ-находок и неэффективность применения шейного ортеза;
2) занятия лечебной гимнастикой под руководством врача лечебной физкультуры в течение 2 нед., затем ежедневные самостоятельные занятия лечебной гимнастикой в течение 45 мин;
3) ступенчатый курс приема НПВС по схеме: декскетопрофен (Дексалгин) по 2 мл внутримышечно 3 раза в день в течение 1-го и 2-го дня лечения, декскетопрофен (Дексалгин 25) по 25 мг перорально по 3 раза в день с 3-го по 5-й день лечения совместно с омепразолом 20 мг;
4) венлафаксин 37,5 мг 2 раза в день;
5) упражнения по постизометрической релаксации;
6) 4 сеанса мануальной терапии;
7) рекомендации по поводу организации правильной эргономики рабочего пространства, обсуждение эргономических поз при поднятии тяжелых предметов.

В процессе беседы с пациентом выявлены его неправильные представления о боли в шее, эпизодах тревоги, катастрофизации имеющихся симптомов. Совместно с пациентом были выявлены автоматические негативные мысли и заменены на более реалистичные альтернативные. Пациент ошибочно считал, что боль в шее связана с патологией шейного отдела позвоночника, грыжей межпозвонкового диска, сдавлением сосудов шеи. Самостоятельно пациент применял неадаптивные стратегии преодоления боли: ограничил физическую активность, применял пассивные методы лечения. Через 5 дней от начала лечения (по завершении приема декскетопрофена) у пациента уменьшилась боль до 3 баллов по ЦРШ, в связи с чем повысилась физическая активность и приверженность к лечебной гимнастике. Пациент регулярно выполнял упражнения по постизометрической релаксации, продолжал прием венлафаксина. Спустя 2 мес. после выписки болевой синдром регрессировал, нормализовалось эмоциональное состояние и сон, пациент стал активным в течение дня.

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с современными международными рекомендациями важным аспектом лечения является вовлеченность пациента в процесс принятия решения, его осознанный выбор после предоставления научно-обоснованной, понятной для пациента информации о природе его заболевания и эффективных методах лечения. Необходимо разъяснить доброкачественный характер неспецифической ЦА, успокоить и рекомендовать сохранение повседневной двигательной активности. Лечение должно учитывать предпочтения и опасения пациента. Необходим контроль за состоянием пациентов: при ухудшении симптоматики, появлении новых физических или психологических симптомов показан новый визит к врачу для проведения соответствующей корректировки лечения [10].

В первом представленном клиническом случае пациентка наблюдалась с диагнозом «острая ВЦА», которая ограничивала повседневную деятельность, что соответствует 2-му классу NPTF. В отсутствие красных флажков тревоги и при нормальных данных неврологического осмотра не было необходимости в проведении анализов и нейровизуализации. Нейроортопедическое обследование выявило признаки возможного фасеточного синдрома со вторичной реакцией в виде мышечного спазма. Отсутствовали признаки тревожно-депрессивных нарушений, и была незначительная степень нарушения жизнедеятельности по шкале NDI, вероятность хронизации была оценена как низкая. Согласно клиническим рекомендациям OPTIMa (Ontario Protocol for Traffic Injury Management), при острых болях показано структурированное обучение пациентов в сочетании с комплексом двигательных упражнений, возможно, в сочетании с мануальной терапией, НПВС и миорелаксантами. Не следует применять шейные ортезы, электроакупунктуру, электротерапию, тепловые/холодовые процедуры, изолированно структурированное обучение. Не рекомендовано проводить нейровизуализацию в отсутствие красных флажков тревоги [25]. Проведенное лечение соответствовало этим рекомендациям, был достигнут хороший клинический эффект. Учитывая длительное пребывание за компьютером, были даны рекомендации по эргономике и лечебной физкультуре на рабочем месте. Согласно данным исследования 2023 г. C. Dandale et al., применение эти методик целесообразно среди офисных работников [26].

Во втором наблюдении представлен клинический случай хронической неспецифической боли в шее. На догоспитальном этапе пациент имел неправильные представления о характере болезни с развитием катастрофизации, кинезиофобии, тревожно-депрессивных нарушений, выраженного нарушения жизнедеятельности по шкале NDI, получал неадекватное лечение с использованием преимущественно пассивных стратегий и неэффективного физиотерапевтического лечения. Согласно международным рекомендациям, при хронических болях в шее показано структурированное обучение пациентов в сочетании с комплексом упражнений (например, цигун-терапия, занятия йогой, лечебной физкультурой), сочетанием гимнастики и мануальной терапии, массажем, низкоэнергетическим лазером, НПВС. Не показано назначение электротерапии, диатермии, тепловых/холодовых процедур, электроакупунктуры или инъекций ботулинического токсина [25]. Большинство рекомендаций выступает против использования шейных ортезов [27]. Более того, использование ортезов усугубляет опасения пациента о неблагоприятном исходе, усиливает кинезиофобию и катастрофизацию, является независимым фактором риска повторных госпитализаций по поводу сохраняющейся симптоматики

и связано с повышенным риском замедленного выздоровления [28]. Психологические методы коррекции (например, когнитивно-поведенческая терапия) наиболее показаны при стойких инвалидизирующих болях, у пациентов с наличием психосоциальных проблем [29, 30]. При хронических неспецифических болях в шее мультимодальные немедикаментозные вмешательства, обычно включающие лечебную физкультуру, мануальную терапию, психологические методы, более эффективны в уменьшении боли и инвалидизации в сравнении с выжидательной тактикой [31]. В то же время при анализе эффективности различных вариантов физических упражнений при хронических неспецифических болях в шее не получено доказательств превосходства какого-либо конкретного метода [32].

В большинстве руководств рекомендовано использование лекарственной терапии, как отдельно, так и в сочетании с другими методами лечения. Наиболее эффективными обезболивающими лекарственными средствами считаются неопиоидные анальгетики, такие как НПВС и парацетамол. Неэффективными методами лечения признаны бензодиазепины, инъекции ботулинического токсина, системное назначение кортикостероидов. Антидепрессанты наиболее показаны при наличии тревожно-депрессивных нарушений [33]. Проведенное в нашем случае мультимодальное лечение соответствовало международным научно-обоснованным руководствам по болям в шее. Разъяснена истинная причина расстройств, сформированы правильные представления о причинах и прогнозе неспецифической боли в шее. Объяснена ошибочность представлений пациента о природе недуга. Выработана активная стратегия преодоления (активизация образа жизни, лечебная физкультура, отказ от шины Шанца). Использование немедикаментозных (лечебная гимнастика в сочетании с мануальной терапией, образовательная беседа, в том числе с рекомендациями по организации правильной эргономики) и медикаментозных методов лечения (дексketопрофен, антидепрессанты) позволило значимо уменьшить интенсивность болевого синдрома и повысить функциональную активность.

НПВС – препараты выбора при лечении острой и хронической скелетно-мышечной боли [34–37]. В описанных клинических случаях применялась ступенчатая терапия дексketопрофеном (Дексалгин): по 2 мл внутримышечно 3 раза в день в течение 1-го и 2-го дня лечения, дексketопрофен (Дексалгин 25) по 25 мг перорально по 3 раза в день с 3-го по 5-й день лечения [38]. Дексketопрофен – это неселективный ингибитор циклооксигеназы, правовращающий S(+)-изомер кетопрофена, обладающий выраженным анальгетическим эффектом с относительно коротким периодом полувыведения [39]. В отличие от кетопрофена, дексketопрофен не содержит левовращающий стереоизомер. У левовращающего стереоизомера слабовыраженный антиноцицептивный эффект, но значительно увеличена частота развития побочных эффектов. Для обеспечения высокой терапевтической активности и повышения безопасности из рацемической смеси был выделен правовращающий S(+)-изомер, синтезирована водорастворимая трометамоловая соль дексketопрофена и созданы оригинальные препараты Дексалгин и Дексалгин 25. Препарат Дексалгин обладает выраженным анальгетическим эффектом с относительно коротким периодом полувыведения. Соль трометамола обеспечивает быстрое растворение, всасывание и достижение пика эффективной концентрации в крови по сравнению с кетопрофеном [40, 41]. Систематический обзор 35 исследований, посвященный применению дексketопрофена при острых и хронических болях различной этиологии, показал, что применение дексketопрофена не уступает по своей эффективности другим НПВС и комбинированным опиоид- или парацетамол-содержащим препаратам [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ведение пациентов с болью в шее является актуальной проблемой. Наиболее часто встречается неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в шее, связанная с дисфункцией фасеточных суставов или миофасциальным болевым синдромом. Лечение такой боли должно быть комплексным и включать применение физических, психологических и фармакологических методов лечения.

Поступила / Received 10.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2023
Принята в печать / Accepted 05.06.2023

Список литературы / References

1. Guzman J., Hurwitz E.L., Carroll L.J., Haldeman S., Côté P., Carragee E.J. et al. A new conceptual model of neck pain: linking onset, course, and care: the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(Suppl. 4):S14–23. https://doi.org/10.1097/brs.0b013e3181643efb.
2. Safiri S., Kolahi A.A., Hoy D., Buchbinder R., Mansournia M.A., Bettampadi D. et al. Global, regional, and national burden of neck pain in the general population, 1990–2017: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ.* 2020;368:m791. https://doi.org/10.1136/bmj.m791.
3. Dieleman J.L., Cao J., Chapin A., Chen C., Li Z., Liu A. et al. US Health Care Spending by Payer and Health Condition, 1996–2016. *JAMA.* 2020;323(9):863–884. https://doi.org/10.1001/jama.2020.0734.
4. Domingues L., Cruz E.B., Pimentel-Santos F.M., Ramiro S., Donato H., Manica S.R. et al. Prognostic factors for recovery and non-recovery in patients with non-specific neck pain: a protocol for a systematic literature review. *BMJ Open.* 2018;8(11):e023356. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023356.
5. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1211–1259. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
6. Kim R., Wiest C., Clark K., Cook C., Horn M. Identifying risk factors for first-episode neck pain: A systematic review. *Musculoskelet Sci Pract.* 2018;33:77–83. https://doi.org/10.1016/j.msksp.2017.11.007.
7. McLean S.M., May S., Klaber-Moffett J., Sharp D.M., Gardiner E. Risk factors for the onset of non-specific neck pain: a systematic review. *J Epidemiol Community Health.* 2010;64(7):565–572. https://doi.org/10.1136/jech.2009.090720.
8. Côté P., van der Velde G., Cassidy J.D., Carroll L.J., Hogg-Johnson S., Holm L.W. et al. The burden and determinants of neck pain in workers: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(Suppl. 4):S60–74. https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181643ee4.

9. Исайкин А.И., Мисюряева Е.В., Голенкова С.С. Хлыстовая травма. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(43):84–89. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/khlystovaya_travma.html.
Isaikin A.I., Misyuryaeva E.V., Golenkova S.S. Whiplash injury. *Effective Pharmacotherapy.* 2022;18(43):84–89. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/khlystovaya_travma.html.
10. Guzman J., Haldeman S., Carroll L.J., Carragee E.J., Hurwitz E.L., Peloso P. et al. Clinical practice implications of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders: from concepts and findings to recommendations. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(Suppl. 4): S199–S213. https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181644641.
11. Douglass A.B., Bope E.T. Evaluation and treatment of posterior neck pain in family practice. *J Am Board Fam Pract.* 2004;(Suppl. 17):S13–22. https://doi.org/10.3122/jabfm.17.suppl_1.s13.
12. Vasseljen O., Woodhouse A., Bjørngaard J.H., Leivseth L. Natural course of acute neck and low back pain in the general population: the HUNT study. *Pain.* 2013;154(8):1237–1244. https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.03.032.
13. Vos C.J., Verhagen A.P., Passchier J., Koes B.W. Clinical course and prognostic factors in acute neck pain: an inception cohort study in general practice. *Pain Med.* 2008;9(5):572–580. https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00456.x.
14. Carstensen T.B. The influence of psychosocial factors on recovery following acute whiplash trauma. *Dan Med J.* 2012;59(12):B4560. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23290295/.
15. Исайкин А.И., Шмидт Т.Е., Шор Ю.М. Цервикальная радикулопатия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(5):103–108. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-103-108.
Isaikin A.I., Shmidt T.E., Shor Yu.M. Cervical radiculopathy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(5):103–108. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-103-108.
16. Головачева В.А., Головачева А.А., Парфенов В.А. Ведение пациентов с подострой болью в спине: как эффективно предупредить хронизацию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(4):62–67. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-62-67.
Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Parfenov V.A. Management of patients with subacute back pain: how to effectively prevent chronicity. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(4):62–67. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-62-67.
17. Parikh P., Santaguida P., Macdermid J., Gross A., Eshtiaghi A. Comparison of CPG's for the diagnosis, prognosis and management of non-specific neck pain: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):81. https://doi.org/10.1186/s12891-019-2441-3.
18. Cohen S.P., Huang J.H., Brummett C. Facet joint pain – advances in patient selection and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(2):101–116. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.198.
19. Cohen S.P. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(2):284–299. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.09.008.
20. Исайкин А.И., Насонова Т.И. Мышечный фактор в развитии скелетно-мышечной боли. Возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(2):98–104. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-2-98-104.
Isaikin A.I., Nasonova T.I. Muscular factor in the development of musculoskeletal pain. Treatment options. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(2):98–104. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-2-98-104.
21. Peng B., Bogduk N. Cervical Discs as a Source of Neck Pain. An Analysis of the Evidence. *Pain Med.* 2019;20(3):446–455. https://doi.org/10.1093/pm/pny249.
22. Childs J.D., Cleland J.A., Elliott J.M., Teyhen D.S., Wainner R.S., Whitman J.M. et al. Neck pain: Clinical practice guidelines linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopedic Section of the American Physical Therapy Association. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2008;38(9):A1–A34. https://doi.org/10.2519/jospt.2008.0303.
23. Исайкин А.И., Акарачкова Е.А., Ахунов А.Н. Диагностика и лечение острой неспецифической боли в шейном отделе у лиц молодого возраста. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(29):22–30. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/diagnostika_i_lechenie_ostroy_nespetsificheskoy_boli_v_sheynom_otdele_u_lits_molodogo_vozrasta.html.
Isaikin A.I., Akarachkova E.A., Akhunov A.N. Diagnosis and treatment of acute nonspecific pain in the cervical region in young people. *Effective Pharmacotherapy.* 2021;17(29):22–30. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/diagnostika_i_lechenie_ostroy_nespetsificheskoy_boli_v_sheynom_otdele_u_lits_molodogo_vozrasta.html.
24. Lemeunier N., da Silva-Oolup S., Chow N., Southerst D., Carroll L., Wong J.J. et al. Reliability and validity of clinical tests to assess the anatomical integrity of the cervical spine in adults with neck pain and its associated disorders: Part 1 – A systematic review from the Cervical Assessment and Diagnosis Research Evaluation (CADRE) Collaboration. *Eur Spine J.* 2017;26(9):2225–2241. https://doi.org/10.1007/s00586-017-5153-0.
25. Côté P., Wong J.J., Sutton D., Shearer H.M., Mior S., Randhawa K. et al. Management of neck pain and associated disorders: A clinical practice guideline from the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMa) Collaboration. *Eur Spine J.* 2016;25(7):2000–2022. https://doi.org/10.1007/s00586-016-4467-7.
26. Dandale C., Telang P.A., Kasatwar P. The Effectiveness of Ergonomic Training and Therapeutic Exercise in Chronic Neck Pain in Accountants in the Healthcare System: A Review. *Cureus.* 2023;15(3):e35762. https://doi.org/10.7759/cureus.35762.
27. Parikh P., Santaguida P., Macdermid J., Gross A., Eshtiaghi A. Comparison of CPG's for the diagnosis, prognosis and management of non-specific neck pain: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):81. https://doi.org/10.1186/s12891-019-2441-3.
28. Mourad F., Rossettini G., Galeno E., Patuzzo A., Zolla G., Maselli F. et al. Use of Soft Cervical Collar among Whiplash Patients in Two Italian Emergency Departments Is Associated with Persistence of Symptoms: A Propensity Score Matching Analysis. *Healthcare (Basel).* 2021;9(10):1363. https://doi.org/10.3390/healthcare9101363.
29. Corp N., Mansell G., Stynes S., Wynne-Jones G., Morsø L., Hill J.C., van der Windt D.A. Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: A systematic review of guidelines. *Eur J Pain.* 2021;25(2):275–295. https://doi.org/10.1002/ejp.1679.
30. Исайкин А.И., Насонова Т.И., Мухаметзянова А.Х. Эмоциональные нарушения и их терапия при хронической поясничной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(5):90–95. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-90-95.
Isaikin A.I., Nasonova T.I., Mukhametzyanova A.K. Emotional disorders and their therapy in chronic low back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(5):90–95. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-90-95.
31. Castellini G., Pillastrini P., Vanti C., Bargeri S., Giagio S., Bordignon E. et al. Some conservative interventions are more effective than others for people with chronic non-specific neck pain: a systematic review and network meta-analysis. *J Physiother.* 2022;68(4):244–254. https://doi.org/10.1016/j.jphys.2022.09.007.
32. De Zoete R.M., Armfield N.R., McAuley J.H., Chen K., Sterling M. Comparative effectiveness of physical exercise interventions for chronic non-specific neck pain: a systematic review with network meta-analysis of 40 randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 2021;55(13):730–742. https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102664.
33. Chou R., Côté P., Randhawa K., Torres P., Yu H., Nordin M. et al. The Global Spine Care Initiative: applying evidence-based guidelines on the non-invasive management of back and neck pain to low- and middle-income communities. *Eur Spine J.* 2018;27(Suppl. 6):851–860. https://doi.org/10.1007/s00586-017-5433-8.
34. Головачева В.А., Табеева Г.Р., Фатеева Т.Г. Ведение пациентов со скелетно-мышечной болью в спине и коморбидной тревогой. *Медицинский совет.* 2022;(23):60–66. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66.
Golovacheva V.A., Tabeeva G.R., Fateeva T.G. Management of patients with musculoskeletal back pain and comorbid anxiety. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(23):60–66. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66.
35. Головачева В.А., Парфенов В.А. Лечение скелетно-мышечных болей в период пандемии COVID-19. *Клиническая фармакология и терапия.* 2022;31(1):24–31. Режим доступа: https://clinpharm-journal.ru/articles/2022-1/lechenie-skeletno-myshechnyh-bolej-v-period-pandemii-COVID-19/.
Golovacheva V.A., Parfenov V.A. Treatment of musculoskeletal pain during the COVID-19 pandemic. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2022;31(1):24–31. (In Russ.) Available at: https://clinpharm-journal.ru/articles/2022-1/lechenie-skeletno-myshechnyh-bolej-v-period-pandemii-COVID-19/.
36. Головачева А.А., Головачева В.А., Парфенов В.А. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбалгии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(1):89–96. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-89-96.
Golovacheva A.A., Golovacheva V.A., Parfenov V.A. Kinesiotherapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs for nonspecific lumbago. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(1):89–96. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-89-96.
37. Рожков Д.О., Шевцова К.В., Гринюк В.В., Парфенов В.А. Результаты клинического неинтервенционного исследования ЭЛЬБРУС. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(5):49–54. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-49-54.
Rozhkov D.O., Shevtsova K.V., Grinyuk V.V., Parfenov V.A. Results of ELBRUS clinical non-interventional study. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(5):49–54. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-49-54.
38. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Федин А.И. Сочетанное применение дексалгина и нимесила в стадии обострения дорсопатии. *Врач.* 2007;(3):67–71. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=12974322.
Solovieva E.Yu., Karneev A.N., Fedin A.I. Combined use of dexalgin and nimesil in the stage of exacerbation of dorsopathy. *Vrach.* 2007;(3):67–71. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=12974322.

39. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Иваноков А.Н., Джутова Э.Д. Декскетопрофен в лечении острой боли в спине. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия.* 2012;(5):36–40. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/deksketoprofen_v_lechenii_ostroy_boli_v_spine.html.
Solovieva E.Yu., Karneev A.N., Ivanokov A.N., Dzhutova E.D. Dexketoprofen in the treatment of acute back pain. *Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry.* 2012;(5):36–40. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/deksketoprofen_v_lechenii_ostroy_boli_v_spine.html.
40. Gaskell H., Derry S., Wiffen PJ., Moore R.A. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):CD007355. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007355.pub3.
41. Шавловская О.А. Оценка эффективности терапевтического действия препарата Дексалгин® (декскетопрофена трометамол) в лечении дорсопатии. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.).* 2012;(2):66–69. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2012/nevro_2012_pril/nevro2012_2_pril/otsenka-effektivnosti-terapevticheskogo-deystviya-preparata-deksalgin-deksketoprofena-trometamol-v-l/.
Shavlovskaya O.A. Evaluation of the effectiveness of the therapeutic action of the drug Dexalgin (dexketoprofen trometamol) in the treatment of dorsopathy. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.).* 2012;(2):66–69. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2012/nevro_2012_pril/nevro2012_2_pril/otsenka-effektivnosti-terapevticheskogo-deystviya-preparata-deksalgin-deksketoprofena-trometamol-v-l/.
42. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol.* 2008;8:11. https://doi.org/10.1186/1472-6904-8-11.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.И. Исайкин**
Концепция и дизайн исследования – **А.И. Исайкин, А.Х. Мухаметзянова**
Написание текста – **А.И. Исайкин, А.Х. Мухаметзянова, Л.Т. Ахмеджанова**
Сбор и обработка материала – **А.Х. Мухаметзянова, А.С. Романова**
Обзор литературы – **А.Х. Мухаметзянова, А.И. Исайкин, Л.Т. Ахмеджанова**
Перевод на английский язык – **А.Х. Мухаметзянова**
Анализ материала – **А.С. Романова**
Редактирование – **Л.Т. Ахмеджанова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.И. Исайкин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Aleksei I. Isaikin**
Study concept and design – **Aleksei I. Isaikin, Albina Kh. Mukhametzyanova**
Text development – **Aleksei I. Isaikin, Albina Kh. Mukhametzyanova, Louiza T. Akhmedzhanova**
Collection and processing of material – **Albina Kh. Mukhametzyanova, Anastasia S. Romanova**
Literature review – **Albina Kh. Mukhametzyanova, Aleksei I. Isaikin, Louiza T. Akhmedzhanova**
Translation into English – **Albina Kh. Mukhametzyanova,**
Material analysis – **Anastasia S. Romanova**
Editing – **Louiza T. Akhmedzhanova**
Approval of the final version of the article – **Aleksei I. Isaikin**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Исайкин Алексей Иванович, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, врач-невролог Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; alexisa68@mail.ru
Мухаметзянова Альбина Хамитовна, ординатор 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; albimukhametzyanova@yandex.ru
Ахмеджанова Луиза Талгатовна, к.м.н., доцент 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; luiziana78@mail.ru
Романова Анастасия Сергеевна, врач-невролог 3-го неврологического отделения Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; tia_rom@mail.ru

Information about the authors:

Aleksei I. Isaikin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Neurologist, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; alexisa68@mail.ru
Albina Kh. Mukhametzyanova, Resident of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; albimukhametzyanova@yandex.ru
Louiza T. Akhmedzhanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; luiziana78@mail.ru
Anastasia S. Romanova, Neurologist of the 3rd Neurological Department of the Clinic of Nervous Diseases named after A.Ya. Kozhevnikov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; tia_rom@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-241

Клинический случай / Clinical case

Коморбидность при боли в спине

Ф.И. Девликамова, https://orcid.org/0000-0003-4411-7051, fdevlikamova@mail.ru
Ю.Н. Максимов, https://orcid.org/0000-0002-1430-9741, yuri_maximov@mail.ru
Д.Х. Хайбуллина✉**,** https://orcid.org/0000-0001-6883-7649, dina.khaibullina@mail.ru
Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11

Резюме
Значимой проблемой современной медицины является наличие нескольких заболеваний у одного и того же пациента, что усложняет не только диагностику каждого из них, но и терапию. Необходимо проводить разграничение терминов «коморбидность», «мультиморбидность» и «полиморбидность». Принципы терапии коморбидных пациентов отличаются от таковых у пациентов с мононозологией. Многочисленные российские и зарубежные исследования показали, что пациенты с хроническими болевыми синдромами, в том числе с хронической болью в спине, чаще имеют ряд коморбидных состояний. В частности, у пациентов с остеоартритом, который является одной из наиболее частых причин боли в спине, чаще регистрируются заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, ожирение. В качестве иллюстрации указанной коморбидности при боли в спине приводится клинический случай, описывающий пациентку с наличием нескольких заболеваний: миофасциального болевого синдрома, туннельной малоберцовой невропатии, сахарного диабета 2-го типа, полиостеоартрита, синдрома гипермобильности суставов, грыжи межпозвонкового диска, ожирения. При этом некоторые из перечисленных заболеваний являются коморбидными, другие же относятся к мультиморбидным, что необходимо учитывать при постановке диагноза и выработке тактики терапии. Также описанный случай иллюстрирует диагностический приоритет клинического метода исследования над параклиническими. Выбор фармакологических препаратов и немедикаментозных методов лечения, рекомендованных пациентке, был продиктован смешанным характером боли. Для борьбы с неспецифической скелетно-мышечной болью был рекомендован прием нестероидного противовоспалительного препарата, медленно действующего симптоматического средства и миорелаксанта. С целью купирования невропатического компонента боли в соответствии с клиническими рекомендациями были включены препараты следующих групп: габапентиноидов, витаминов группы В, антихолинэстеразных средств.

Ключевые слова: невропатическая боль, скелетно-мышечная боль, синдром гипермобильности суставов, антиконвульсанты, габапентин

Для цитирования: Девликамова Ф.И., Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х. Коморбидность при боли в спине. *Медицинский совет*. 2023;17(10):65–71. https://doi.org/10.21518/ms2023-241.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comorbidity in back pain

Farida I. Devlikamova, https://orcid.org/0000-0003-4411-7051, fdevlikamova@mail.ru
Yuriy N. Maksimov, https://orcid.org/0000-0002-1430-9741, yuri_maximov@mail.ru
Dina Kh. Khaibullina✉**,** https://orcid.org/0000-0001-6883-7649, dina.khaibullina@mail.ru
Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract
A significant problem of modern medicine is the presence of several diseases in the same patient, which complicates not only the diagnosis of each of them, but also therapy. It is necessary to distinguish between the terms "comorbidity", "multimorbidity" and "polymorbidity". The principles of therapy for comorbid patients differ from those for patients with mononosology. A large number of Russian and foreign studies have shown that patients with chronic pain syndromes, including chronic back pain, often have a number of comorbid conditions. In particular, in patients with osteoarthritis, which is one of the most common causes of back pain, diseases of the cardiovascular system, lungs, gastrointestinal tract, diabetes mellitus, and obesity are more often recorded. The article describes a clinical case of a patient with the simultaneous presence of several diseases: myofascial pain syndrome, peroneal tunnel neuropathy, diabetes type 2, polyosteoarthritis, joint hypermobility syndrome, herniated disc, obesity. At the same time, some of these diseases are comorbid, while the other part is a multimorbid disease, which must be taken into account when making a diagnosis and selecting therapy. In addition, the described case from practice illustrates the priority of the clinical method of examining a patient over paraclinical ones. The choice of pharmacological drugs and non-drug methods of treatment recommended to the patient was dictated by the mixed nature of the pain. A non-steroidal anti-inflammatory drug, SYSADOA, and a muscle relaxant have been recommended to combat non-specific musculoskeletal pain. Neuropathic pain treatment, in accordance with clinical recommendations, the following groups of drugs were included: gabapentinoids, vitamins B, anticholinesterases.

Keywords: neuropathic pain, musculoskeletal pain, joint hypermobility syndrome, anticonvulsants, gabapentin

For citation: Devlikamova FI., Maksimov Yu.N., Khaibullina D.Kh. Comorbidity in back pain. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):65–71. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-241.

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

© Девликамова Ф.И., Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х., 2023

ВВЕДЕНИЕ

Одним из актуальных вопросов современной медицины является проблема сочетанной патологии, или коморбидности. Согласно определению A.R. Feinstein, коморбидность представляет собой дополнительное клиническое состояние, которое существует или появляется на фоне текущего или основного заболевания [1]. Учитывая, что некоторые заболевания или состояния могут иметь общие патогенетические механизмы и факторы риска, M. van den Akker et al. внесли уточнение в данное определение и предложили считать коморбидными два или более заболеваний или состояний у пациента, которые связаны между собой патогенетически или совпадают по времени [2]. Другой термин, часто используемый в литературе, – мультиморбидность – означает наличие у одного и того же пациента двух или более не связанных с точки зрения этиологии или патогенеза заболеваний [3]. В клинических рекомендациях «Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения» даны четкие определения и разграничение терминов «коморбидность», «мультиморбидность» и «полиморбидность» [4]. Так, коморбидность – это одновременное сосуществование нескольких этиопатогенетически связанных заболеваний, при мультиморбидности отсутствует как этиопатогенетическая, так и временна́я связь между заболеваниями, под полиморбидностью понимается одновременное появление и существование различных заболеваний, не имеющих общих механизмов этиопатогенеза.

ИССЛЕДОВАНИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Принципы терапии коморбидных пациентов отличаются от таковых при мононозологии. На сегодняшний день имеется около 30 шкал и индексов, позволяющих проводить стратификацию пациентов по степени коморбидности, прогнозировать повторные госпитализации и изменение качества жизни, оценивать затраты на лечение, риск наступления инвалидизации и вероятность летального исхода [5]. Для оценки прогноза выживаемости пациента при коморбидных состояниях наиболее часто используется индекс Чарлсона, учитывающий возраст пациента и наличие соматической патологии (*таблица*) [6].

Ф.И. Беляловым были предложены основные постулаты коморбидности [7]:

1. Коморбидные болезни чаще встречаются у пожилых пациентов.
2. Неслучайный характер связи заболеваний может быть обусловлен общими причинами, факторами риска и патофизиологическими механизмами.
3. У пациентов с коморбидными заболеваниями ухудшается тяжесть состояния и прогноз.
4. Коморбидные заболевания могут иметь сходные клинические признаки.
5. Лечение основного заболевания требует учета коморбидности.
6. Лечебная тактика в отношении коморбидных болезней должна носить пациент-ориентированный характер и осуществляться параллельно или последовательно.
7. Одновременная терапия нескольких заболеваний должна основываться на оценке лекарственных взаимодействий.
8. Увеличение количества применяемых лекарственных средств повышает риск побочных эффектов.
9. Коморбидные болезни снижают приверженность пациентов лечению.
10. Наличие дополнительного клинического состояния, существующего или возникающего на фоне текущего заболевания, подразумевает оценку коморбидного статуса с использованием шкал и индексов.

По результатам канадского исследования коморбидности следует, что распространенность заболеваний, связанных с ожирением, выше среди женщин, чем среди мужчин [8]. У 75% пациентов с ожирением в большинстве случаев встречались сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия и дислипидемия. Результаты 10-летнего австралийского исследования коморбидности у пациентов с артритом также показали преобладание сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа [9]. Численность коморбидных заболеваний увеличивается пропорционально возрасту пациента, начиная с 10% у 19-летних и достигая 80% у пациентов 80 лет и старше [10].

Таблица. Индекс коморбидности Чарлсона [6]
Table. Charlson Comorbidity Index [6]

Баллы	Болезни
1	• Инфаркт миокарда. • Застойная сердечная недостаточность. • Болезнь периферических артерий. • Цереброваскулярное заболевание. • Деменция. • Хроническое заболевание легких. • Болезнь соединительной ткани. • Язвенная болезнь. • Легкое поражение печени. • Диабет
2	• Гемиплегия. • Умеренная или тяжелая болезнь почек. • Диабет с поражением органов. • Злокачественная опухоль без метастазов. • Лейкемия. • Лимфомы
3	• Умеренное или тяжелое поражение печени
6	• Метастазирующие злокачественные опухоли. • СПИД (болезнь, а не только виремия)
1) по 1 баллу добавляется за каждые 10 лет жизни после 40: 40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т. д.; 2) баллы начисляются за каждое имеющееся у пациента заболевание	
Интерпретация результатов	
Сумма баллов	**10-летняя выживаемость, %**
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21

У большинства пациентов с хронической болью также присутствуют коморбидные заболевания [11]. Причиной хронической боли нередко является остеоартрит, который часто сочетается с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, легких и желудочно-кишечного тракта, сахарным диабетом, ожирением [12, 13]. Имеются данные, что у лиц, имеющих остеоартрит, риск развития коморбидных заболеваний выше, чем при его отсутствии [14]. Частным проявлением остеоартрита является спондилоартроз [15], являющийся источником боли в спине у 35% пациентов трудоспособного возраста и 65% пожилых [16].

Наиболее сложной группой с точки зрения коморбидности являются пациенты, имеющие сочетание хронического болевого синдрома и депрессии [17]. Так, у пациентов с диабетической невропатией хроническая боль встречается в 63% случаев, а имеющаяся депрессия утяжеляет течение основного заболевания у 60% пациентов. При этом отмечается, что наличие различных коморбидных заболеваний и состояний может значительно видоизменять проявления основного процесса, затрудняя выявление ведущей причины хронической боли.

Представленный клинический случай иллюстрирует важность оценки коморбидных состояний у пациентов с болью в спине.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Г., 48 лет, служащая, обратилась на консультативный прием с жалобами на боли в нижней части спины справа, возникающие при ходьбе или длительном пребывании в положении стоя. Со слов пациентки, боли появились около 1,5 мес. назад, отдавали в правую ягодицу, заднебоковую поверхность бедра, наружную поверхность голени и наружный край стопы и носили жгучий характер. Также она отмечала постоянное онемение по наружной поверхности голени и стопы, наличие периодического онемения и ощущение «ползания мурашек» в обеих стопах, нередко проявляющее себя и в ночное время. С указанными жалобами пациентка обратилась за медицинской помощью к терапевту по месту жительства, который, предположив наличие невральной патологии, направил ее на консультацию к неврологу. Проведенная магнитно-резонансная томография (МРТ) выявила наличие заднебоковой экструзии межпозвонкового диска $L_V–S_I$ размером 5 мм с касанием корешка S_1 справа. По результатам исследования пациентке был выставлен диагноз «грыжа межпозвонкового диска $L_V–S_I$, радикулопатия S_1 справа» и рекомендована консультация нейрохирурга для решения вопроса об оперативном лечении. Негативное отношение пациентки к возможному нейрохирургическому лечению сподвигло ее обратиться за вторым врачебным мнением.

При тщательном сборе анамнеза нами было установлено, что за 2 нед. до возникновения боли в нижней части спины пациентка оступилась, выходя из автобуса, подвернула правую стопу, в результате чего у нее появились боль в области правого голеностопного сустава и хромота. За медицинской помощью не обращалась, так как в анамнезе имелось несколько эпизодов растяжения связок голеностопного сустава и опыт самостоятельного лечения, заключавшийся в фиксации голеностопного сустава мягким ортезом, локального применения холода в течение 2 дней, использования геля с нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) на протяжении 7 дней. После проведенного лечения боль в области голеностопного сустава стала значительно меньше, но к окончанию лечения появилась по боковой поверхности правого коленного сустава, к ней присоединилось онемение по наружной поверхности голени и наружному краю правой стопы. Спустя некоторое время пациентка обратила внимание на изменение походки: при переносе правой ноги вперед ей приходилось отклонять тело в левую сторону (раскачиваться) и поднимать правое бедро выше, чем обычно, так как правая стопа стала задевать за поверхность при ходьбе. Присоединившуюся через 2 нед. боль в нижней части спины пациентка расценила как ухудшение состояния и обратилась за медицинской помощью.

Анамнез жизни: с детства страдает миопией средней степени и астигматизмом, плоскостопием. Также в детстве возникали частые растяжения связок верхних и нижних конечностей. С детского возраста наблюдалась у эндокринолога в связи с избыточной массой тела. В старших классах неоднократно получала амбулаторное и стационарное лечение по поводу синдрома вегетативной дисфункции периода пубертата. Дискинезия желчевыводящих путей с юношеского возраста. Сахарный диабет 2-го типа с 39 лет. Замужем, один ребенок.

Данные объективного осмотра: рост 161 см, масса тела 93 кг, индекс массы тела – 35,9 кг/м^2 (ожирение 2-й степени). Плоско-вальгусная стопа. Объем голеностопных суставов увеличен по латеральной поверхности с обеих сторон (больше справа). Патологический вальгус и рекурвация коленных суставов. Нарушение статики в форме уплощения физиологических изгибов позвоночника, С-образного антальгического сколиоза поясничного отдела позвоночника с вершиной на L_{III} влево. Глобальные тесты на объем активных движений в позвоночнике: ограничена латерофлексия влево. Положительны тесты Бейтона на гипермобильность суставов (8 из 9 баллов). Крепитация при движении в коленных и голеностопных суставах с обеих сторон. При пассивных движениях – болезненность легкой степени в правом голеностопном суставе. Интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) – 5 баллов. Пальпаторно выявляется болезненность легкой степени остистых отростков L_{II}, L_{III}, L_{IV}, умеренная болезненность правого голеностопного сустава, передней таранно-малоберцовой связки, проксимального межберцового сустава справа, увеличение объема подкожной сумки латеральной лодыжки. При функциональном исследовании определяется ограничение «суставной игры» в проксимальном межберцовом суставе справа.

При исследовании мышечной системы выявлено укорочение и болезненность квадратной мышцы поясницы, средней ягодичной мышцы, напрягателя широкой фасции бедра, малоберцовой мышцы (все справа). Наличие

активных триггерных зон в квадратной мышце поясницы, средней ягодичной, малоберцовой мышце справа с развитием типичного паттерна отраженной боли.

Неврологический статус: снижение силы до 2 баллов в короткой и длинной малоберцовых мышцах, разгибателях пальцев правой стопы. Гиперпатия по переднелатеральной поверхности голени и тыльной поверхности правой стопы, гипестезия в дистальных отделах голеней и стоп с обеих сторон, грубее справа. Исследование рефлекторной сферы выявило негрубое симметричное снижение проприоцептивного рефлекса с ахиллова сухожилия с обеих сторон. Тесты Гольдберга (пальпация со сдавлением), Тинеля (перкуссия на уровне шейки и головки малоберцовой кости) были положительными. При проведении подошвенного сгибания с одновременной супинацией стопы появлялось ощущение боли в области головки малоберцовой кости справа. Для уточнения наличия невропатического характера боли использовался вопросник DN4 (пациентка дала положительные ответы на 6 вопросов).

По результатам анализа жалоб, анамнеза, данных объективного осмотра был выставлен предварительный диагноз «миофасциальный болевой синдром с наличием активных триггерных зон в квадратной мышце поясницы, средней ягодичной, малоберцовой мышце справа; мышечно-тонический синдром в напрягателе широкой фасции бедра справа; туннельная малоберцовая невропатия справа (?) в форме умеренного пареза короткой и длинной малоберцовых мышц, разгибателей пальцев правой стопы; дистальная симметричная болевая диабетическая полиневропатия; остеоартрит коленных и голеностопных суставов».

С целью уточнения диагноза пациентке было назначено ультразвуковое исследование (УЗИ) голеностопных и коленных суставов и электронейромиография (ЭНМГ) нижних конечностей. УЗИ выявило наличие остеоартрита голеностопных и коленных суставов, синовита голеностопных суставов, бурсита подкожной сумки латеральной лодыжки и лигаментоза передней таранно-малоберцовой связки справа, признаки компрессии общего малоберцового нерва в фибулярном канале справа.

По данным ЭНМГ имелись признаки поражения моторных волокон периферических нервов нижних конечностей в виде негрубого снижения амплитуды М-ответа при стимуляции всех исследованных нервов, более выраженное по общему малоберцовому нерву справа (2,4 мВ), увеличения дистальной латентности по большеберцовым нервам и общему малоберцовому нерву справа, замедление скорости распространения возбуждения по общему малоберцовому нерву справа на участке головки малоберцовой кости – подколенной ямки (34 м/с). Отмечалось поражение сенсорных волокон периферических нервов нижних конечностей (поверхностный малоберцовый нерв, икроножный нерв) в виде снижения амплитуды сенсорного ответа на 15–20%, грубее по поверхностному малоберцовому нерву справа (2,8 мкВ). Было выявлено снижение амплитуды и увеличение латентности вызванного кожного симпатического потенциала, что указывало на вовлечение в патологический процесс вегетативной (симпатической) нервной системы. Таким образом, проведенное исследование указывало на наличие у пациентки правосторонней аксональной моторно-сенсорной малоберцовой невропатии с частичной демиелинизацией в проксимальном сегменте, обусловленной компрессией общего малоберцового нерва в фибулярном канале на фоне аксональной сенсорно-моторно-вегетативной полиневропатии нижних конечностей.

После подтверждения предварительного диагноза результатами дополнительных исследований стала возможной постановка клинического диагноза.

Основной диагноз: миофасциальный болевой синдром с наличием активных триггерных зон в квадратной мышце поясницы, средней ягодичной, малоберцовой мышце справа; мышечно-тонический синдром в напрягателе широкой фасции бедра справа; туннельная малоберцовая невропатия справа в форме умеренного пареза короткой и длинной малоберцовых мышц, разгибателей пальцев правой стопы на фоне функционального блока проксимального межберцового сустава.

Сопутствующий диагноз: сахарный диабет 2-го типа; дистальная симметричная болевая диабетическая полиневропатия; полиостеоартрит с преимущественным поражением коленных и голеностопных суставов; синдром гипермобильности суставов; статические деформации в форме плоско-вальгусной стопы, патологического вальгуса коленных суставов, уплощения физиологических изгибов позвоночника; грыжа межпозвонкового диска L_V–S_I (МРТ-верифицированная, но клинически неактуальная на момент обращения); миопия средней степени; астигматизм; алиментарное ожирение 2-й степени; дискинезия желчевыводящих путей.

Лечение. Смешанный характер боли, имеющейся у пациентки, продиктовал выбор тактики лечения, включавшей как медикаментозные, так и немедикаментозные методы.

Лечение невропатической боли осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями [18] и включало габапентины, витамины группы В, антихолинэстеразные препараты. Габапентины имеют доказательную базу применения при болевой диабетической полинейропатии [19, 20] и согласно отечественной инструкции рекомендованы для лечения невропатической боли у лиц старше 18 лет в суточной дозировке 900–3600 мг. Основной механизм анальгетического эффекта габапентинов связывают со способностью снижать ток ионов Ca^{2+} в гипервозбужденном нейроне, что приводит к уменьшению выброса возбуждающих медиаторов (глутамата, кокальцигенина и субстанции Р) и торможению болевого импульса на уровне задних рогов спинного мозга. Также анальгезии способствует ингибирование NMDA-рецепторов, снижение экспрессии и нарушение фосфорилирования кальмодулин-зависимой киназы II в спинном мозге, а также снижение пресинаптического выброса гамма-аминомасляной кислоты в голубом пятне (locus coeruleus), что в свою очередь способствует выбросу норадреналина на супраспинальном уровне и усилению нисходящих ингибирующих влияний на нейроны спинного мозга [21].

Систематический обзор 15 рандомизированных контролируемых исследований габапентина с участием

1468 пациентов, имеющих различные виды невропатической боли (постгерпетическая невралгия, диабетическая невропатия, невропатическая боль при онкологических заболеваниях, фантомные боли), продемонстрировал, что значение NNT (number need to treat) для достижения анальгетического эффекта составляет 4,3, а NNH (number needed to harm) – 3,7 [22]. В клиническом исследовании, проведенном на базе кафедры неврологии Сеченовского Университета, была подтверждена эффективность и безопасность Конвалиса – отечественного препарата габапентина. Пациенты с диабетической полиневропатией, принимавшие Конвалис в течение 3 мес., с титрованным увеличением суточной дозы с 300 до 1800 мг, отмечали регрессирование всех проявлений невропатической боли [23]. Также препарат достоверно способствовал нормализации сна и психоэмоционального статуса, улучшая качество жизни пациентов [24]. Вышеизложенное послужило поводом для выбора препарата Конвалис в качестве габапентиноида для лечения нашей пациентки. Начальная доза препарата составила 300 мг в первый день, 600 мг (по 300 мг 2 раза) – на второй, 900 мг (по 300 мг 3 раза) – на третий, затем через неделю в течение 10 дней дозу постепенно увеличили до 1800 мг/сут.

Для борьбы с неспецифической скелетно-мышечной болью пациентке были рекомендованы препараты следующих групп: НПВП, медленно действующих симптоматических средств и миорелаксантов.

Коррекция выявленных патобиомеханических изменений осуществлялась техниками мануальной терапии. С целью устранения мышечного гипертонуса применялись мягкотканные и релаксационные техники. Для снижения напряжения подвздошно-большеберцового тракта и фасций использовалась техника миофасциального релиза. Функциональное блокирование проксимального межберцового сустава было разрешено артикуляционной мобилизационной техникой. Результатом проведенной мануальной терапии явилась оптимизация двигательного стереотипа в регионах нижних конечностей, таза и поясницы, что привело к уменьшению болевого синдрома (ВАШ – 1 балл). Также снижению боли способствовало проводимое медикаментозное лечение. Невропатический компонент боли на фоне приема Конвалиса начал регрессировать к концу 2-й недели, а через 5 нед. купировался полностью, что также подтверждалось положительной динамикой показателей опросника DN4 (2 балла). Восстановление двигательного дефицита протекало несколько медленнее. Сила в короткой и длинной малоберцовых мышцах, разгибателях пальцев правой стопы увеличилась с 2 до 3 баллов, что сделало возможным разгибание правой стопы против силы гравитации, но недостаточным для преодоления сопротивления. Функция ходьбы при этом улучшилась, но полностью не восстановилась, что послужило поводом для назначения дальнейших реабилитационных мероприятий. Пациентке было рекомендовано использование голеностопного ортеза, индивидуально изготовленных ортопедических стелек, проведение миостимуляции паретичных мышц, занятия лечебной гимнастикой [25].

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный случай в очередной раз иллюстрирует приоритет клинического метода исследования пациента над параклиническими. На первый взгляд жалобы пациентки (боль в нижней части спины с иррадиацией в ногу, наличие двигательных и чувствительных расстройств в нижней конечности) и результаты МРТ-исследования (верифицированная грыжа межпозвонкового диска L_V–S_I) не вызывали сомнения в диагнозе «грыжа межпозвонкового диска L_V–S_I; радикулопатия S_1 справа», который и был выставлен при первичном обращении за медицинской помощью. Однако тщательный сбор и изучение анамнеза, а именно последовательность развития клинической симптоматики во времени и с учетом локализации заставили усомниться в правильности первоначального диагноза. Для пояснично-крестцовой радикулопатии характерным является нисходящий вариант развития клинической симптоматики. Вертебральный синдром (боль в позвоночнике, вертебральная деформация) предшествует или возникает одновременно с появлением иррадиации в нижнюю конечность и последующим присоединением чувствительных и двигательных нарушений. В нашем случае развитие клинической симптоматики у пациентки происходило по восходящему варианту, т. е. в результате травмы ноги боль первично локализовалась в области голеностопного сустава, что вызвало развитие антальгической походки, перераспределение нагрузки на смежный регион (коленный сустав, изначально перегруженный в латеральной части вследствие патологической вальгусной деформации), изменение двигательного стереотипа, функциональное блокирование проксимального межберцового сустава с развитием мышечно-связочного дисбаланса (напряжение поверхностной и глубокой фасции, укорочение малоберцовой мышцы) и компрессией общего малоберцового нерва. Клинические проявления малоберцовой невропатии (степпаж вследствие пареза короткой и длинной малоберцовых мышц, разгибателей пальцев правой стопы) усугубили патологический двигательный стереотип, вызвав перегрузку в квадратной мышце поясницы, средней ягодичной мышце, напрягателе широкой фасции бедра, что послужило причиной развития мышечно-тонического и миофасциального болевого синдрома в указанных мышцах, напряжения подвздошно-большеберцового тракта. Укорочение квадратной мышцы поясницы справа привело к возникновению статической деформации в форме антальгического С-образного сколиоза с вершиной на уровне L_{III} влево.

Выстроенная логическая цепочка позволила объяснить имеющиеся у пациентки клинические проявления с позиций общего этиопатогенеза и подтвердить их коморбидность, что было необходимо сделать для выработки тактики лечения с учетом принципа параллельного и последовательного проведения лечебных мероприятий. Заболевания, перечисленные в сопутствующем диагнозе, в этом случае следует рассматривать как мультиморбидные. Назначение препарата Конвалис в терапевтической дозе требовалось для симптоматического лечения

невропатической боли, обусловленной, с одной стороны, малоберцовой невропатией, с другой – дистальной симметричной диабетической полиневропатией.

Декомпрессия общего малоберцового нерва в фибулярном канале была необходимым условием для успешного лечения малоберцовой невропатии. Нам удалось решить этот вопрос, применив техники мануальной терапии для снижения напряжения поверхностной и глубокой фасций. Полученный положительный эффект был обусловлен относительно коротким временным промежутком (1,5 мес.) от начала компрессии нерва до начала лечения. В случаях более длительного существования компрессии методом выбора является хирургическое лечение – невролиз общего малоберцового нерва [26]. Реабилитационные мероприятия следует продолжать до полного восстановления двигательной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с наличием коморбидных и мультиморбидных заболеваний требуют большего внимания, а тактика и стратегия их лечения должны носить персонифицированный характер. Своевременное назначение антиконвульсантов (Конвалис) позволяет улучшить качество жизни посредством купирования или значительного снижения интенсивности невропатического компонента болевого синдрома. Немедикаментозные методы лечения играют значительную роль как на этапе лечения, так и в последующей реабилитации коморбидных пациентов.

Поступила / Received 17.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2023
Принята в печать / Accepted 10.06.2023

Список литературы / References

1. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455–468. https://doi.org/10.1016/0021-9681(70)90054-8.
2. Van den Akker M., Buntinx F., Knottnerus J.A. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. *Eur J Gen Pract*. 1996;2(2):65–70. https://doi.org/10.3109/13814789609162146.
3. Драпкина О.М., Шутов А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(2):65–69. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-65-69.
Drapkina O.M., Shutov A.M., Efremova E.V. Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis – synonyms or different terms? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(2):65–69. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-65-69.
4. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
5. Stirland L.E., González-Saavedra L., Mullin D.S., Ritchie C.W., Muniz-Terrera G., Russ T.C. Measuring multimorbidity beyond counting diseases: systematic review of community and population studies and guide to index choice. *BMJ*. 2020;368:m160. https://doi.org/10.1136/bmj.m160.
6. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–383. https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8.
7. Белялов Ф.И. *Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности*. 2-е изд. Иркутск: Иркутский государственный институт усовершенствования врачей; 2010. 287 с.
Belyalov F.I. *Treatment of internal diseases in conditions of comorbidity*. 2nd ed. Irkutsk: Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education; 2010. 287 p. (In Russ.)
8. Bruce S.G., Riediger N.D., Zacharias J.M., Young T.K. Obesity and obesity-related comorbidities in a Canadian First Nation population. *Prev Chronic Dis*. 2011;8(1):A03. https://doi.org/10.7939/r3-zmen-gj53.
9. Caughey G.E., Ramsay E.N., Vitry A.I., Gilbert A.L., Luszcz M.A., Ryan P., Roughead E.E. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study. *J Epidemiol Community Health*. 2010;64(12):1036–1042. https://doi.org/10.1136/jech.2009.088260.
10. Van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F., Roos S., Knottnerus J.A. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(5):367–375. https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00306-5.
11. Верткин А.Л., Наумов А.В., Кнорринг Г.Ю. Лечение пациентов с болью и коморбидной патологией. *РМЖ*. 2016;(2)5:1683–1686. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Lechenie_pacientov_s_bolyyu_i_komorbidnoy_patologiey/.
Vertkin A.L., Naumov A.V., Knorring G.Yu. Treatment of patients with pain and comorbid pathology. *RMJ*. 2016;(25):1683–1686. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Lechenie_pacientov_s_bolyyu_i_komorbidnoy_patologiey/.
12. Kadam U.T., Jordan K., Croft P.R. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consulters in England and Wales. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(4):408–414. https://doi.org/10.1136/ard.2003.007526.
13. Чичасова Н.В. Остеоартроз и коморбидность: проблема выбора нестероидных противовоспалительных препаратов. *Фарматека*. 2015;(19):7–13. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32390.
Chichasova N.V. Osteoarthritis and comorbidity: the problem of choosing non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Farmateka*. 2015;(19):7–13. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32390.
14. Wang P.S., Avorn J., Brookhart M.A., Mogun H., Schneeweiss S., Fischer M.A., Glynn R.J. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension*. 2005;46(2):273–279. https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000172753.96583.e1.
15. Пизова Н.В. Принципы терапии спондилогенной дорсалгии с учетом коморбидности. *Ремедиум*. 2015;(3):44–49. Режим доступа: https://elibrary.ru/tmhzfl.
Pizova N.V. Therapeutic principles for spondylogenic dorsalgy based on comorbidities. *Remedium*. 2015;(3):44–49. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/tmhzfl.
16. Мендель О.И., Никифоров А.С. Дегенеративные заболевания позвоночника, их осложнения и лечение. *РМЖ*. 2006;14(4):34–39. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Degenerativnye_zabolevaniya_pozvonochnika_ih_osloghneniya_i_lechenie/.
Mendel O.I., Nikiforov A.S. Degenerative diseases of the spine, their complications and treatment. *RMJ*. 2006;14(4):34–39. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Degenerativnye_zabolevaniya_pozvonochnika_ih_osloghneniya_i_lechenie/.
17. Бельская Г.Н., Сергиенко Д.А., Лузанова Е.И., Макарова Л.Д., Степанова С.Б., Писарев Н.И. На приеме у невролога сложный пациент: как преодолеть коморбидность. *РМЖ*. 2016;24(7):469–472. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Na_prieme_u_nevrologa_sloghnyy_pacient_kak_preodolety_komorbidnosty/.
Belskaya G.N., Sergienko D.A., Luzanova E.I., Makarova L.D., Stepanova S.B., Pisarev N.I. A difficult patient at a neurologist's appointment: how to overcome comorbidity. *RMJ*. 2016;24(7):469–472. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Na_prieme_u_nevrologa_sloghnyy_pacient_kak_preodolety_komorbidnosty/.
18. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р., Амелин А.В. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018;(4):5–37. https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025.
Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Abuzarova G.R., Amelin A.V. et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics andtreatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Russian Journal of Pain*. 2018;(4):5–37. (In Russ.) https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025.
19. Wiffen P.J., Derry S., Bell R.F., Rice A.S., Tölle T.R., Phillips T., Moore R.A. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD007938. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007938.pub4.
20. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р. и др. *Сахарный диабет 2-го типа у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2022. 251 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2.
Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Sukhareva O.Yu., Galstyan G.R. et al. *Type 2 diabetes mellitus in adults: clinical guidelines*. Moscow; 2022. 251 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2.

21. Patel R., Dickenson A.H. Mechanisms of the gabapentinoids and α2δ-1 calcium channel subunit in neuropathic pain. *Pharmacol Res Perspect*. 2016;4(2):e00205. https://doi.org/10.1002/prp2.205.
22. Wiffen P.J., McQuay H.J., Edwards J.E., Moore R.A. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD005452. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005452.
23. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р. Фармакотерапия габапентином болевого синдрома при диабетической полиневропатии. *Consilium Medicum*. 2009;11(2):47–49. Режим доступа: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92883.
Danilov A.B., Zharkova T.R. Pharmacotherapy with gabapentin for pain syndrome in diabetic polyneuropathy. *Consilium Medicum*. 2009;11(2):47–49. (In Russ.) Available at: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92883.
24. Галстян Г.Р., Старостина Е.Г., Яхно Н.Н., Гурьева И.В., Чурюканов М.В., Строков И.А. и др. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической нейропатии: междисциплинарный консенсус экспертов. *Сахарный диабет*. 2019;22(4):305–327. https://doi.org/10.14341/DM9625.
Galstyan G.R., Starostina E.G., Yakhno N.N., Gurieva I.V., Churyukanov M.V., Strokov I.A. et al. Diagnosis and rational treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: an interdisciplinary expert consensus. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(4):305–327. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM9625.
25. Лунева И.Е., Гришина Д.А., Супонева Н.А. Нейропатия малоберцового нерва: общие подходы к диагностике и терапии. *Нервно-мышечные болезни*. 2022;12(4):29–36. https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-4-29-36.
Luneva I.E., Grishina D.A., Suponeva N.A. Peroneal nerve palsy (injury) in fibullar tunnel syndrome. *Neuromuscular Diseases*. 2022;12(4):29–36. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-4-29-36.
26. Башлачев М.Г., Евзиков Г.Ю., Парфенов В.А. Болевой синдром при компрессионной невропатии общего малоберцового нерва на уровне головки малоберцовой кости. *Российский журнал боли*. 2021;19(3):26–30. https://doi.org/10.17116/pain20211903126.
Bashlachev M.G., Evzikov G.Yu., Parfenov V.A. Pain syndrome following compression-induced common peroneal nerve neuropathy. *Russian Journal of Pain*. 2021;19(3):26–30. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/pain20211903126.

Информация об авторах:

Девликамова Фарида Ильдусовна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; fdevlikamova@mail.ru

Максимов Юрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; yuri_maximov@mail.ru

Хайбуллина Дина Хамитовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; dina.khaibullina@mail.ru

Information about the authors:

Farida I. Devlikamova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; fdevlikamova@mail.ru

Yuriy N. Maksimov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; yuri_maximov@mail.ru

Dina Kh. Khaibullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; dina.khaibullina@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-214

Обзорная статья / Review article

Острое вестибулярное головокружение: современные методы диагностики и лечения

Л.М. Антоненко✉, https://orcid.org/0000-0002-4400-8632, Antonenko_l_m@staff.sechenov.ru

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

Резюме

Острое вестибулярное головокружение в большинстве случаев обусловлено патологией периферического отдела вестибулярной системы: вестибулярным нейронитом, болезнью Меньера, доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением, вестибулярной мигренью. Значительно реже причиной развития острого вестибулярного головокружения служит острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в вертебрально-базилярной артериальной системе. Диагностика заболеваний вестибулярной системы в нашей стране остается на низком уровне. Многим пациентам с поражением периферического отдела вестибулярной системы ошибочно ставится диагноз цереброваскулярного заболевания, вертебрально-базилярной недостаточности, шейного остеохондроза. Развитие острого вестибулярного головокружения при вестибулярном нейроните может сопровождаться повышением артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, что часто трактуется врачами как проявление цереброваскулярного заболевания. Однако отсутствие признаков инсульта при проведении нейровизуализации головного мозга не способствует установке правильного диагноза, в таком случае, как правило, диагностируется вертебробазилярная недостаточность. В данной ситуации особенно важно проведение клинического нейровестибулярного обследования, включающего оценку нистагма, пробу Хальмаги, оценку косой девиации, а также проведение калорической пробы, что позволяет поставить правильный диагноз. Для каждой из нозологических форм разработаны современные методы диагностики и эффективные схемы лечения. Наиболее предпочтителен комплексный подход к ведению пациентов с головокружением. Проведенные исследования показали достоверное уменьшение выраженности головокружения при лечении пациентов с односторонним вестибулярным нейронитом, болезнью Меньера и другими заболеваниями периферического и центрального отделов вестибулярной системы низкодозовым комбинированным препаратом циннаризин 20 мг + дименгидринат 40 мг. Этот препарат хорошо переносится и не замедляет вестибулярную компенсацию. Сравнение эффективности низкодозового комбинированного препарата циннаризин + дименгидринат и бетагистина дигидрохлорида показало более значимый регресс острого вестибулярного головокружения при лечении вестибулярного нейронита комбинированным препаратом, чем бетагистином. Лечение острого вестибулярного головокружения оказалось более эффективным при сочетании медикаментозного лечения с вестибулярной гимнастикой.

Ключевые слова: головокружение, вестибулярный нейронит, острое нарушение мозгового кровообращения, болезнь Меньера, вестибулярная мигрень, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение

Для цитирования: Антоненко Л.М. Острое вестибулярное головокружение: современные методы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2023;17(10):73–79. https://doi.org/10.21518/ms2023-214.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Acute vestibular vertigo: modern methods for diagnosis and treatment

Ludmila M. Antonenko✉, https://orcid.org/0000-0002-4400-8632, Antonenko_l_m@staff.sechenov.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract

Acute vestibular vertigo is most commonly due to the disorders of the peripheral vestibular system: vestibular neuronitis, Meniere's disease, benign paroxysmal positional vertigo, and vestibular migraine. An acute cerebrovascular accident or transient ischemic attack in the vertebrobasilar arterial system is the significantly less common cause of acute vestibular vertigo. In our country, vestibular system disorders remain difficult to diagnose. Many patients with peripheral nervous system affection are misdiagnosed with cerebrovascular disease, vertebrobasilar insufficiency, and cervical osteochondrosis. The development of acute vestibular vertigo in vestibular neuronitis may be accompanied by high blood pressure in patients with arterial hypertension, which is often interpreted by doctors as a manifestation of cerebrovascular disease. However, absence of signs of a stroke on neuroimaging of the brain does not help determine the correct diagnosis, in which case, as a rule, vertebrobasilar insufficiency is diagnosed.

In this situation, it is especially important to conduct a clinical neurovestibular examination, including assessment of nystagmus, Halmagyi head thrust maneuver, assessment of skew deviation, as well as a caloric test, which makes it possible to establish a correct diagnosis. Modern diagnostic methods and effective therapeutic regimens have been developed for each of the nosological forms. A comprehensive approach to the management of patients with vertigo is most preferable. The conducted studies

© Антоненко Л.М., 2023

showed a significant decrease in the severity of vertigo in the treatment of patients with unilateral vestibular neuritis, Meniere's disease and other disorders of the peripheral and central vestibular system with a low-dose combination of cinnarizine 20 mg + dimenhydrinate 40 mg. This drug is well tolerated and does not depress vestibular compensation. The comparison of the effectiveness of the low-dose combination of cinnarizine + dimenhydrinate and betahistine dihydrochloride showed that treatment of vestibular neuritis with the combination drug results in more significant regress of acute vestibular vertigo than the treatment with betahistine. Treatment of acute vestibular vertigo proved to be more effective when the drug therapy was combined with vestibular gymnastics.

Keywords: dizziness, vestibular neuritis, stroke, Meniere's disease, vestibular migraine, benign paroxysmal positional vertigo

For citation: Antonenko L.M. Acute vestibular vertigo: modern methods for diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):73–79. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-214.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острое вестибулярное головокружение характеризуется внезапным развитием вращательного головокружения, сопровождающегося тошнотой, рвотой, нистагмом и нарушением устойчивости. Самыми частыми причинами развития острого спонтанного вестибулярного головокружения служат вестибулярный нейронит, наряду с вестибулярной мигренью и болезнью Меньера. Также важную роль в этиологии развития острого спонтанного вестибулярного головокружения играет цереброваскулярная патология – в 10–25% случаев оно может быть обусловлено инсультом в вертебрально-базилярной артериальной системе [1–3]. При анализе симптомов 280 больных с инсультом в вертебрально-базилярной системе острое вестибулярное головокружение отмечалось в 16% случаев, при этом крайне редко (менее 1%) оно было изолированным [4]. Вестибулярное головокружение у больных с ТИА или ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе, а также кровоизлиянием в мозжечок в большинстве случаев сочетается с другими неврологическими нарушениями (дисфагией, дизартрией, двоением, парезами, чувствительными расстройствами, мозжечковой атаксией), что отличает нарушения мозгового кровообращения от заболеваний лабиринта, проявляющихся острым вестибулярным головокружением [4, 5]. Головокружение относится к часто встречающимся в повседневной клинической практике расстройствам, его заболеваемость составляет примерно 11% в год [6]. Распространенность умеренного или сильного головокружения в течение жизни составляет примерно 30% [6]. В настоящее время ведется активная работа по разработке эффективных методов диагностики и лечения заболеваний, проявляющихся острым вестибулярным головокружением. Большое значение имеет своевременная и правильная клиническая диагностика этих заболеваний, назначение информативных методов дополнительного обследования, таких как вестибулометрия, калорическая проба, стабилография, современные методики нейровизуализации [7, 8]. Разработаны различные схемы медикаментозного лечения, а также программы вестибулярной реабилитации для пациентов с вестибулярным нейронитом, вестибулярной мигренью, болезнью Меньера, инсультом в вертебрально-базилярной артериальной системе. В проведенных ранее исследованиях показана высокая эффективность комбинированных препаратов, таких как низкодозовый комбинированный препарат циннаризин 20 мг + дименгидринат 40 мг, в лечении пациентов с вестибулярным нейронитом, болезнью Меньера и другими заболеваниями вестибулярной системы [8–11].

ВЕСТИБУЛЯРНЫЙ НЕЙРОНИТ

Вестибулярный нейронит (ВН) характеризуется развитием острого вестибулярного головокружения с тошнотой, рвотой, неустойчивостью при ходьбе, возникающего в результате остро возникшей односторонней лабиринтной гипофункции. Ежегодно этим заболеванием страдает от 3,5 до 15,5 человек на 100 000 населения [12]. Заболевание встречается с одинаковой частотой среди мужчин и женщин, обычно дебютирует в возрасте от 30 до 60 лет, наибольшее число случаев приходится на возраст 40–50 лет [12]. В настоящее время существует несколько основных теорий возникновения ВН: вирусная, сосудистая, аутоиммунная. Наиболее популярна вирусная теория. Предполагают, что развитию заболевания способствует реактивация латентного вируса простого герпеса 1-го типа в узле вестибулярного ганглия [5–7, 12, 13]. Во время эпидемии COVID-19 также были описаны случаи развития ВН после перенесенной инфекции [14]. Сторонники сосудистой теории предполагают, что клиническая картина ВН обусловлена нарушениями микроциркуляции в бассейне лабиринтной артерии. Исследования в этом направлении показали достоверную корреляционную связь между частотой развития ВН и артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа, гиперлипидемией [15]. Иммунологическая теория, рассматривающая вирусный фактор как пусковой механизм для развития каскада аутоиммунных реакций, не получила широкого распространения, поскольку не объясняет изолированное одностороннее поражение вестибулярного нерва при ВН [11, 16]. С учетом анатомического строения вестибулярного нерва принято выделять верхний ВН с поражением верхней ветви вестибулярного нерва, который встречается в 41,9% случаев, нижний ВН с поражением нижней

ветви вестибулярного нерва, частота которого составляет всего 2,3% случаев, и полное поражение вестибулярного нерва, которое наблюдается чаще всего и составляет 55,8% случаев [17, 18]. Анатомические особенности поражения вестибулярного нерва обуславливают различные варианты клинической картины этого заболевания.

Диагностика вестибулярного нейронита основывается на следующих критериях: возникновение острого вестибулярного головокружения, которое длится не менее 24 ч [19], сопровождается осциллопсией, неустойчивостью с тенденцией к падению в пораженную сторону, тошнотой, рвотой. Кроме того, наблюдается горизонтально-торсионный спонтанный нистагм с быстрой фазой, направленной в сторону здорового лабиринта. Нистагм при вестибулярном нейроните не меняет свое направление при изменении направления взора, усиливается при взгляде в сторону быстрого компонента нистагма и значительно подавляется фиксацией взора [5, 19–21], поэтому нистагм при обычном осмотре можно увидеть у пациентов в течение 3–5 дней, затем его можно увидеть, только исключив фиксацию взора. С этой целью широко применяются очки Френзеля, позволяющие исключить фиксацию взора и увидеть скрытый нистагм, который наблюдается в среднем около 3 нед., при этом тест встряхивания головы (head shaking test) позволяет спровоцировать появление периферического вестибулярного нистагма у пациентов с ВН при его отсутствии в покое [21]. При проведении пробы Хальмаги у пациентов в остром периоде ВН отмечается снижение или выпадение вестибулоокулярного рефлекса на стороне поражения и возникновение компенсаторной саккады [1–3, 5, 6, 19–21]. Отмечается патологическое отклонение субъективной зрительной вертикали в сторону пораженного лабиринта. Признаков острого нарушения слуха у пациентов с ВН не обнаруживается. Из дополнительных методов обследования для диагностики вестибулярного нейронита наиболее информативна калорическая проба, которая позволяет оценить функцию каждого вестибулярного лабиринта отдельно и выявить снижение скорости медленной фазы или частоты нистагма, оценить степень вестибулярной асимметрии (патологией считается асимметрия > 25%) [5, 6, 21]. Возможности этого метода ограничены у пациентов с поражением нижней ветви вестибулярного нерва, когда снижена чувствительность только заднего полукружного канала [21].

Дифференциальный диагноз при ВН в первую очередь следует проводить с острым нарушением мозгового кровообращения в вертебрально-базилярной артериальной системе [3, 5, 6, 21–23]. Характерный для ВН острый вестибулярный синдром может наблюдаться при поражении нижних отделов ствола мозга и мозжечка, затрагивающих медиальное вестибулярное ядро, нижнюю ножку или узелок мозжечка, а также вход в ствол вестибулярной порции вестибулокохлеарного нерва, что может имитировать чисто периферический вестибулярный синдром. В большинстве случаев при этом отмечается сочетание с другими неврологическими нарушениями (дисфагией, дизартрией, двоением, парезами, чувствительными расстройствами, туловищной атаксией [1–6]. Во всех случаях острого вестибулярного головокружения, когда нельзя исключить нарушение мозгового кровообращения, необходимо выполнение нейровизуализации головного мозга. Однако использование МРТ также полностью не решает поставленную задачу, т. к. в первые 24–48 ч заболевания даже при использовании диффузионно-взвешенного изображения (МРТ-DWI) не визуализируется до 15–20% случаев инсультов в вертебрально-базилярной артериальной системе [24]. Для диагностики инсульта в вертебрально-базилярной артериальной системе у пациентов с острым вестибулярным синдромом может использоваться клинический протокол HINTS (Head Impulse, Nystagmus Type, Skew deviation) (импульсный тест поворота головы, тип нистагма, косая девиация) в сочетании со скрининговой оценкой слуха. По мнению ряда авторов, этот протокол позволяет исключить инсульт в вертебрально-базилярной системе надежнее, чем МРТ-DWI в первые 72 ч инсульта [3, 24]. Положительный протокол HINTS повышает вероятность выявления инсульта в вертебрально-базилярной системе в 15 раз [3, 25].

Медикаментозное лечение вестибулярного нейронита в остром периоде включает в себя симптоматическую терапию и назначение глюкокортикоидов. Для симптоматической терапии используются вестибулярные супрессанты и противорвотные средства, такие как дименгидринат, метоклопрамид. Также может быть назначен бетагистина гидрохлорид в суточной дозе 48 мг, который способствует уменьшению выраженности головокружения, но не вызывает значимую вестибулярную супрессию и замедление вестибулярной компенсации [22, 26]. Высокую эффективность в лечении ВН показал низкодозовый комбинированный препарат циннаризина и дименгидрината (Арлеверт). Проведенное рандомизированное двойное слепое исследование сравнения терапевтической эффективности низкодозового комбинированного препарата циннаризина и дименгидрината (Арлеверт) с бетагистином при вестибулярном нейроните продемонстрировало высокую эффективность Арлеверта в лечении вестибулярного нейронита. Регресс головокружения и сопутствующих симптомов отмечался уже в течение первой недели. Через 4 нед. терапии отмечалось почти полное отсутствие головокружения. Эффективность Арлеверта превышала эффективность бетагистина: головокружение уменьшалось раньше и более значительно. При этом не было отмечено замедления вестибулярной компенсации по данным калорической и вращательной проб [11]. Во многих исследованиях была показана эффективность глюкокортикостероидов (ГКС), которые при начале терапии в первые 3 дня заболевания способствуют ускорению восстановления вестибулярной функции [27]. Были предложены различные схемы назначения ГКС. Метилпреднизолон назначают в начальной дозе 100 мг в сутки 3–5 дней с последующим снижением дозы препарата на 20 мг в сутки каждые 2–3 дня [28]. Также может быть использован Дексаметазон в дозе 24 мг/сут в течение 5 дней с последующей отменой [28]. Для усиления эффекта ГКС рекомендуется использовать интратимпанальный метод введения препаратов [29]. Во мно-

гих исследованиях доказана высокая эффективность вестибулярной реабилитации в лечении вестибулярного нейронита, ее необходимо начинать уже через 3–4 дня после начала заболевания [5, 6, 30, 31]. Также показали свою эффективность методы аппаратной реабилитации на стабилоплатформе с биологической обратной связью, позволяющие пациенту выполнять упражнения и при этом контролировать положение своего тела в пространстве, формируя новые операционные модели поддержания равновесия [5, 7, 8, 22, 23, 31]. Неполное восстановление периферической вестибулярной функции способствует формированию хронической односторонней декомпенсированной вестибулопатии, что может стать фоном для развития персистирующего постурального перцептивного головокружения (ППГП). В патогенезе заболевания ведущую роль играет нарушение адаптации мозга к вестибулярному дефициту с увеличением зависимости от визуальной информации о самодвижении [32–36]. Возможной причиной рассогласования, лежащего в основе ППГП, может быть постоянный «тревожный» контроль за собственной постуральной устойчивостью из-за страха перед возможным падением [33–36].

ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЕ ПОЗИЦИОННОЕ ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ

Приступ острого вестибулярного головокружения, обусловленный доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением (ДППГ), проявляется вращательным головокружением длительностью до нескольких минут, которое провоцируется изменением положения головы. Характерно развитие приступа головокружения при повороте в постели с боку на бок, вставании после сна, наклоне вперед или запрокидывании головы назад. Причины развития и рецидивирования ДППГ до конца не изучены. Факторами риска могут быть метаболические нарушения, обусловленные снижением в организме уровня гидроксивитамина Д, избытком паратгормона при патологии паращитовидных желез [37, 38]. Международные критерии диагностики ДППГ включают наличие повторяющихся кратковременных приступов вестибулярного головокружения, вызванных изменениями положения головы и тела и сопровождающихся характерным нистагмом при проведении позиционных проб [39]. Каждый приступ головокружения, как правило, длится менее 1 мин. Позиционный нистагм возникает с небольшой латентностью после проведения диагностических позиционных проб. Самый частый вариант ДППГ с поражением заднего полукружного канала диагностируется с помощью пробы Дикса – Холлпайка или диагностического маневра Семонта, при которых возникает периферический позиционный вертикально-торсионный нистагм, направленный в сторону нижележащего уха [5, 6, 22, 23, 39].

В настоящее время разработаны эффективные методы лечения ДППГ, к которым относятся проведение лечебных маневров Эпли, Семонта, Лемерта (уровень доказательности 1) [40]. При правильном проведении эффективность этих маневров составляет более 95% [6, 40]. Также проводится обучение пациентов самостоятельному выполнению упражнений Брандта – Дароффа. Методы медикаментозной терапии ДППГ используются для уменьшения симптомов раздражения вестибулярного лабиринта и для ускорения процесса восстановления вестибулярной функции. Препаратами выбора могут быть бетагистина гидрохлорид, дименгидринат натрия и низкодозовый комбинированный препарат циннаризин 20 мг + дименгидринат 40 мг (Арлеверт) [5, 11, 22, 26]. Дименгидринат натрия и низкодозовый комбинированный препарат циннаризин 20 мг + дименгидринат 40 мг (Арлеверт) эффективно уменьшают выраженность головокружения и сопутствующих вегетативных симптомов, таких как тошнота и рвота, причем комбинированный препарат более эффективен, чем монотерапия дименгидринатом натрия [9]. Для профилактики рецидивов ДППГ у пациентов с низким уровнем гидроксивитамина Д целесообразно проводить медикаментозную коррекцию уровня витамина Д. В ряде исследований было показано, что частота рецидивирования ДППГ увеличивается у пациентов с более низким уровнем гидроксивитамина Д [37, 38, 41].

ВЕСТИБУЛЯРНАЯ МИГРЕНЬ

Вестибулярная мигрень – распространенное расстройство, характеризующееся рецидивирующими эпизодами головокружения или неустойчивости, которые сопровождаются тошнотой, рвотой и/или головной болью [42, 43]. У большинства пациентов мигренозная головная боль возникает за несколько лет до появления головокружения. Распространенность мигрени среди взрослого населения в нашей стране достигает 20,3% [44–46]. Мигрень – самый частый диагноз в амбулаторной практике, выявляется более чем у половины пациентов с неуточненным при первичном осмотре диагнозом [47]. В настоящее время диагностика различных форм мигрени (мигрень без ауры, мигрень с аурой, эпизодическая и хроническая форма и др.) основана на клинических критериях Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) [45, 48, 49].

Диагностические критерии достоверной вестибулярной мигрени (приложение МКГБ-3 бета, 2013) [42] включают:

A. Не менее 5 приступов с вестибулярными симптомами умеренной или значительной интенсивности продолжительностью от 5 мин до 72 ч;
B. Наличие мигрени в соответствии с критериями МКГБ-3;
C. Один или несколько симптомов, наблюдаемых не менее чем в половине случаев приступов головокружения:
   1) головная боль, которая характеризуется по меньшей мере двумя из следующих характеристик: односторонняя локализация, пульсирующий характер, умеренная или значительная интенсивность боли, ухудшение от обычной физической нагрузки;
   2) светобоязнь (фотофобия) и звукобоязнь (фонофобия);
   3) зрительная аура;

D. Состояние не соответствует другому диагнозу из МКГБ-3 бета или диагнозу другого вестибулярного расстройства.

Диагноз вестибулярной мигрени устанавливается клинически. Визуализация головного мозга требуется тем пациентам, у которых есть сомнения по поводу диагноза, особенно при неэффективности лечения мигрени [36].

Лечение вестибулярной мигрени складывается из купирования острого приступа вестибулярного головокружения и профилактической терапии. Для купирования острого приступа вестибулярной мигрени используются триптаны [36]. Для профилактического лечения приступов вестибулярной мигрени могут быть рекомендованы бета-блокаторы, топирамат ламотриджин, флунаризин, венлафаксин, препараты вальпроевой кислоты [36, 50, 51].

БОЛЕЗНЬ МЕНЬЕРА

Болезнь Меньера – идиопатическое заболевание внутреннего уха, характеризующееся периодическими приступами вестибулярного головокружения, шумом в ушах и развитием нейросенсорной тугоухости. На сегодняшний день развитие болезни Меньера связывают с идиопатическим эндолимфатическим гидропсом, который возникает в результате многофакторного нарушения гомеостаза внутреннего уха [5, 6, 52–54]. Однако, хотя почти у всех пациентов с достоверной болезнью Меньера выявляется эндолимфатический гидропс, он также может наблюдаться у пациентов с синдромами головокружения другой этиологии, например при вестибулярной мигрени [6].

Диагностика болезни Меньера основывается на данных анамнеза и подтверждается результатами тональной пороговой аудиометрии. Диагностические критерии болезни Меньера [53]:

Достоверная болезнь Меньера:

- Два или более приступов спонтанного головокружения длительностью от 20 мин до 12 ч.
- Подтвержденное аудиометрией снижение слуха на низких и средних частотах до, во время или после приступа головокружения, по меньшей мере во время одного из приступов.
- Флюктуирующие симптомы: тугоухость, шум, ощущение распирания в ухе.
- Исключение других причин головокружения.
- Возможная болезнь Меньера:
- По меньшей мере два приступа спонтанного головокружения длительностью от 20 мин до 24 ч.
- Флюктуирующие симптомы: тугоухость, шум, ощущение распирания в ухе.
- Исключение других причин головокружения.

Терапия болезни Меньера включает в себя препараты для купирования острого приступа головокружения и профилактическое лечение для предупреждения повторения эпизодов головокружения и прогрессирования тугоухости. Для купирования острого приступа головокружения применяют вестибулярные супрессанты и противорвотные средства. До настоящего времени нет единого мнения о профилактическом лечении болезни Меньера. Эффективность отдельных видов лечения трудно оценить из-за клинической гетерогенности заболевания, его флюктуирующего течения и высокой частоты ответа на плацебо (до 70%) [54]. Для профилактического лечения целесообразно назначение бессолевой диеты (ограничение соли до 1–1,5 г в сутки), курсовой прием диуретиков. Большую доказательную базу в лечении болезни Меньера имеет бетагистина гидрохлорид [26, 54]. Проведенные исследования сравнения эффективности лечения бетагистином и низкодозовым комбинированным препаратом циннаризин 20 мг + дименгидринат 40 мг (Арлеверт) показали высокую эффективность обоих препаратов для лечения болезни Меньера [9, 10]. Комбинированный препарат циннаризин 20 мг + дименгидринат 40 мг (Арлеверт) при болезни Меньера назначают по 1 таблетке 3 раза в день обычно в течение месяца, при необходимости курс лечения может быть продолжен.

В настоящее время рекомендуется поэтапная концепция, начиная с консервативного лечения болезни Меньера, затем неразрушающие методы (например, транстимпанальное введение кортизона) и при неэффективности первых двух – инвазивные деструктивные методы (например, лабиринтэктомия) [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время разработаны высокоэффективные методы диагностики и лечения острого вестибулярного головокружения. Результаты лечения во многом зависят от своевременности и правильности постановки диагноза и назначения современных лекарственных препаратов и нелекарственных методов лечения. Высокую эффективность в лечении головокружения периферического, центрального и смешанного генеза показал низкодозовый комбинированный препарат, содержащий циннаризин 20 мг и дименгидринат 40 мг (Арлеверт).

Поступила / Received 26.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2023
Принята в печать / Accepted 15.06.2023

Список литературы / References

1. Edlow J.A., Gurley K.L., Newman-Toker D.E. A new diagnostic approach to the adult patient with acute dizziness. *J Emerg Med*. 2018;54(4):469–483. https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.12.024.
2. Saber Tehrani A.S., Kattah J.C., Kerber K.A., Gold D.R., Zee D.S., Urrutia V.C., Newman-Toker D.E. Diagnosing stroke in acute dizziness and vertigo: pitfalls and pearls. *Stroke*. 2018;49(3):788–795. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016979.
3. Кулеш А.А., Демин Д.А., Гусева А.Л., Виноградов О.И., Парфенов В.А. Вестибулярное головокружение в неотложной неврологии. *Российский неврологический журнал*. 2021;(4):50–59. https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59.
Kulesh A.A., Dyomin D.A., Guseva A.L.,Vinogradov O.I., Parfyonov V.A. Vestibular vertigo in emergency neurology. *Russian Neurological Journal*. 2021;(4):50–59. (In Russ.) https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59.

4. Парфенов В.А., Абдулина О.В., Замерград М.В. Периферическая вестибулопатия под маской инсульта. *Неврологический журнал.* 2005;(6):28–32.
Parfenov V.A., Abdulina O.V., Zamergrad M.V. Peripheral vestibulopathy under the guise of a stroke. *Nevrologicheskii Zhurnal.* 2005;(6):28–32. (In Russ.)
5. Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. *Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки*. М.; 2019. 208 с.
Parfenov V.A., Zamergrad M.V., Melnikov O.A. *Vertigo: diagnosis and treatment, common diagnostic mistakes*. Moscow; 2019. 208 p. (In Russ.)
6. Strupp M., Dlugaiczyk J., Ertl-Wagner B.B., Rujescu D., Westhofen M., Dieterich M. Vestibular disorders – diagnosis, new classification and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(17):300–310. https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0300.
7. 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.
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.
8. Антоненко Л.М. Современные аспекты лечения различных видов головокружения. *Медицинский совет.* 2021;(19):91–98. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-91-98.
Antonenko L.M. Current aspects of the treatment of different types of vertigo. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(19):91–98. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-91-98.
9. Novotný M., Kostrica R. Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine dimesylate in the treatment of Menière's disease: a randomized, double-blind, parallel-group clinical study. *Int Tinnitus J.* 2002;8(2):115–123. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14763223.
10. Novotný M., Bognar-Steinberg I., Baumann W. Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine dimesylate in the treatment of Menière's disease: post hoc non-inferiority analysis of a prospective, randomized, double-blind study. *Arch Sensol Neurootol.* 2011. Available at: https://neurootology.org/archives/649.
11. 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. *CIin Drug Investig.* 2019;39(11):1045–1056. https://doi.org/10.1007/s40261-019-00858-6.
12. Adamec I., Krbot S.M., Handzic J., Habek M. Incidence, seasonality and comorbidity in vestibular neuritis. *Neurol Sci.* 2015;36(1):91–95. https://doi.org/10.1007/s10072-014-1912-4.
13. Jeong S.H., Kim H.J., Kim J.S. Vestibular Neuritis. *Semin Neurol.* 2013:33(3):185–194. https://doi.org/10.1055/s-0033-1354598.
14. Malayala S.V., Raza A. A Case of COVID-19-Induced Vestibular Neuritis. *Cureus.* 2020;12(6):e8918. https://doi.org/10.7759/cureus.8918.
15. Han W., Wang D., Wu Y., Fan Z., Guo X., Guan Q. Correlation between vestibular neuritis and cerebrovascular risk factors. *Am J Otolaryngol.* 2018;39(6):751–753. https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.08.006.
16. Greco A., Macri G.F., Gallo A., Fusconi M., De Virgilio A., Pagliuca G. et al. Is vestibular neuritis an immune related vestibular neuropathy inducing vertigo? *J Immunol Res.* 2014;2014:459048. https://doi.org/10.1155/2014/459048.
17. Büki B., Hanschek M., Jünger H. Vestibular neuritis: Involvement and long-term recovery of individual semicircular canals. *Auris Nasus Larynx.* 2017;44(3):288–293. https://doi.org/10.1016/j.anl.2016.07.020.
18. Taylor R.L., McGarvie L.A., Reid N., Young A.S., Halmagyi G.M., Welgampola M.S. Vestibular neuritis affects both superior and inferior vestibular nerves. *Neurology.* 2016;87(16):1704–1712. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003223.
19. Strupp M., Magnusson M. Acute unilateral vestibulopathy. *Neurol Clin.* 2015;33(3):669–685. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.04.012.
20. Парфенов В.А. Вестибулярный нейронит. *Медицинский совет.* 2021;(2):31–36. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-31-36.
Parfenov V.A. Vestibular neuronitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(2):31–36. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-31-36.
21. Пальчун В.Т., Макоева А.А., ГусеваА.Л. Головокружение при вестибулярном нейроните: подходы к диагностике и лечению. *Вестник оториноларингологии.* 2018;(3):4–10. https://doi.org/10.17116/otorino20188334. 21. Palchun V.T., Makoeva A.A., Gusev A.L. Dizziness and vertigo associated with vestibular neuronitis: the approaches to the diagnostics and treatment. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2018;(3):4–10. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/otorino20188334. 21.
22. Парфенов В.А., Антоненко Л.М. Лечение и реабилитация основных заболеваний, проявляющихся вестибулярным головокружением. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;(2):56–60. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-56-60.
Parfenov V.A., Antonenko L.M. Major diseases manifesting by vestibular vertigo: Treatment and rehabilitation. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;(2):56–60. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-56-60.
23. Антоненко Л.М. Диагностика, лечение и реабилитация пациентов с головокружением и когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;(3):76–80. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-76-80.
Antonenko L.M. Diagnosis, treatment, and rehabilitation in patients with dizziness and cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;(3):76–80. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-76-80.
24. Carmona S., Martínez C., Zalazar G., Moro M., BatuecasCaletrio A., Luis L. et al. The Diagnostic Accuracy of Truncal Ataxia and HINTS as Cardinal Signs for Acute Vestibular Syndrome. *Front Neurol.* 2016;7:125. https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00125.
25. Krishnan K., Bassilious K., Eriksen E., Bath P.M., Sprigg N., Brækken S.K. et al. Posterior circulation stroke diagnosis using HINTS in patients presenting with acute vestibular syndrome: A systematic review. *Eur Stroke J.* 2019;4(3):233–239. https://doi.org/10.1177/239698731984370.
26. Parfenov V., Golyk V., Matsnev E., Morozova S.V., Melnikov O.A., Antonenko L.M. et al. Effectiveness of betahistine (48 mg/day) in patients with vestibular vertigo during routine practice: The VIRTUOSO study. *PLoS ONE.* 2017;12(3):e0174114. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174114.
27. Fishman J.M., Burgess C., Waddell A. Corticosteroids for the treatment of idiopathic acute vestibular dysfunction (vestibular neuritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;11(5):CD008607. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008607.pub2.
28. Hegemann S.C.A., Wenzel A. Diagnosis and Treatment of Vestibular Neuritis/Neuronitis or Peripheral Vestibulopathy (PVP)? Open Questions and Possible Answers. *Otol Neurotol.* 2017;38(5);626–631. https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001396.
29. Goudakos J.K., Markou K.D., Psillas G., Vital V., Tsaligopoulos M. Corticosteroids and Vestibular Exercises in Vestibular Neuritis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surgery.* 2014;140(5):434–440. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.48.
30. Hillier S.L., McDonnell M. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;16(2):CD005397. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005397.pub3.
31. Антоненко Л.М., Парфенов В.А. Специализированный подход к диагностике и лечению головокружения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;(1):56–60. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-56-60.
Antonenko L.M., Parfenov V.A. A specialized approach to diagnosing and treating vertigo. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;(1):56–60. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-56-60.
32. Powell G., Derry-Sumner H., Rajenderkumar D., Rushton S., Sumner P. Persistent postural perceptual dizziness is on a spectrum in the general population. *Neurology.* 2020;94(18):1–10. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009373.
33. Teh C.S., Prepageran N. The impact of disease duration in persistent postural-perceptual dizziness (PPPD) on the quality of life, dizziness handicap and mental health. *J Vestib Res.* 2022;32(4):373–380. https://doi.org/10.3233/VES-210087.
34. Антоненко Л.М., Застенская Е.Н. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение: современные подходы к диагностике и лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;(4):136–140. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-136-140.
Antonenko L.M., Zastenskaya E.N. Persistent postural-perceptual dizziness: current approaches to diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;(4):136–140. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-136-140.
35. Застенская Е.Н., Антоненко Л.М., Баринов А.Н. Коморбидные нарушения и их коррекция при персистирующем постуральном перцептивном головокружении. *Вопросы практической педиатрии.* 2020;(1):48–52. https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-1-48-52.
Zastenskaya E.N., Antonenko L.M., Barinov A.N. Comorbidities and their correction in patients with persistent postural perceptual dizziness. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2020;(1):48–52. (In Russ.) https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-1-48-52.
36. Застенская Е.Н., Антоненко Л.М. Оптимизация ведения пациентов с персистирующим постуральным перцептивным головокружением и мигренью. *Медицинский совет.* 2022;(23):94–100. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-94-100.
Zastenskaya E.N., Antonenko L.M. Optimizing the management of patients with persistent postural perceptual dizziness and migraine. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(23):94–100. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-94-100.
37. Беденко А.С., Антоненко Л.М., Баринов А.Н. Нарушения метаболизма в патогенезе различных причин головокружения и неустойчивости. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2020;(6):605–608. https://doi.org/10.15690/vramn1244.

Bedenko A.S., Antonenko L.M., Barinov A.N. Metabolic Disorders in the Pathogenesis of Various Causes of Dizziness and Instability. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;(6):605–608. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/vramn1244.
38. Беденко А.С., Антоненко Л.М. Витамин D и гомоцистеин при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении. *Медицинский совет.* 2022;16(2):63–69. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-63-69.
Bedenko A.S., Antonenko L.M. Vitamin D and homocysteine in benign paroxysmal positional vertigo. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(2):63–69. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-63-69.
39. von Brevern M., Bertholon P., Brandt T., Fife T., Imai T., Nuti D., Newman-Toker D. Benign paroxysmal positional vertigo: diagnostic criteria. *J Vestib Res.* 2015;25(3-4):105–117. https://doi.org/10.3233/VES-150553.
40. Bhattacharyya N., Gubbels S.P., Schwartz S.R., Edlow J.A., El-Kashlan H., Fife T. et al. Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;156(3):403–416. https://doi. org/10.1177/0194599816689667.
41. Rhim G. Serum Vitamin D and Long-Term Outcomes of Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2019;12(3):273–278. https://doi.org/10.21053/ceo.2018.00381.
42. Lempert T., Olesen J., Furman J., Waterston J., Barry Seemungal B., Carey J. et al. Vestibular migraine: Diagnostic criteria. *J Vestib Res.* 2012;22(4):167–172. https://doi.org/10.3233/VES-2012-0453.
43. Lempert T., von Brevern M. Vestibular Migraine. *Neurol Clin.* 2019;37(4):695–706. https://doi.org/10.1016/J.NCL.2019.06.003.
44. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A., Chernysh M., Osipova V., Tabeeva G. et al. Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia.* 2012;32(5): 373–381. https://doi.org/10.1177/0333102412438977.
45. 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.
46. Азимова Ю.Э., Амелин А.В., Алферова В.В., Артеменко А.Р., Ахмадеева Л.Р., Головачева В.А. и др. Клинические рекомендации «Мигрень». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;(1221-3):4–36. https://doi.org/10.17116/jnevro20221220134.
Azimova Yu.E., Amelin A.V., Alferova V.V., Artemenko A.R., Akhmadeeva L.R., Golovacheva V.A. et al. Clinical guidelines "Migraine". *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;(1221-3):4–36. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro20221220134.
47. Табеева Г.Р. Головные боли в общеврачебной практике. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):114–121. https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201325.
Tabeeva G.R. Headaches in general medical practice. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2022;94(1):114–121. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201325.
48. 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.
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.
49. Сергеев А.В., Табеева Г.Р., Филатова Е.Г., Амелин А.В., Ахмадеева Л.Р., Лебедева Е.Р. и др. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(5):109–116. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-109-116.
Sergeev A.V., Tabeeva G.R., Filatova E.G., Amelin A.V., Akhmadeeva L.R., Lebedeva E.R. et al. Application of a new biological pathogenetic therapy of migraine in clinical practice: expert consensus of the Russian Headache Research Society. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(5):109–116. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-109-116.
50. Perez A.J., Dinchen G., Theresa C., George S. Topiramate for the Management of Vestibular Migraine. *Otolaryngol Head Neck Surgery.* 2013;149(2):238. https://doi.org/10.1177/0194599813496044a291.
51. Liu F., Ma T., Che X., Wang Q., Yu S. The efficacy of venlafaxine, flunarizine, and valproic acid in the prophylaxis of vestibular migraine. *Front Neurol.* 2017;8:524. https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00524.
52. Парфенов В.А. Болезнь Меньера и хронические цереброваскулярные заболевания. *Медицинский совет.* 2021;(19):35–40. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-35-40.
Parfenov V.A. Ménière's disease and chronic cerebrovascular diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(19):35–40. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-35-40.
53. Lopez-Escamez J.A., Carey J., Chung W.H., Goebel J.A., Magnusson M., Mandalà M. et al. Diagnostic criteria for Menière's disease. *J Vestib Res.* 2015;25(1):1–7. https://doi.org/10.3233/VES-150549.
54. Adrion C., Fischer C.S., Wagner J., Gurkov R., Mansmann U., Strupp M. Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind,randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial). *BMJ.* 2016;352:h6816. https://doi.org/10.1136/bmj.h6816.

Информация об авторе:

Антоненко Людмила Михайловна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; Antonenko_l_m@staff.sechenov.ru

Information about the author:

Ludmila M. Antonenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; Antonenko_l_m@staff.sechenov.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-216

Клинический случай / Clinical case

Междисциплинарное лечение, включающее когнитивно-поведенческую терапию и майндфулнесс, при хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли

В.А. Головачева✉, https://orcid.org/0000-0002-2752-4109, xoxo.veronicka@gmail.com

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

Резюме

Описан клинический случай ведения пациентки с хронической мигренью (ХМ), лекарственно-индуцированной головной болью (ЛИГБ), генерализованным тревожным расстройством. Показано влияние генетических (наследственной предрасположенности к развитию зависимости, тревожного расстройства), биологических (приступы мигрени с подросткового возраста, избыточный прием обезболивающих), психологических (стрессы, развитие генерализованного тревожного расстройства, катастрофизация боли), социальных факторов (отсутствие рационально поддерживающей семейной среды) на формирование клинической картины ХМ. Продемонстрирован современный, научно обоснованный подход к составлению плана лечения пациента с ХМ и сочетанными ЛИГБ, генерализованным тревожным расстройством. Для лечения пациентки была разработана и успешно применена междисциплинарная программа, включающая отмену обезболивающих препаратов, из-за которых развилась ЛИГБ, симптоматическую фармакотерапию периода отмены, альтернативный препарат для купирования головной боли с ограниченным количеством доступных для пациентки доз и кратностей приема, профилактическую фармакотерапию ХМ, фармакотерапию сочетанного генерализованного тревожного расстройства, психологические методы – когнитивно-поведенческую терапию (КПТ) и майндфулнесс. В соответствии с данными последних исследований майндфулнесс помогает пациентам с ЛИГБ успешно преодолевать период отмены обезболивающих препаратов, эффективность майндфулнесса сопоставима с эффективностью профилактической фармакотерапии в период отмены обезболивающих препаратов. Терапия майндфулнесс была включена в структуру сессий по КПТ. С помощью КПТ удалось заменить неправильные представления пациентки о своем заболевании, дезадаптирующие формы поведения в отношении боли и тревоги на альтернативные, реалистичные представления о своем заболевании, адаптивные формы поведения в отношении боли и тревоги. В результате междисциплинарного лечения уже через 3 мес. произошла трансформация мигрени из хронической в эпизодическую, регрессировала ЛИГБ, значимо улучшилось эмоциональное состояние. Наблюдение за пациенткой проводилось в течение 12 мес. и показало стойкий положительный эффект.

Ключевые слова: хроническая мигрень, лекарственно-индуцированная головная боль, тревога, лечение, когнитивно-поведенческая терапия, майндфулнесс, психологические методы

Для цитирования: Головачева В.А. Междисциплинарное лечение, включающее когнитивно-поведенческую терапию и майндфулнесс, при хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли. *Медицинский совет*. 2023;17(10):80–88. https://doi.org/10.21518/ms2023-216.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Interdisciplinary treatment including cognitive behavioral therapy and mindfulness for chronic migraine and drug-induced headache

Veronika A. Golovacheva✉, https://orcid.org/0000-0002-2752-4109, xoxo.veronicka@gmail.com

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract

The presented clinical case describes the management of a patient with chronic migraine (CM), drug-induced headache (LIH), and generalized anxiety disorder. It shows the influence of genetic factors (hereditary predisposition to the development of addiction, anxiety disorder), biological factors (migraine attacks from adolescence, overuse of painkillers), psychological factors (stress, development of generalized anxiety disorder, pain catastrophizing), social factors (lack of rational supportive family environment) on the clinical picture of CM.

© Головачева В.А., 2023

A modern, evidence-based approach to the preparation of a treatment plan for a patient with CM and concomitant LIH and generalized anxiety disorder has been demonstrated. The interdisciplinary plan was developed and successfully applied for the treatment of the patient. It included withdrawal of painkillers, due to which LIH developed, symptomatic pharmacotherapy for the withdrawal period, an alternative drug for the relief of headache with a limited number of doses and dosage frequency allowed to the patient, prophylactic pharmacotherapy for CM, pharmacotherapy for the concomitant generalized anxiety disorder, and psychological methods such as cognitive behavioural therapy (CBT) and mindfulness. Recent studies showed that mindfulness helps patients with LIH successfully overcome the period of painkiller withdrawal, the effectiveness of mindfulness is comparable to the effectiveness of preventive pharmacotherapy during the period of pain killer withdrawal. Mindfulness therapy was included in the structure of the CBT sessions. The CBT helped to replace the patient's misperceptions of her disease and maladaptive behaviour towards pain and anxiety with alternative, realistic ideas about her disease, adaptive behaviour towards pain and anxiety. The interdisciplinary treatment resulted in the conversion from chronic to episodic migraine, regression of LIH, and significant improvement of her emotional state in just 3 months. At the 12-month follow-up the treatment showed a persistent positive effect.

Keywords: chronic migraine, drug-induced headache, anxiety, treatment, cognitive behavioral therapy, mindfulness, psychological methods

For citation: Golovacheva V.A. Interdisciplinary treatment including cognitive behavioral therapy and mindfulness for chronic migraine and drug-induced headache. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):80–88. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-216.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая мигрень (ХМ) – самая распространенная причина хронической ежедневной головной боли [1]. ХМ – заболевание, которое развивается из эпизодической формы мигрени и поражает людей преимущественно молодого и среднего возраста. Ежегодно у 3% пациентов эпизодическая мигрень трансформируется в ХМ под воздействием различных факторов [2]. Один из самых распространенных факторов хронизации мигрени – регулярный избыточный прием обезболивающих препаратов. В специализированных центрах по лечению головной боли 80% пациентов с ХМ принимают избыточное количество обезболивающих препаратов [1]. При длительном (более 3 мес.), регулярном (ежемесячно), избыточном (15 и более дней в месяц простых анальгетиков или 10 и более в месяц других анальгетиков) приеме обезболивающих препаратов на фоне какой-либо головной боли развивается лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) [3]. ЛИГБ всегда развивается на фоне какой-либо исходно формы головной боли, чаще всего – на фоне мигрени и головной боли напряжения [4]. ХМ и ЛИГБ оказывают значимое негативное влияние на все сферы жизни пациента, несут существенное социально-экономическое бремя, инвалидизируют пациента [5].

Лечение пациентов с ХМ и ЛИГБ продолжает обсуждаться [6, 7]. На сегодняшний день нет лекарственных препаратов, которые обладают достоверно высокой эффективностью в лечении ЛИГБ как самостоятельного заболевания [4]. Единственно эффективный метод лечения ЛИГБ как заболевания – это отмена обезболивающих препаратов, которые ранее принимались в избытке и привели к развитию данной головной боли [8]. При этом данный метод все равно остается дискутабельным: эксперты продолжают исследовать и обсуждать подходы к отмене обезболивающих препаратов. До сих пор неясно, нужно ли полностью отменять виновные обезболивающие препараты, или достаточно сократить их прием, профилактическую фармакотерапию нужно назначать с первого дня отмены виновных обезболивающих препаратов или через 1 мес. после их отмены [7–12]. Среди пациентов с ЛИГБ выделяют тех, кто имеет психиатрические проблемы, соответствующие зависимости от обезболивающих препаратов и усложняющие лечение [13–16]. Опубликованы исследования, в которых у пациентов с ЛИГБ показана эффективность психологического метода – майндфулнесса в период отмены виновных обезболивающих препаратов, при этом эффективность данного метода сравнима с эффективностью профилактической фармакотерапии в период отмены [17–21].

При ХМ только три лекарственных средства (топирамат, моноклональные антитела, ингибирующие кальцитонин ген-родственный пептид (CGRP) и ботулотоксин типа А) показали свою достоверную эффективность при ХМ [4, 6, 22, 23]. Но данные препараты помогают только части пациентов с ХМ, само заболевание гетерогенно по патогенезу и в преобладающем большинстве случаев сочетается с коморбидными заболеваниями, отягощающими течение мигрени: болями других локализаций, фибромиалгическим синдромом, инсомнией, ЛИГБ, расстройствами личности, депрессией, тревожными расстройствами, синдромом раздраженного кишечника, бронхиальной астмой, атопическим дерматитом [24, 25]. В связи с этим ХМ рассматривается как биопсихосоциальная проблема, для решения которой целесообразно применение не только лекарственных, но и психологических методов. Результаты проведенных исследований демонстрируют клиническую эффективность когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) в лечении пациентов с ХМ в сочетании и без ЛИГБ [26, 27].

Важно отметить, что российские исследования по психологическим методам при ХМ и ЛИГБ единичны, при этом показатели распространенности ХМ и ЛИГБ в российской популяции высоки [28]. Однако их использование может дать выраженный положительный эффект, что демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Н. 34 лет обратилась в Клинику нервных болезней (КНБ) им. А.Я. Кожевникова с жалобой на ежедневную головную боль. В ходе беседы выяснилось, что ее беспокоят и другие симптомы: боли в шее, тревожность, раздражительность, плаксивость, сниженное настроение, эпизоды ощущения сердцебиения и подъемов артериального давления (АД) до 150/90 мм рт. ст., несистемного головокружения, утомляемость. Пациентка замужем, есть сын 4 лет.

Пациентка считает себя больной в течение последних трех лет, когда участились головные боли и ухудшилось эмоциональное состояние. Пациентка сообщила, что наблюдается у психиатра в течение последних 7 мес., поставлен диагноз «Генерализованное тревожное расстройство», проводился подбор терапии антидепрессантами, получает сертралин 50 мг утром в течение 5,5 мес. На фоне терапии сертралином пациентка отмечает улучшение эмоционального состояния, снижение выраженности психовегетативных симптомов, но болевой синдром остается без улучшений, в связи с чем психиатр рекомендовал пациентке обратиться к неврологу для решения вопроса о лечении головной боли.

Головные боли беспокоят пациентку с подросткового возраста. Ранее головная боль была эпизодической (от 1 до 4 дней в месяц). По клинической картине описанные головные боли соответствовали мигрени без ауры и головной боли напряжения, однако до обращения в КНБ диагноз мигрени пациентке никогда не ставился. Четыре года назад пациентка перенесла смерть близких людей (дедушки, тети), в течение нескольких лет регулярно возникают ссоры с мужем. В течение последних трех лет головные боли стали частыми, появились эпизоды ощущения сердцебиения, подъема АД и несистемного головокружения, ухудшилось эмоциональное состояние. С увеличением частоты головной боли увеличивалась частота приема обезболивающих препаратов (комбинированных анальгетиков, нестероидных противовоспалительных средств). За последний год головные боли стали ежедневными, при этом в одном месяце — 8–10 дней с мигренью без ауры, а остальные дни – с головной болью напряжения или «фоновой» тяжестью в голове. В течение последнего года пациентка принимает обезболивающие препараты более 10 дней в месяц, за последние 6 мес. принимает обезболивающие ежедневно до 40 доз в месяц, при этом эффективность обезболивающих препаратов снизилась. Пациентка признается, что принимает обезболивающие препараты даже при легкой головной боли или при ощущении тяжести в голове, т. к. боится наступления приступа интенсивной головной боли.

До обращения к психиатру и в КНБ пациентка проходила обследования у кардиолога, эндокринолога, консультировалась у других неврологов. Кардиологической и эндокринной патологии не выявлено. На МРТ головы – без патологии, на МРТ шейного отдела позвоночника – дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, протрузия С4-С5 межпозвонкового диска. Ранее головную боль и головокружения ошибочно расценивали как проявления остеохондроза шейного отдела позвоночника, вертебробазилярной недостаточности. Ранее пациентке назначались курсы сосудистых и ноотропных препаратов (без эффекта), гидроксизин на 1,5 мес. (с временным улучшением состояния), амитриптилин на 1,5 мес. (без существенного эффекта, но с развитием побочных эффектов – выраженная сухость во рту, запоры, повышение массы тела на 3 кг). В связи с неправильной и неэффективной тактикой ведения у пациентки сложились ошибочные представления о тяжести и неизлечимости заболевания.

Наследственный анамнез: мама пациентки тревожная, с паническими атаками в анамнезе, отец пациентки страдал алкоголизмом, а брат пациентки практически ежедневно употребляет пиво, увлекается видеоиграми (жена брата жалуется, что тот может потратить всю зарплату на покупку видеоигр). Гинекологический анамнез: без патологии, первая беременность, первые естественные роды.

При обследовании в соматическом статусе: без патологии. В неврологическом статусе: без очаговой неврологической симптоматики. В нейроортопедическом статусе: напряженность и болезненность перикраниальных мышц при пальпации. Выявлены высокая личностная тревога (58 баллов) и высокая ситуативная тревога (50 баллов) по шкале личностной и ситуативной тревоги Спилбергера – Ханина, умеренные (18 баллов) симптомы депрессии по шкале депрессии Бека, умеренная (20 баллов) зависимость от обезболивающих препаратов по Лидскому опроснику зависимости, выраженное (22 балла) ограничение повседневной активности из-за головной боли по шкале MIDAS, высокая (37 баллов) катастрофизация боли по Шкале катастрофизации боли.

На основании клинической картины заболевания, данных объективного осмотра, диагностических критериев МКГБ-3 [3], с учетом предшествующей консультации психиатра пациентке поставлен клинический диагноз «ХМ. ЛИГБ. Цервикалгия. Перикраниальный мышечно-тонический болевой синдром. Генерализованное тревожное расстройство».

Пациентке был предложен следующий план лечения: 1) продолжение приема сертралина в дозе 50 мг утром (длительностью до 12 мес.); 2) прием метопролола по 25 мг утром и вечером (длительностью до 12 мес.); 3) отмена обезболивающих препаратов, виновных в формировании ЛИГБ; 4) элетриптан 40 мг для купирования приступа мигрени с учетом ограничения частоты приема препарата до 8 дней в месяц (в целях профилактики развития нового вида ЛИГБ, ассоциированной с приемом триптанов); 5) симптоматическая фармакотерапия периода отмены: при выраженной тошноте в приступ мигрени – метоклопрамид 5–10 мг за 15–20 мин до приема триптана, а в период отмены обезболивающих препаратов при появлении симптомов отмены (при выраженной тошноте) – метоклопрамид по 5–10 мг два раза в день (до 5 дней); 6) КПТ в течение 10 нед. (одна индивидуальная сессия один раз в неделю); 7) майндфулнесс

по программе Minndfulness-Based Stress Reduction Therapy (в переводе с англ. «Терапия для преодоления стресса на основе майндфулнесса») в течение 8 нед. (1 занятие один раз неделю в составе КПТ-сессий); 8) рекомендации по образу жизни (режим дня и отдыха, питание, физическая активность) и лечебная гимнастика (самостоятельное ежедневное выполнение по 15 мин два раза в день по инструкции специалиста).

Продолжительность каждой сессии КПТ составляла 1,5 ч и включала образовательные беседы с пациенткой о заболевании, определение ошибочных, негативных мыслей пациентки о заболевании и их замену на альтернативные, более реалистичные с помощью специальных КПТ-методик, выявление дезадаптивных форм поведения в отношении болезни и их замену на адаптивные, способствующие выздоровлению формы с помощью специальных КПТ-методик, обучение новым эффективным навыкам преодоления боли и стрессовых ситуаций. Восемь сессий КПТ включали информирование о майндфулнессе, обучение и выполнение специальных упражнений по майндфулнессу. Протоколы сессий по КПТ были разработаны на основании КПТ-программ, применяемых в зарубежных университетских клиниках для лечения ХМ [26, 27], с существенной модификацией, с учетом особенностей пациентов, обращающихся в специализированный университетский центр лечения боли (в КНБ) [29, 30]. Программа по майндфулнессу, включенная в сессии КПТ, была разработана на основании одной из самых известных и эффективных терапевтических программ по майндфулнессу – Mindfulness-Based Stress Reduction Therapy (в переводе с англ. «Терапия для снижения стресса на основе майндфулнесса»). Структура сессий КПТ, проводимых пациентке Н., представлена на *рисунке*.

Клиническая эффективность лечения ХМ и ЛИГБ была отмечена уже через 3 мес. от начала лечения: частота головной боли уменьшилась с 30 до 10 болевых дней за месяц, которые были расценены как 4 приступа мигрени и 6 приступов головной боли напряжения. Все приступы мигрени пациентка купировала с помощью 40 мг элетриптана, а приступы головной боли напряжения – с помощью физических упражнений. При неврологическом осмотре наблюдалось значимое уменьшение напряжения перикраниальных мышц и безболезненность при пальпации. Соматические проявления тревоги регрессировали к 6-му мес.

Уменьшение дней с головной болью и количества принимаемых обезболивающих препаратов, улучшение эмоционального состояния, повседневной активности в течение дня, снижение зависимости от обезболивающих препаратов, уровня катастрофизации боли на фоне лечения и в течение 12 мес. наблюдения показаны в *таблице*.

В результате лечения у пациентки Н. ХМ трансформировалась в эпизодическую мигрень, ЛИГБ регрессировала, активность в течение дня существенно повысилась. Пациентку не беспокоят симптомы тревожного расстройства. Наблюдение за пациенткой в течение 12 мес. показало, что достигнутые клинические улучшения устойчивы во времени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический случай демонстрирует типичную историю болезни пациента с ХМ и ЛИГБ [30–35]. Головные боли начались с подросткового возраста, а под действием факторов хронизации произошло учащение головных болей и трансформация мигрени из эпизодической в хроническую. У пациентки Н. наблюдались следующие факторы хронизации мигрени: стрессовые события (смерть близких людей, конфликты с мужем в течение последних нескольких лет), психические заболевания (генерализованное тревожное расстройство по заключению психиатра), длительный избыточный прием обезболивающих препаратов (ежедневный прием обезболивающих препаратов на момент обращения в КНБ), катастрофизация боли (ошибочные негативные представления пациентки о своем заболевании). Перечисленные факторы типичны для пациентов с ХМ [36, 37].

Ранее пациентка обращалась в другие медицинские учреждения, но ее головная боль ошибочно расценивалась как вторичная, связанная с патологией шейного отдела позвоночника и кровообращения в вертебробазилярном бассейне, что способствовало катастрофизации боли в представлениях пациентки. Из-за неправильной диагностики назначалось неэффективное лечение, которое не только не облегчало состояние, но и формировало у пациентки ошибочное убеждение о неизлечимости заболевания. При этом ранее на неврологических приемах у пациентки никогда не оценивалось психологическое состояние, образ жизни, никогда не давались рекомендации об ограничении приема обезболивающих препаратов, не оценивались факторы хронизации мигрени, никогда не предлагались психологические или психотерапевтические методы лечения. Впервые диагноз «ХМ и ЛИГБ» был поставлен в КНБ. Подобные ситуации: неправильная диагностика, ошибочная тактика лечения, недооценка факторов хронизации боли, отсутствие рекомендаций ограничить прием обезболивающих – встречаются в анамнезе у преобладающего большинства пациентов с ХМ в российской медицинской практике [31, 32, 38].

Особенностью данного клинического случая является сочетание ХМ, генерализованного тревожного расстройства, ЛИГБ, паттернов зависимого поведения пациентки в отношении обезболивающих препаратов и отягощенного наследственного анамнеза по синдромам зависимости (алкоголизм у отца пациентки, избыточный прием алкоголя и игромания у брата). Данное сочетание патологических состояний формирует клиническую картину ХМ у пациентки Н. и демонстрирует сложность патогенеза ХМ. Рассмотрим клинический портрет пациентки более подробно и обсудим особенности ведения таких пациентов с ХМ.

Наличие стрессовой ситуации в жизни, после которой началось учащение мигрени – анамнестический фактор, который встречается у большинства пациентов с ХМ [36, 37, 39]. У представленной пациентки также произошла стрессовая ситуация, после чего ее эмоциональное и физическое состояние стало ухудшаться. Но важно

Рисунок. План 10 сессий когнитивно-поведенческой терапии, которые включали майндфулнесс и проводились в течение 10 нед.
Figure. A 10-session cognitive behavioural therapy and mindfulness plan that was conducted over 10 weeks

Первая неделя
Информирование пациентки о причинах головной боли, факторах хронизации головной боли, о роли стресса, тревоги, избыточного приема обезболивающих в ее болезненном состоянии. Обсуждение роли каждого выбранного терапевтического метода (сертралин, метопролол, отмена обезболивающих препаратов, элетриптан, когнитивно-поведенческая терапия, релаксация, майндфулнесс, лечебная гимнастика) в лечении пациентки. Домашнее задание для пациентки: 1) написать резюме по проведенной сессии, в котором нужно описать свои последние представления о причинах заболевания и методах лечения этого заболевания; 2) ведение дневника головной боли

↓

Вторая неделя
Оценка жалоб, физического и эмоционального состояния. Проверка домашнего задания. Обсуждение трудностей, возникших при выполнении домашнего задания. Обсуждение с пациенткой влияния физической активности и эмоционального состояния на головную боль. Обучение рациональному режиму активности в течение дня. Обсуждение с пациенткой того, как в ее реальной повседневной жизни применять навыки осознанности, полученные в практиках майндфулнесса. Знакомство с принципами терапии майндфулнесс. Домашнее задание для пациентки: 1) продолжать вести дневник по головной боли; 2) ведение дневника психической вовлеченности в текущие повседневные дела (пациентка отмечает, насколько процентов ее внимание сосредоточено на том, что она делает в текущий момент, как часто она отвлекается на различные мысли)

↓

Третья неделя
Оценка жалоб, физического и эмоционального состояния. Оценка проводимой лекарственной терапии, данных по дневнику головной боли. Проверка домашнего задания. Обсуждение трудностей, возникших при выполнении домашнего задания. Выяснение отношения пациентки к обезболивающим препаратам на сегодняшний день, выявление страхов и неправильных представлений в отношении ограничения приема новых анальгетиков и отмены прежних анальгетиков. Обучение технике из майндфулнесса – осознанному дыханию. Домашнее задание: 1) ведение дневника головной боли; 2) ежедневно выполнять практику майндфулнесса – осознанное дыхание

↓

Четвертая неделя
Оценка жалоб, физического и эмоционального состояния. Оценка проводимой лекарственной терапии, данных по дневнику головной боли. Проверка домашнего задания. Обсуждение трудностей, возникших при выполнении домашнего задания. Информирование пациентки о взаимосвязи между мыслями, эмоциями и физическими ощущениями в теле (боль, соматические проявления тревожного расстройства), знакомство с КПТ-моделью «ABC» (A – активирующее событие, ситуация, B – мысли, C – реакции эмоциональные, физические и поведенческие). Обучение технике из майндфулнесса – изюмной медитации. Домашнее задание: 1) ведение дневника головной боли; 2) ежедневно выполнять практику майндфулнесса – изюмную медитацию; 3) записать три эмоционально значимые для пациентки ситуации по модели «ABC»

↓

Пятая неделя
Оценка жалоб, физического и эмоционального состояния. Оценка проводимой лекарственной терапии, данных по дневнику головной боли. Проверка домашнего задания. Обсуждение трудностей, возникших при выполнении домашнего задания. Выявление негативных автоматических мыслей пациентки из трех записанных ранее ситуаций. Определение наиболее беспокоящей, негативной мысли пациентки о своем состоянии, работа с данной мыслью с помощью специальных КПТ-методик. Обучение технике из майндфулнесса – сканированию тела. Домашнее задание: 1) ведение дневника головной боли; 2) ежедневно выполнять практику майндфулнесса – сканирование тела; 3) продолжение работы с негативной автоматической мыслью по изученной КПТ-методике

↓

Шестая неделя
Оценка жалоб, физического и эмоционального состояния. Оценка проводимой лекарственной терапии, данных по дневнику головной боли. Проверка домашнего задания. Обсуждение трудностей, возникших при выполнении домашнего задания. Информирование пациентки о когнитивных искажениях («вредных привычках мышления»). Выявление когнитивных искажений у пациентки на примере трех ситуаций, записанных ранее, и новых ситуаций. Обучение технике из майндфулнесса – медитации дружелюбия. Домашнее задание: 1) ведение дневника головной боли; 2) ежедневно выполнять практику майндфулнесса – сканирование тела; 3) выявление когнитивных искажений на примере различных жизненных ситуаций пациентки

↓

Седьмая неделя
Оценка жалоб, физического и эмоционального состояния. Оценка проводимой лекарственной терапии, данных по дневнику головной боли. Проверка домашнего задания. Обсуждение трудностей, возникших при выполнении домашнего задания. Обучение пациентки новым, альтернативным, более реалистичным подходам к анализу и оценке ситуаций, в которых пациентка испытывала негативные эмоции. Обучение технике из майндфулнесса – наблюдению за звуками и мыслями. Домашнее задание: 1) ведение дневника головной боли; 2) ежедневно выполнять практику майндфулнесса – наблюдение за звуками и мыслями; 3) формулирование альтернативных, более реалистичных мыслей о своем состоянии взамен прежним негативным и катастрофичным мыслям

↓

Восьмая неделя
Оценка жалоб, физического и эмоционального состояния. Оценка проводимой лекарственной терапии, данных по дневнику головной боли. Проверка домашнего задания. Обсуждение трудностей, возникших при выполнении домашнего задания. Обучение технике декатастрофизации. Работа с одной из беспокоящих мыслей по технике декатастрофизации. Обучение технике из майндфулнесса – исследованию сложной ситуации. Домашнее задание: 1) ведение дневника головной боли; 2) ежедневно выполнять практику майндфулнесса – исследование сложной ситуации

↓

Девятая неделя
Оценка жалоб, физического и эмоционального состояния. Оценка проводимой лекарственной терапии, данных по дневнику головной боли. Проверка домашнего задания. Составление копинг-карточек, которые помогут пациентке преодолевать стрессовые ситуации и эффективно справляться с головной болью. Обучение технике майндфулнесса – песочным часам. Домашнее задание: 1) ведение дневника головной боли; 2) отработка навыков осознанности в реальной жизни; 3) создание копинг-карточек, которые обсуждались на данной сессии

↓

Десятая неделя
Оценка жалоб, физического и эмоционального состояния. Оценка проводимой лекарственной терапии, данных по дневнику головной боли. Проверка домашнего задания. Подведение итогов по проводимой терапии. Обсуждение дальнейшего лечения пациентки, методов профилактики рецидивов хронической головной боли и тревожного расстройства в дальнейшем. Определение дат повторных посещений для оценки динамики состояния пациентки в течение 12 мес.

● ***Таблица***. Динамика состояния пациентки на фоне лечения (12 мес. наблюдения)
● ***Table***. Changes in patient's health state during treatment (12-month follow-up)

Характеристики	До лечения	Через 3 мес. от начала лечения	Через 6 мес. от начала лечения	Через 12 мес. от начала лечения
Количество дней с ГБ в месяц	30	10	2	2
Количество дней с обезболивающими препаратами в месяц	30	4	2	2
Количество доз обезболивающих препаратов в месяц	40	4	2	2
Симптомы депрессии по ШДБ	18 баллов	5 баллов	2 балла	2 балла
ЛТ по шкале ЛТ и СТ Спилбергера – Ханина	58 баллов	38 баллов	36 баллов	31 балл
СТ по шкале ЛТ и СТ Спилбергера – Ханина	50 баллов	34 балла	30 баллов	28 баллов
Ограничение повседневной активности из-за ГБ по MIDAS	22 балла	8 баллов	4 балла	3 балла
Зависимость от обезболивающих препаратов по ЛОЗ	20 баллов	4 балла	2 балла	2 балла
Катастрофизация боли по ШКБ	37 баллов	8 баллов	0 баллов	0 баллов

Примечание. ГБ – головная боль, ШДБ – шкала депрессии Бека, ЛТ – личностная тревожность, СТ – ситуативная тревожность, ЛОЗ – Лидский опросник зависимости, MIDAS – Migraine Disability Scale (Шкала снижения трудоспособности из-за мигрени).

отметить, что ежегодно только у 3% пациентов происходит трансформация мигрени из эпизодической в хроническую, а стрессовые события возникают у большего количества пациентов с эпизодической мигренью [2]. И в таком случае возникает вопрос: почему после стрессового события у одних пациентов с эпизодической мигренью происходит хронизация мигрени, а у других – нет? Этот вопрос весьма дискутабелен, и многие факторы могут влиять на прогноз мигрени после стрессового события, в частности развитие или ухудшение течения психического расстройства [36, 37]. В представленном клиническом случае обращает на себя внимание тот факт, что после стрессовых событий у пациентки началось не только учащение мигрени, но и ухудшение эмоционального состояния вплоть до развития невротического расстройства. Психические расстройства невротического спектра (депрессия, тревога) выявляются у большинства пациентов с ХМ, при этом данные психические расстройства встречаются чаще при ХМ, чем при эпизодической [40]. Это может свидетельствовать о том, что у пациентов с ХМ есть индивидуально-психологические особенности, которые мешают пациентам адаптивно преодолевать стрессовые события и конфликты в межличностных отношениях. Данные положения подтверждены клиническими исследованиями, в которых продемонстрировано преобладание неадаптивных стратегий преодоления стресса над адаптивными у пациентов с ХМ [29, 36]. У описанной пациентки была генетическая предрасположенность к развитию психических расстройств (генетические факторы), низкие адаптивные способности к преодолению стресса, дезадаптивные навыки преодоления боли, катастрофизация боли (психологические факторы), неподдерживающее семейное окружение (социальные факторы). Представленный клинический случай наглядно демонстрирует, что ХМ – это не просто частые приступы мигрени, это сложная междисциплинарная нозология, в которой тесно переплетены биологические, генетические, психологические и социальные факторы. Вероятно, именно поэтому для эффективного лечения пациентов с ХМ необходим междисциплинарный подход, учитывающий все перечисленные факторы и включающий психологические, психиатрические аспекты терапии.

У пациентки Н. ЛИГБ развилась из-за того, что учащались приступы мигрени, требовалось большее количество обезболивающих препаратов, и в итоге более года пациентка принимала обезболивающие препараты в избыточном количестве. В представленном клиническом случае лечение ЛИГБ было прогностически сложным и с высоким риском рецидива, т. к. присутствовали несколько отягощающих анамнестических данных [9, 13–16]. Во-первых, ЛИГБ была ассоциирована с приемом комбинации обезболивающих препаратов (НПВС и безрецептурных комбинированных анальгетиков), что, по данным клинических исследований, является более тяжелым, чем ЛИГБ, ассоциированная с избыточным приемом триптанов. Во-вторых, у пациентки наблюдались паттерны зависимого поведения – прием обезболивающих препаратов даже при отсутствии явного болевого синдрома. В-третьих, наблюдались высокие значения зависимости по Лидскому опроснику зависимости, что коррелирует с высоким риском неэффективного лечения ЛИГБ. В-четвертых, у пациентки присутствовали наследственные факторы по синдромам зависимости. Среди пациентов с ЛИГБ выделяют тех, кто принимает обезболивающие препараты только для того, чтобы купировать боль, и тех, кто принимает обезболивающие препараты из-за того, что испытывает потребность в их приеме в независимости от наличия и реальной выраженности боли [13–16]. Высокие показатели по Лидскому опроснику зависимости, потребность пациентки принимать обезболивающие препараты даже при отсутствии явно выраженной боли и для снижения уровня тревоги о возможной боли, наследственная отягощенность по зависимостям свидетельствуют о сложном патогенезе ЛИГБ с формированием компонента зависимости у пациентки Н.

Ведение пациентки в КНБ было междисциплинарным и учитывало все индивидуальные особенности клинического случая. Информирование о роли избыточного приема обезболивающих препаратов в хронизации головной боли и отмена обезболивающих препаратов, виновных в формировании ЛИГБ, – это первый этап, который применялся в лечении ЛИГБ у пациентки. На сегодняшний день

рассматриваются различные тактики лечения ЛИГБ. Предлагается несколько вариантов лечения ЛИГБ: 1) полностью отменить или частично ограничить виновные обезболивающие препараты и одновременно начать прием профилактической фармакотерапии для исходной головной боли; 2) отменить виновные обезболивающие препараты, лечить симптомы отмены (с помощью антигистаминных препаратов или атипичных нейролептиков, противорвотных препаратов, альтернативных обезболивающих) и только через 1 мес. после отмены начать прием профилактической фармакотерапии для исходной головной боли; 3) отменить виновные обезболивающие препараты, лечить симптомы отмены (с помощью антигистаминных препаратов или атипичных нейролептиков, противорвотных препаратов, альтернативных обезболивающих) и не назначать профилактическую фармакотерапию; 4) не отменять виновные обезболивающие препараты, сразу назначать профилактическую фармакотерапию для исходной головной боли (данный вариант лечения стал обсуждаться с момента появления препаратов моноклональных антител для лечения мигрени) [4, 7–12, 41, 42]. В случаях тяжелой формы ЛИГБ (избыточный прием кодеин-, барбитуратсодержащих препаратов, рецидивы ЛИГБ, ежедневный прием обезболивающих препаратов в высоких дозах) пациентам назначается курсовая терапия глюкокортикостероидами (перорально или внутривенно капельно, от 5 до 10 дней). Несмотря на то что такой подход существует в мировой медицине, особенно широко используется в российской практике, эффективность данного подхода остается дискутабельной [4, 7]. В соответствии с результатами новых исследований при ЛИГБ в период отмены виновных обезболивающих препаратов эффективно проведение терапии майндфулнесс, при этом данная терапия имеет схожую эффективность с назначением профилактической терапии в период отмены [17–21]. Для лечения ЛИГБ у пациентки Н. был использован наиболее популярный вариант лечения, который рекомендуют большинство экспертов: отмена виновных обезболивающих препаратов, лечение симптомов отмены, одновременное назначение профилактической фармакотерапии [4, 7]. В дополнение к данному варианту лечения с пациенткой проводилась терапия майндфулнесс в рамках КПТ-сессий. Фармакотерапия, применяемая в лечении пациентки Н., включала антидепрессант для лечения генерализованного тревожного расстройства и метопролол для лечения мигрени [43, 44].

КПТ и майндфулнесс – это психологические методы, широко применяемые в зарубежных университетских междисциплинарных клиниках лечения боли и показавшие свою эффективность в терапии различных хронических болевых синдромов [45, 46]. Эффективность КПТ при ХМ продемонстрирована в клинических исследованиях, но требуется проведение большего количества исследований для систематического анализа и оценки. Российских оригинальных исследований по КПТ при ХМ ранее не проводилось. В представленном клиническом случае с пациенткой проводилось 10 индивидуальных сессий КПТ в течение 10 нед. Применение КПТ и майндфулнесса было показано пациентке Н., т. к. учащение мигрени произошло после стрессовых событий, на фоне ухудшения эмоционального состояния и развития тревожного расстройства, а также на фоне катастрофизации боли и дезадаптирующего поведения. Психологические методы позволяют воздействовать на все перечисленные факторы.

В КПТ ХМ сочетают когнитивные и поведенческие приемы: работают с негативными, катастрофичными мыслями пациента о его заболевании и методично заменяют их на альтернативные, более реалистичные и позитивные мысли, обучают пациента навыкам физического и эмоционального расслабления, помогают корректировать образ жизни и рационально планировать деятельность в течение дня [45]. Изменение мышления приводит к изменению эмоций, физических ощущений и поведения. В свою очередь, нормальное, адаптивное поведение закрепляет у пациента реалистичное и более позитивное мышление, положительные эмоции. Майндфулнесс (осознанность, просветление, безоценочное осознавание) — психологический метод, основанный на упражнениях по медитации [46]. Несмотря на то что метод получил свое развитие из буддизма, он лишен какого-либо религиозного аспекта.

Применение майндфулнесса в медицине и психологии научно обосновано. В лечении пациентки Н. применялась одна из самых известных терапевтических программ майндфулнесса – «Терапия для снижения стресса на основе майндфулнесса» (Mindfulness-Based Stress Reduction) [47]. Основная идея терапевтической техники майндфулнесс заключается в полном перенесении внимания на настоящий момент, без какой-либо оценки себя и окружающей действительности. С помощью майндфулнесса пациент обучается тому, как быть «здесь и сейчас», как останавливать навязчивые, беспокоящие мысли, контролировать эмоции, повысить эмоциональную устойчивость к стрессу и получать удовольствие от жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, междисциплинарный персонализированный подход, включающий лекарственные и нелекарственные методы лечения, эффективен в лечении пациента с ХМ и сочетанными расстройствами – ЛИГБ, тревожным расстройством. КПТ и майндфулнесс – психологические методы, которые позволяют эффективно воздействовать на факторы хронизации мигрени. Но в российской практике междисциплинарный подход, включающий КПТ и майндфулнесс, редко используется при ведении пациентов с ХМ. Перспективны популяризация данного подхода для лечения пациентов с ХМ и коморбидными расстройствами в отечественной практике, информирование врачей и подготовка специалистов по данному направлению.

Поступила / Received 23.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 16.06.2023
Принята в печать / Accepted 21.06.2023

Список литературы / References

1. Murinova N., Krashin D. Chronic daily headache. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2015;26(2):375–389. https://doi.org/10.1016/j.pmr.2015.01.001.
2. Grazzi L., D'Amico D. Chronic migraine and medication overuse: which strategy for a complex scenario. *Neurol Sci.* 2019;40(Suppl. 1):175–176. https://doi.org/10.1007/s10072-019-03829-z.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211. https://doi.org/10.1177/0333102417738202.
4. 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.
   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.
5. Vos T., Lim S.S., Abbafati C., Abbas K.M., Abbasi M., Abbasifard M. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204–1222. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30925-9.
6. Agostoni E.C., Barbanti P., Calabresi P., Colombo B., Cortelli P., Frediani F. et al.; Italian chronic migraine group. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *J Headache Pain.* 2019;20(1):92. https://doi.org/10.1186/s10194-019-1038-4.
7. Carlsen L.N., Munksgaard S.B., Nielsen M., Engelstoft I.M.S., Westergaard M.L., Bendtsen L., Jensen R.H. Comparison of 3 Treatment Strategies for Medication Overuse Headache: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1069–1078. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1179.
8. Diener H.C., Kropp P., Dresler T., Evers S., Förderreuther S., Gaul C. et al. Management of medication overuse (MO) and medication overuse headache (MOH) S1 guideline. *Neurol Res Pract.* 2022;4(1):37. https://doi.org/10.1186/s42466-022-00200-0.
9. Vandenbussche N., Paemeleire K., Katsarava Z. The Many Faces of Medication-Overuse Headache in Clinical Practice. *Headache.* 2020;60(5):1021–1036. https://doi.org/10.1111/head.13785.
10. AlQuliti K.W., Alhujeily R.M. Medication-overuse headache: clinical profile and management strategies. *Neurosciences (Riyadh).* 2023;28(1):13–18. https://doi.org/10.17712/nsj.2023.1.20220115.
11. Kaltseis K., Hamann T., Gaul C., Broessner G. Is prednisone still a reasonable option in the treatment of withdrawal headache in patients with chronic migraine and medication overuse headache in the age of CGRP antibodies? A narrative review. *Headache.* 2022;62(10):1264–1271. https://doi.org/10.1111/head.14415.
12. Schwedt T.J., Hentz J.G., Sahai-Srivastava S., Murinova N., Spare N.M., Treppendahl C. et al.; MOTS Investigators. Patient-Centered Treatment of Chronic Migraine With Medication Overuse: A Prospective, Randomized, Pragmatic Clinical Trial. *Neurology.* 2022;98(14):e1409-e1421. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200117.
13. Takahashi T.T., Ornello R., Quatrosi G., Torrente A., Albanese M., Vigneri S. et al.; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Medication overuse and drug addiction: a narrative review from addiction perspective. *J Headache Pain.* 2021;22(1):32. https://doi.org/10.1186/s10194-021-01224-8.
14. Radat F., Creac'h C., Guegan-Massardier E., Mick G., Guy N., Fabre N. et al. Behavioral dependence in patients with medication overuse headache: a cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria. *Headache.* 2008;48(7):1026–1036. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00999.x.
15. Lundqvist C., Gossop M., Russell M.B., Straand J., Kristoffersen E.S. Severity of Analgesic Dependence and Medication-overuse Headache. *J Addict Med.* 2019;13(5):346–353. https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000504.
16. Radat F., Lanteri-Minet M. What is the role of dependence-related behavior in medication-overuse headache? *Headache.* 2010;50(10):1597–1611. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01755.x.
17. Sansone E., Grazzi L., Raggi A., Leonardi M., D'Amico D. Mindfulness as an add-on treatment for patients with chronic migraine and medication overuse: a preliminary analysis. *Neurol Sci.* 2020;41(Suppl. 2):469–471. https://doi.org/10.1007/s10072-020-04662-5.
18. Grazzi L., Raggi A., Guastafierro E., Passavanti M., Marcassoli A., Montisano D.A., D'Amico D. A Preliminary Analysis on the Feasibility and Short-Term Efficacy of a Phase-III RCT on Mindfulness Added to Treatment as Usual for Patients with Chronic Migraine and Medication Overuse Headache. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(21):14116. https://doi.org/10.3390/ijerph192114116.
19. Wells R.E., O'Connell N., Pierce C.R., Estave P., Penzien D.B., Loder E. et al. Effectiveness of Mindfulness Meditation vs Headache Education for Adults With Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(3):317–328. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.7090.
20. Grazzi L., Raggi A., D'Amico D., Sansone E., Leonardi M., Andrasik F. et al. A prospective pilot study of the effect on catecholamines of mindfulness training vs pharmacological prophylaxis in patients with chronic migraine and medication overuse headache. *Cephalalgia.* 2019;39(5):655–664. https://doi.org/10.1177/0333102418801584.
21. Grazzi L., Sansone E., Raggi A., D'Amico D., De Giorgio A., Leonardi M. et al. Mindfulness and pharmacological prophylaxis after withdrawal from medication overuse in patients with Chronic Migraine: an effectiveness trial with a one-year follow-up. *J Headache Pain.* 2017;18(1):15. https://doi.org/10.1186/s10194-017-0728-z.
22. Ailani J., Burch R.C., Robbins M.S.; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache.* 2021;61(7):1021–1039. https://doi.org/10.1111/head.14153.
23. Hovaguimian A., Roth J. Management of chronic migraine. *BMJ.* 2022;379:e067670. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067670.
24. Gribbin C.L., Dani K.A., Tyagi A. Chronic Migraine: An Update on Diagnosis and Management. *Neurol India.* 2021;69(Suppl.):67–75. https://doi.org/10.4103/0028-3886.315972.
25. Minen M.T., Begasse De Dhaem O., Kroon Van Diest A., Powers S., Schwedt T.J., Lipton R., Silbersweig D. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(7):741–749. https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312233.
26. Onur O.S., Ertem D.H., Karsidag C., Uluduz D., Ozge A., Sıva A., Guru M. An open/pilot trial of cognitive behavioral therapy in Turkish patients with refractory chronic migraine. *Cogn Neurodyn.* 2019;13(2):183–189. https://doi.org/10.1007/s11571-019-09519-y.
27. 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.
28. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A., Chernysh M., Osipova V., Tabeeva G. et al.; Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia.* 2012;32(5):373–381. https://doi.org/10.1177/0333102412438977.
29. Головачева В.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г., Володарская Е.А. «Внутренняя картина болезни» у пациентов с хронической мигренью: когнитивные, эмоциональные и поведенческие аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(1):28–35. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-1-28-35.
   Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Fateeva T.G., Volodarskaya E.A. Illness perception in patients with chronic migraine: cognitive, emotional and behavioral aspects. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):28–35. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-1-28-35.
30. 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.
   Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Volodarskaya E.A., Bakhtadze M.A. Clinical and psychological characteristics of migraine patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(21):78–87. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-78-87.
31. Головачева В.А., Головачева А.А., Парфенов В.А. Терапия при хронической мигрени: междисциплинарный подход. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1528–1532. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/terapevticheskiy-arkhiv/ta2021/ta2021_12_vario/terapiya-pri-khronicheskoy-migreni-mezhdistsiplinarnyy-podkhod-klinicheskoe-nablyudenie.
   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.) Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/terapevticheskiy-arkhiv/ta2021/ta2021_12_vario/terapiya-pri-khronicheskoy-migreni-mezhdistsiplinarnyy-podkhod-klinicheskoe-nablyudenie.
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.
   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.

33. 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.
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.
34. 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.
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.
35. 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.
Tabeeva G.R., Katsarava Z., Amelin A.V., Sergeev A.V., Skorobogatykh 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. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-73-84.
36. 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.
37. May A., Schulte L.H. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(8):455–464. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.93.
38. Головачева В.А., Парфенов В.А., Табеева Г.Р., Осипова В.В., Смулевич А.Б., Андрющенко А.В., Головачева А.А. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(2):4–9. https://doi.org/10.17116/jnevro2017117214-9.
Golovacheva V.A., Parfenov V.A., Tabeeva G.R., Osipova V.V., Smulevich A.B., Andryushchenko A.V., Golovacheva A.A. The optimization of management of chronic daily headache patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(2):4–9. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro2017117214-9.
39. Hedborg K., Anderberg U.M., Muhr C. Stress in migraine: personality-dependent vulnerability, life events, and gender are of significance. *Ups J Med Sci*. 2011;116(3):187–199. https://doi.org/10.3109/03009734.2011.573883.
40. Buse D.C., Silberstein S.D., Manack A.N., Papapetropoulos S., Lipton R.B. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol*. 2013;260(8):1960–1969. https://doi.org/10.1007/s00415-012-6725-x.
41. Шагбазян А.Э., Ковальчук Н.А., Табеева Г.Р. Роль образовательных программ в ведении пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):27–33. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-27-33.
Shagbazyan A.E., Kovalchuk N.A., Tabeeva G.R. Role of educational programs in management of patients with medication-overuse headache. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):27–33. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-27-3.
42. Сергеев А.В., Табеева Г.Р., Филатова Е.Г., Амелин А.В., Ахмадеева Л.Р., Лебедева Е.Р. и др. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(5):109–116. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-109-116.
Sergeev A.V., Tabeeva G.R., Filatova E.G., Amelin A.V., Akhmadeeva L.R., Lebedeva E.R. et al. Application of a new biological pathogenetic therapy of migraine in clinical practice: expert consensus of the Russian Headache Research Society. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):109–116. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-109-116.
43. Парфенов В.А. Применение антидепрессантов в неврологической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):4–9. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-4-9.
Parfenov V.A. The use of antidepressants in neurological practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):4–9. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-4-9.
44. 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.
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.
45. Knoerl R., Lavoie Smith E.M., Weisberg J. Chronic Pain and Cognitive Behavioral Therapy: An Integrative Review. *West J Nurs Res*. 2016;38(5):596–628. https://doi.org/10.1177/0193945915615869.
46. Hilton L., Hempel S., Ewing B.A., Apaydin E., Xenakis L., Newberry S. et al. Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2017;51(2):199–213. https://doi.org/10.1007/s12160-016-9844-2.
47. Merkes M. Mindfulness-based stress reduction for people with chronic diseases. *Aust J Prim Health*. 2010;16(3):200–210. https://doi.org/10.1071/py09063.

Информация об авторе:

Головачева Вероника Александровна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; xoxo.veronicka@gmail.com

Information about author:

Veronika A. Golovacheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; xoxo.veronicka@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-235

Обзорная статья / Review article

Тревожные расстройства в клинической практике: от механизмов развития к дифференцированной терапии

Е.Е. Васенина✉, https://orcid.org/0000-0002-2600-0573, hel_vas@mail.ru
О.А. Ганькина, https://orcid.org/0000-0002-8714-2698, ganya1987@mail.ru
О.С. Левин, https://orcid.org/0000-0003-3872-5923, neurolev@mail.ru
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме
Аффективные нарушения – крайне актуальная проблема современного здравоохранения. Распространенность тревожных расстройств в клинической практике значительно выросла с 2019 г., что связано с различными ситуационными причинами, и, вероятно, негативные тенденции сохранятся в ближайшие годы. Кроме того, в связи с постарением населения и значительным приростом количества пациентов с нейродегенеративными заболеваниями отмечается увеличение и т. н. вторичных аффективных нарушений. Они связаны с органическим поражением стратегически важных для реализации эмоциональных процессов зон и повреждением нейронов ключевых нейротрансмиттерных систем, что часто встречается в рамках нейродегенеративного патологического процесса. В основе развития тревоги в первую очередь лежит дефект связи «угроза – страх», когда реакция, возникающая в организме, неадекватна и неэквивалента степени опасности. На патофизиологическом уровне это можно объяснить нарушением взаимодействия между структурами лимбической системы, обеспечивающей рефлекторный ответ на угрожающий стимул по принципу «драться или убегать», и неокортексом, который отвечает за когнитивную обработку и адаптацию наших эмоциональных реакций. Можно выделить 3 ключевые теории развития тревоги: недостаточность контроля, генерализация страха и гиперсенсибилиация к опасности. Первый механизм чаще всего связан с формированием генерализованного тревожного расстройства; вторая теория наиболее полно раскрывает механизмы развития посттравматического стрессового расстройства, а гиперсенсибилизация префронтальной коры лучше всего позволяет объяснить развитие социофобии. Важным механизмом развития и хронизации различных аффективных нарушений является нейровоспаление, роль которого также будет подробно освящаться в данном обзоре. Понимание механизмов формирования расстройств тревожного спектра важно для дифференцированной медикаментозной и немедикаментозной терапии и выбора оптимальной стратегии лечения таких пациентов.

Ключевые слова: аффективные нарушения, тревога, депрессия, миндалина, префронтальная кора, нейровоспаление, буспирон

Для цитирования: Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Левин О.С. Тревожные расстройства в клинической практике: от механизмов развития к дифференцированной терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(10):89–96. https://doi.org/10.21518/ms2023-235.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anxiety disorders in clinical practice: from development mechanisms to differentiated therapy

Elena E. Vasenina✉, https://orcid.org/0000-0002-2600-0573, hel_vas@mail.ru
Olga A. Gankina, https://orcid.org/0000-0002-8714-2698, ganya1987@mail.ru
Oleg S. Levin, https://orcid.org/0000-0003-3872-5923, neurolev@mail.ru
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract
Affective disorders represent an extremely topical issue in modern healthcare. Prevalence of anxiety disorders in clinical practice increased significantly since 2019 due to various situational causes, and the trend will probably continue in the coming years. Besides, due to aging of the population and significant growth of the number of patients with neurodegenerative diseases, so called secondary affective disorders also increase. These are linked to organic lesion of the zones strategically important for emotional process implementation, and damaging of the key neurotransmitter systems neurons often seen in neurodegenerative pathological process. Development of anxiety is chiefly based on the defect of the "threat-fear" bound, with the reaction developing in the organism not equivalent to the degree of danger. On pathophysiological level this can be explained by disruption of interaction between limbic system structures that provide "fight or flight" reflex response to the threat, and the neocortex responsible for cognitive processing and adaptation of out emotional reactions. Three key theories of anxiety development can be identified: insufficiency of control, generalization of fear, and hypersensibilization to threat. The first mechanism is most often linked to development of generalized anxiety disorder, the second theory reveals most fully the mechanisms of post-traumatic

© Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Левин О.С., 2023

stress disorder development, while the hypersensibilization of prefrontal cortex best allows to explain sociophobia development. An important mechanism of development and chronification of various affective disorders is neuroinflammation, the role of which will also be highlighted in detail in this review. Understanding of the mechanisms of anxiety spectrum disorders development is important for differentiated drug and non-drug therapy and establishing the optimal strategy of treatment for such patients.

Keywords: affective disorders, anxiety, depression, amygdala, prefrontal cortex, neuroinflammation, buspirone

For citation: Vasenina E.E., Gankina O.A., Levin O.S. Anxiety disorders in clinical practice: from development mechanisms to differentiated therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):89–96. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-235.

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

ВВЕДЕНИЕ

Тревога и депрессия являются одними из самых частых жалоб пациентов на приеме у врача [1]. Так, социологический опрос 1 600 человек старше 18 лет из 53 регионов России, проведенный в марте 2022 г., показал, что 70% опрошенных испытывают постоянное неконтролируемое ощущение тревоги [2]. В целом в мире тревожными расстройствами страдает 374 млн человек, что составляет 4 802 случая на 100 000 человек, а в Китае на их долю приходится около 20% всех психиатрических диагнозов. По депрессии статистика примерно схожа: на 2020 г. депрессией страдали 221 млн человек, что составило 3152,9 человека на 100 000 населения [3]. Надо отметить, что столь высокая распространенность аффективных нарушений связана с тем, что они могут возникать первично (т. н. идиопатические тревога и депрессия, которые традиционно считаются сферой интересов психиатрии и психотерапии), но также протекать и в рамках других патологических состояний как вторичные синдромы [4]. Так, тревожные и депрессивные симптомы типичны для нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга, что связано с органическим «вовлечением» нейротрансмиттерных систем и поражением стратегически важных для реализации эмоциональных процессов зон. Часто различные аффективные нарушения можно наблюдать у пациентов с различными воспалительными заболеваниям, причем как неврологического, так и общесоматического профиля, что связано с важной ролью нейровоспаления в генезе их развития (о чем речь пойдет ниже). Ну и, естественно, необходимо понимать, что любое хроническое или острое состояние, неважно какого профиля, может давать реактивные эпизоды тревоги и депрессии в связи с *de nova* диагностированным заболеванием и его потенциальной угрозой для дальнейшей жизни человека [5].

Последние несколько лет были ознаменованы значительным приростом количества пациентов с аффективными расстройствами. Этому способствовала пандемия COVID-19, которая, по некоторым данным, привела к увеличению распространенности аффективных нарушений на 53,2 млн случаев. Негативные тенденции поддерживает и общая геополитическая обстановка в мире, которая вряд ли значительно изменится в ближайшее время [6].

Несмотря на то что тревога и депрессия представляют собой совершенно разные аффективные синдромы, они часто сосуществуют у одного и того же пациента. Подобная коморбидность связана с тяжелым течением, частыми рецидивами и высоким риском суицида, определяет плохой отклик на проводимую терапию и, как следствие, худшее качество жизни. Сочетание различных аффективных расстройств можно связать как с общностью факторов риска (и внешних, и генетических), так и с «пересечением» структур головного мозга и нейрональных сетей, участвующих в их формировании [7, 8].

НЕЙРОАНАТОМИЯ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ АФФЕКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Современные методы исследования позволили не просто определить структуры мозга, являющиеся стратегически важными для развития тревоги и депрессии, а с достаточно высокой точностью проследить все нейрональные цепочки, задействованные в патогенезе аффективных нарушений. Так, особенности формирования функциональных связей между базолатеральными отделами миндалины и префронтальной корой (ПФК) играют наиболее значимую роль в развитии тревоги. Для депрессии же ключевую роль играет взаимодействие между дорсальным ядром шва (ключевое скопление серотонинергических нейронов) и медиальной частью ПФК. Зоны ПФК, ответственные за развитие тревоги и депрессии, «пересекаются», что может быть одним из объяснений высокой коморбидности этих состояний. Еще одной структурой «пересечения» является гиппокамп: данные современной нейровизуализации подтверждают нарушение работы гиппокампа и его связей с ПФК в патогенезе различных аффективных расстройств, вплоть до структурных изменений [9].

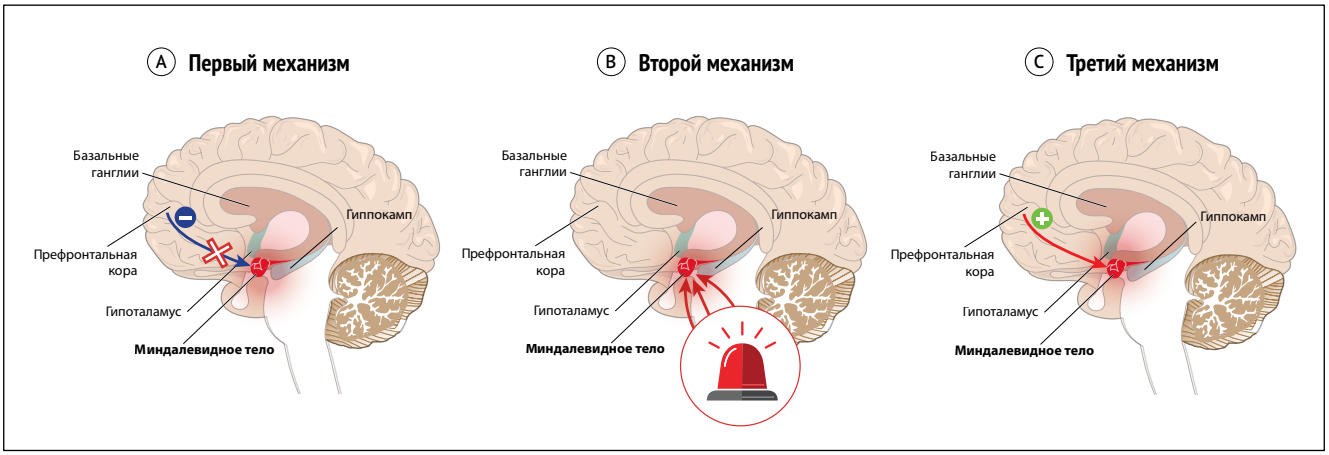
Ключевым механизмом развития тревожных расстройств является нарушение связи «угроза – страх», когда наблюдается несоответствие между угрожающим стимулом и тем физиологическим «ответом», который формируется в организме. В норме в ответ на сигнал опасности активируется миндалина (ключевой центр «страха»), которая посредством афферентов получает информацию из соответствующих ассоциативных корковых центров. Благодаря исходящим проводящим путям к центрам вегетативной нервной системы, гипоталамусу, островковой доле и другим структурам миндалина запускает базовый стрессовый ответ по принципу «драться или убегать»: активируется сердечно-сосудистая система, различные катаболические реакции, иммунная система, что обеспечивает готовность к максимально быстрому

физическому ответу, который позволит либо противостоять опасности, либо, в случае неравности угрозе, спастись бегством [10]. В большинстве случаев ответ запускается «рефлекторно», однако, естественно, требует и осознанного восприятия: действительно ли то, что запустило реакцию страха, может представлять угрозу или нет. Базовые представления об опасности закладываются с детства: по мере ознакомления со страхом у человека формируются функциональные связи между нижележащими структурами лимбической системы и неокортексом (в первую очередь ПФК), которые и обеспечивают дифференцированное восприятие степени угрозы и адекватность последующего ответа. Действительно, методами как структурной, так и функциональной нейровизуализации демонстрируется, что адекватность формирования и развития крючковидного пучка (проводящих путей между лимбическим мозгом и корой) напрямую коррелирует с риском развития аффективных расстройств в поздние годы. По сути, ПФК может подавлять рефлекторные реакции миндалины, выполняя роль тормозного контроля [11] (*рис.*). Если механизм не работает, создаются условия к «растормаживанию» миндалины. Так, например, часто при первичном знакомстве с какой-то «условно опасной» ситуацией (например, накричал начальник – чувство страха есть, а реальной физической угрозы нет) человек «выдает» стандартный стрессовый ответ с повышением АД, тахикардией и другими проявлениями симпатоадреналовой «готовности». Эта реакция возникает рефлекторно и контролируется структурами лимбической системы. В дальнейшем происходит когнитивный анализ этой ситуации посредством работы неокортекса (преимущественно ПФК), оценивается степень ее реальной физической угрозы, возможность повторения, адекватность ответа и поведения человека в этой ситуации, чтобы в дальнейшем выработать более оптимальную стратегию поведения. Впоследствии при повторении подобного эпизода ПФК будет «запускать» разработанную программу, что позволит избежать неадекватного стрессового ответа и максимально адаптировать поведение человека к сложившимся условиям. Естественно, что в случае нарушения этого механизма у человека постоянно будет отмечаться несоответствие реакций истинной реальной угрозе, что является основной предпосылкой к развитию генерализованного тревожного расстройства, социофобии, панического расстройства. Причин «поломки» когнитивной обработки может быть много. Во-первых, как уже было отмечено выше, это особенности реагирования и восприятия опасности, которые закладываются с детства. Во-вторых, предрасполагать к нарушению этих механизмов могут инсомнии и другие расстройства сна, т. к. «проработка» ситуации и ее когнитивная оценка происходит именно в ночное время. Ну и, естественно, если стрессовых факторов очень много, мозг может не успевать их проработать, что также создает «почву» для развития тревоги [12].

Кроме того, развитие тревожных расстройств может быть связано с чрезмерной реакцией на сам угрожающий стимул: когнитивный контроль со стороны неокортекса работает адекватно, однако степень реакции и восприимчивости на сам сигнал опасности оказывается настолько высокой, что все равно инициирует стрессовый ответ. Это чаще всего бывает у людей с посттравматическим стрессовым расстройством. После пережитого травмирующего эпизода ПФК «запоминает» этот момент и все, что с ним связано, как чрезвычайно опасный, чтобы при малейшем намеке на повторение постараться этого избежать. И в итоге в дальнейшем любое воспоминание, даже удаленно связанное с пережитой стрессовой ситуацией (запах, звук, какой-то зрительный образ), будет превентивно запускать физическую «готовность» и рефлекторный ответ, что также может являться основой развития тревожных расстройств [13].

Помимо дифференцированного отношения к различным стрессорам, ПФК «обучается» прогнозировать опасность. Это позволяет в ряде случаев избегать угрозы либо в условиях неизбежности заранее подготовиться к опасности. У некоторых людей создаются условия чрезмерной «готовности к опасности»: гипервозбудимость ПФК с попыткой контролировать и прогнозировать стрессовую ситуацию само по себе приводит к вторичной сенсибилизации миндалины и постоянной фоновой поддержке стрессового ответа [14].

● ***Рисунок.*** Теории развития тревожных расстройств
● ***Figure***. Theories for the Development of Anxiety Disorders



Таким образом, несмотря на различные патофизиологические механизмы, в развитии тревожных расстройств ключевую роль играет нарушение взаимодействия между префронтальной корой и лимбическими структурами как с миндалиной, ответственной за инициацию стрессового ответа, так и с гиппокампом, который «запускает» когнитивную проработку стрессовых реакций [15].

Необходимо отметить, что в развитии депрессии, как и для тревоги, важную роль играет нарушение корковой обработки эмоций. Методами функциональной МРТ было показано, что у пациентов с большим депрессивным эпизодом отмечена гипоактивация ПФК и нарушение ее связей с гиппокампом. Таким образом, отмечается общность и «пересечение» механизмов, что определяет риски высокой коморбидность этих двух аффективных расстройств [16].

Существует еще одна патофизиологическая «зона пересечения» между тревогой и депрессией – это нейровоспаление. При длительной стрессовой реакции и стойкой активации симпатической нервной системы создаются предпосылки к изменению нативного иммунного ответа. Это связано с тем, что все клетки иммунной системы имеют симпатическую иннервацию, поэтому стресс закономерно запускает выброс провоспалительных цитокинов. Подавляет инициированную воспалительную реакцию выброс кортизола, который и является классическим иммунносупрессором. Стойкое повышение концентрации кортизола при длительном и хроническом стрессе может приводить к формированию резистентности глюкокортикостероидных рецепторов. В итоге кортизол утрачивает возможность реализовывать свое действие и создаются предпосылки для постоянной провоспалительной активации. Действительно, эпигенетические изменения активности ГКС-рецепторов отмечены у пациентов с депрессией и различными вариантами тревожных расстройств, что, по всей видимости, может считаться одним из маркеров перехода хронического стресса в клинически значимые нейропсихиатрические нарушения. Последние года активно изучается роль нейровоспаления в развитии и прогрессировании аффективных расстройств [17].

АФФЕКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ

Пути воздействия периферических воспалительных факторов на головной мозг различны: среди них и пересечение иммунными клетками гематоэнцефалического барьера в зоне воспаления, и активный транспорт перенасыщенных транспортных молекул, и активизация цереброваскулярных эндотелиальных клеток, в т. ч. периваскулярных макрофагов, которые сами вырабатывают цитокины и другие медиаторы воспаления, и связывание цитокинов с периферическими афферентными нервными волокнами, например с волокнами блуждающего нерва, и др. [18].

Исследования на животных подтвердили наличие взаимосвязи между системным воспалением, формированием тревоги и депрессии и активацией микроглии в веществе головного мозга, изменение активности которой говорит о наличии нейровоспаления. При аффективных нарушениях нейровоспаление, по данным работ, определяется в области миндалины, медиальной ПФК, дорсальной поясной извилине, гиппокампе, островке и других областях мозга. Кроме того, при депрессии показатели периферического воспаления – простагландин Е2 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) также сопровождаются сигналом активации микроглии в головном мозге [19].

Однако аффективные расстройства очень гетерогенны, и только у части пациентов, по данным исследований, можно выявить нейровоспаление. При этом наличие воспалительных нарушений может дать возможность альтернативных вариантов лечения данной группы больных, а сами воспалительные биомаркеры могут использоваться как ориентир для оценки эффективности терапии [20].

ТРЕВОГА И НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ

Нейровоспаление может дискретно затрагивать наиболее важные структуры, необходимые для формирования аффективных нарушений. Так, в развитии тревоги ключевой областью является миндалина. Исследования последних лет показали, что социальное давление и стресс могут вызывать хроническое воспаление в организме, приводя к изменениям в работе миндалины и связанных с ней структурах [21]. Однако уже в 1982 г. Хенке и соавт. заявили, что изолированная стимуляция миндалины может приводить к системному воспалительному ответу с развитием язвы желудка, что говорит о взаимосвязи структур головного мозга, ответственных за аффективные реакции и соматической патологии через реакции воспаления [22]. Локальное нейровоспаление в области миндалины приводит к активизации микроглии в латеральной части миндалины, выработке провоспалительных белков: интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ФНО-α, повышению пресинаптического высвобождения глутамата. При этом использование противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10) уменьшает выраженность тревожных расстройств и зависимость от психоактивных веществ, тем самым показывая потенциальные иммуномодулирующие варианты коррекции данных нарушений [23].

Другой важной структурой для формирования тревоги является передняя поясная кора. Данная область играет важную роль в обнаружении ошибок, мониторинге конфликтов, преодолении социально неприятных эмоций и регуляции активности вегетативной нервной системы [24]. Гиперактивность передней поясной коры, наравне с повышенными воспалительными маркерами, наблюдается у лиц с неврозами и обсессивно-компульсивным расстройством, в клинической картине которых есть тревога. Иммунная терапия интерфероном альфа у пациентов с гепатитом С приводит к изменению активности передней поясной коры, а в опытах на животных в данных корковых регионах наблюдается увеличение провоспалительных факторов – интерлейкина-1α (ИЛ-1α) и ФНО-α [25].

Гиппокамп также имеет тесную связь с аффективными нарушениями, что в т. ч. объясняет жалобы на память у пациентов с проявлениями тревоги и депрессии. Так, посттравматическое стрессовое расстройство и социальная фобия, по данным работ, приводят к уменьшению объемов как миндалины, так и гиппокампа. При этом гиппокамп остается одной из немногих структур головного мозга, где возможно сохранение процессов нейрогенеза [26]. Нейровоспаление в структуре гиппокампа приводит к повышению уровня провоспалительных факторов и активации микроглии, а цитокины интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и ФНО-α, высвобождаемые микроглией, могут блокировать нейрогенез в зубчатой извилине, снижая возможности нейрорегенерации. Участие гиппокампа в хроническом стрессе доказано активацией микроглии в области гиппокампа у крыс с тревожным поведением *in vivo* с помощью (18F) DPA-714 позитронно- эмиссионной томографии (ПЭТ) и *in vitro* с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания и белкового блоттинга [27]. Данная тесная взаимосвязь отражает обязательную необходимость коррекции аффективных нарушений, в т. ч. и для улучшения мнестических функций, и на перспективу для сохранения возможности процессов нейрогенеза.

У лиц с посттравматическим стрессовым расстройством, социальным тревожным расстройством, фобией и у здоровых людей в ситуациях страха, по данным функциональной МРТ и ПЭТ, можно наблюдать нейровоспаление с активизацией микроглии островковой доли, что говорит об участии этой структуры в формировании реакции тревоги и страха [28].

ДЕПРЕССИЯ И НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ

Как при развитии тревоги, при депрессии в стратегически важных структурах также можно выявить нейровоспаление. Это подтверждается данными ПЭТ с белком-транслокатором 18 кДа. Взаимосвязи, нарушающиеся при развитии депрессии, представлены связями между передней поясной извилиной, вентральной областью покрышки, вентральным полосатым телом, ядром шва и орбитальной ПФК – все они участвуют в формировании цепи вознаграждения, которая нарушается при развитии депрессии. Латеральная часть габенулы (крючка) является центром отвращения, который в активном состоянии приносит негативные эмоции человеку, а разрушение данной области вызывает быстрый и выраженный антидепрессивный эффект [29]. По данным Сетиавана и соавт., тяжесть депрессии коррелирует с активацией микроглии в области ПФК, передней поясной коры и островка, а иммуноопосредованная депрессия после вакцинации от брюшного тифа приводит, по данным нейровизуализации, к активации микроглии в области сагиттальной передней поясной коры [30].

Нейровоспаление при депрессии снижает эффективность связей, участвующих в формировании положительных эмоций. Вентральная часть полосатого тела является центральной структурой в системе вознаграждения, однако высокий уровень воспаления, по данным функциональной МРТ, нарушает кортикальные стриарные схемы вознаграждения. По данным работ, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с депрессией коррелирует со снижением активности связи между полосатым телом и вентромедиальной ПФК, а также дорсальной частью полосатого тела с дополнительной двигательной зоной, что приводит к развитию у пациентов с депрессией таких клинических проявлений, как брадикинезии и психомоторная заторможенность, а степень выраженности воспаления напрямую коррелирует с тяжестью нарушений межнейрональных связей [31].

Искусственно сформированные высокие уровни воспаления не только вызывают депрессивное настроение, но также изменяют реакции человека на вознаграждение и наказание. Добровольцы, вакцинированные против брюшного тифа, воспринимают окружающие события в более негативном плане, давая отрицательную оценку всему происходящему, потенциальную награду расценивая как менее привлекательную, а наказание еще более неприятным, что сочетается с нарушением активности связей вентрального стриатума и островка [32].

Ядро дорсального шва является центральной структурой в прогрессировании депрессии и тревоги, а также приводит к развитию симптомов ангедонии. Стимуляция данной области воспалительными факторами, такими как ИЛ-1β, липополисахариды, ФНО-α, приводит к активации микроглии в ядре дорсального шва с развитием тяжелой депрессии [33].

Латеральная часть габенулы (крючка), получая информацию в основном от базальных ганглиев и лимбического отдела переднего мозга, взаимодействует преимущественно с ростромедиальным ядром покрышки и моноаминергическими ядрами среднего мозга, что объясняет связь между латеральной областью габенулы и различными психическими расстройствами, особенно депрессией. В условиях хронического непредсказуемого стресса в латеральной части габенулы увеличивается число активированных иммунных клеток ядерного фактора-κB (NF-kB), а инъекция ФНО-α в латеральную часть крючка приводит к депрессивно-подобному поведению у крыс, которое уменьшается на фоне приема противовоспалительных препаратов, например, таких, как аспирин, или ингибиторов NF-kB. При этом разрушение латеральной части габенулы уменьшает воспалительные реакции и замедляет дегенерацию гиппокампа, что показывает тесные взаимосвязи аффективных и когнитивных нарушений между собой [34].

У части лиц изначально имеется иммунологическая предрасположенность к развитию депрессии. Так, при наличии в крови повышенного уровня IL-6, по данным функциональной МРТ, изначально наблюдается снижение функциональных связей между сагиттальной передней поясной корой, миндалиной и медиальной ПФК, а в поствакцинальный период после инъекции от брюшного тифа у данных людей развиваются симптомы депрессии, что требует учитывать риск развития аффективных нарушений среди населения в период активной иммунизации [33].

ЛЕЧЕНИЕ ТРЕВОГИ БЕНЗОДИАЗЕПИНАМИ И РИСКИ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ

Лекарственная терапия, проводимая при аффективных нарушениях, направлена на модуляцию связей между стратегически важными структурами головного мозга. Для усиления связи главным образом со стороны ПФК и усиления когнитивной обработки эмоций как при депрессии, так и при тревоге используются антидепрессанты, а вот для уменьшения гиперактивности миндалины препаратом выбора считаются анксиолитики. Традиционно анксиолитики ассоциируются с бензодиазепинами [35]. Однако, наряду с высоким противотревожным эффектом данной группы препаратов, существует ряд ограничений по их широкому применению. Связано это с частым развитием побочных эффектов, основными из которых являются: возникновение синдрома отмены и синдрома «отдачи» при отмене лечения, частое возникновение лекарственной зависимости, появление толерантности к фармакологическим эффектам, что приводит к снижению эффективности при длительном применении препарата, а также отрицательное влияние на память, внимание и координацию движений, что особенно актуально у пожилых людей и может приводить к повышенному риску бытового травматизма. На данный момент разрешенный курс применения бензодиазепинов ограничен четырьмя неделями. Несмотря на это, долгосрочное использование бензодиазепинов до сих пор встречается в практике. Связано это не только с привыканием, но и с тем, что для коррекции тревожных расстройств пациенту бывает необходим более длительный, чем четыре недели, прием препаратов, что говорит о целесообразности использования препаратов с более безопасным профилем и низким риском развития побочного действия [36].

ЛЕЧЕНИЕ ТРЕВОГИ И БУСПИРОН

Одним из препаратов, который можно принимать длительное время и при этом купировать симптомы тревоги, является буспирон. Буспирон – это анксиолитик, который был впервые синтезирован в 1968 г. и запатентован в 1975 г. Первоначально препарат разрабатывался как антипсихотик, но, не дав результата по купированию психоза, продемонстрировал выраженный противотревожный эффект. В настоящее время буспирон в клинической практике рекомендован для лечения генерализованного тревожного расстройства, лечения тревожных расстройств, а также облегчения симптомов тревоги. Буспирон относится к классу азапиронов, при этом, имея сильное сродство к серотониновым рецепторам 5HT1a, действует как частичный агонист. Препарат имеет слабое сродство к серотониновым 5HT2-рецепторам, а также действует как модулятор на дофаминовые D2-, D3-, D4-ауторецепторы, что открывает определенные грани возможности его использования у пациентов с нейродегенеративной патологией. Клинический эффект от приема препарата с уменьшением тревоги наступает отсрочено, в течение 2–4 нед. от начала приема, и, вероятно, объясняется постепенной адаптацией рецепторов 5HT1a в миндалине и других частях мозга, отвечающих за тревогу и страх. Метаболизм буспирона происходит главным образом через окисление цитохромом P450 (CYP3A4), что требуется учесть при совместном использование его с другими препаратами, разрушающимися сходным образом [37].

При лечении тревоги буспирон является более безопасной альтернативой бензодиазепинам. Буспирон не взаимодействует с ГАМК, тем самым позволяет избежать развития синдрома отмены и риска физической зависимости от приема, а также позволяет безопасно назначать его пациентам на длительное время [38].

ДЕПРЕССИЯ И БУСПИРОН

Буспирон оказывает свое действие через нейромедиатор серотонин, поэтому так же, как и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), может использоваться для лечения депрессии. В отдельных работах была отмечена хорошая эффективность комбинации буспирона и мелатонина для лечения большого депрессивного расстройства, при этом был выявлен даже протективный эффект препаратов на нейрогенез. На практике же буспирон в терапии депрессии чаще всего назначается вторым этапом, в тех случаях, когда СИОЗС не дают желаемого результата, плохо переносятся или требуется коррекция побочных сексуальных реакций.

Однако есть отдельные публикации, в которых эффект от приема буспирона приравнивается к эффекту от приема СИОЗС. Так, оценка эффективности флуоксетина и буспирона на модели социальной изоляции у людей и животных завершилась одинаковым уменьшением поведенческих гневоподобных эмоций и агрессии в обеих группах, при этом буспирон не провоцировал, по сравнению с флуоксетином, развитие суицидальных мыслей. На фоне приема буспирона наблюдалось более медленное уменьшение размеров миндалины, более низкий уровень кортизола в крови и нормализация артериального давления, что говорит о потенциально нейропротективном действии буспирона и даже об отдельных преимуществах его приема по сравнению с флуоксетином [37].

ДРУГИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ БУСПИРОНА В ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Нейропротективный эффект от приема буспирона при коррекции аффективных нарушений, возможно, объясняется его противовоспалительным действием, хотя до конца механизмы такого взаимодействия не ясны. Так, в отдельных работах указывают, что буспирон обладает системным и церебральным противовоспалительным действием. Системное противовоспалительное действие доказано на клинических моделях колита, где эффект буспирона на воспаление слизистой кишки был сопоставим с действием дексаметазона, в крови отмечалось снижение уровня кортикостерона, провоспалительных показателей, таких как ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и др., а уменьшение

нейровоспаления подтверждалось снижением активации микроглии с уменьшением популяции NF-kB-активированных иммунных клеток в гиппокампе. Это позволило пациентам с колитом наравне с коррекцией аффективных нарушений одновременно проводить патогенетическую противовоспалительную терапию [38].

Высокая эффективность буспирона как нейропротектора была также показана на фоне приема метотрексата. Метотрексат – препарат, у которого развитие нейротоксичности является основным ограничением для его дальнейшего использования. Прием метотрексата приводит к стимуляции выработки провоспалительных цитокинов, активации окислительного стресса и повреждению нейронов гиппокампа. В исследовании введение метотрексата на фоне приема буспирона приводило к уменьшению окислительного повреждения, снижению экспрессии Kelch-подобного ECH-ассоциированного белка-1, повышению экспрессии гиппокампального Nrf2, гемоксигеназы-1 и рецептора, активируемого пролифератором пероксисом. Буспирон в данном исследовании ослаблял воспаление, снижая уровни NO_2, ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, с подавлением экспрессии NF-κB и нейрональной синтазы оксида азота. Кроме того, буспирон противодействовал апоптозу гиппокампа путем подавления белков NLRP3, ASC и расщепленной каспазы-1 [39].

Противовоспалительное действие буспирона можно рассматривать как один из механизмов, модулирующих течение болезни, что особенно актуально для нейродегенеративных заболеваний. Так, при болезни Паркинсона (БП) нейровоспаление вносит большой вклад в течение заболевания и напрямую связано с прогрессированием и тяжестью симптомов. Как показано в работе, включавшей инъекцию воспалительного миметика в мозг грызунов, нейровоспаление изолированно уже само по себе вызывает гибель дофаминергических нейронов, кроме того, сам дофамин модулирует некоторые иммунные реакции. Так, дофаминовый рецептор D3 может способствовать нейровоспалению, а передача сигналов с рецептора D3 способствует прогрессированию заболевания, увеличивая патогенный ответ CD4+-Т-клеток, связанный с БП. Буспирон же имеет модулирующее действие на D3-дофаминовые рецепторы, поэтому потенциально может оказывать нейропротекторный эффект на течение заболевания, что доказано на животных моделях. В исследованиях на мышах с искусственно созданной картиной БП с помощью инъекции ротенона использование буспирона в высоких дозах предотвращало дефицит моторной и исследовательской функции, защищало дофаминергические нейроны от дегенерации и уменьшало экспрессию медиаторов воспаления, одновременно повышая экспрессию нейротрофических факторов и защитных нейропептидов в некоторых областях ЦНС [39, 40]. Кроме того, в исследованиях на крысах буспирон восстанавливал уровни митохондриального маркера OPA1 и антиоксидантного фермента SOD1, а также предотвращал нарушения работы двух нейропротекторных и иммуномодулирующих пептидов PACAP и VIP по всему мозгу. При этом в отдельных исследовательских работах было показано, что наравне с подавлением провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6 применение буспирона сопровождалось глобальной активацией противовоспалительного маркера Arg1, а также повышением экспрессии фактора роста нервов в уязвимых областях ЦНС, в т. ч. в области гиппокампа и миндалины, что говорит о стимуляции нейропластичности, выживании клеток и, возможно, даже росте аксонов на фоне использования препарата. Вероятно, схожие процессы происходят и в головном мозге человека, для подтверждения которых требуется проведение дополнительных исследований [40]. Сейчас можно сказать, что нейропротекторный эффект буспирона может стать дополнительным бонусом при применении его у пациентов с различными аффективными нарушениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность аффективных нарушений значительно выросла в последние годы, что повышает актуальность проблемы их коррекции. В части случаев нейровоспаление играет существенную роль в развитии и прогрессировании как тревоги, так и депрессии. Учет механизма развития аффективных нарушений, иммунологического статуса пациента важен для дифференцированной терапии аффективных расстройств и достижения наилучшего эффекта от лечения.

Поступила / Received 23.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2023
Принята в печать / Accepted 12.06.2023

Список литературы / References

1. Abdoli N., Salari N., Darvishi N., Jafarpour S., Solaymani M., Mohammadi M., Shohaimi S. The global prevalence of major depressive disorder (MDD) among the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;132:1067–1073. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.041.
2. Глущенко Я.Ю., Славгородская М.С., Дмитриев М.Н. Аффективные расстройства, впервые возникшие в постковидный период: анализ клинических случаев. *Главный врач Юга России*. 2023;(1):33–37. Режим доступа: http://akvarel2002.ru/assets/files/GV_1%20(87)%202023-prev.pdf. Glushchenko Ya.Yu., Slavgorodskaya M.S., Dmitriev M.N. New-onset mood disorders in the post-covid period: a case reports study. *Glavnyy Vrach Yuga Rossii*. 2023;(1):33–37. (In Russ.) Available at: http://akvarel2002.ru/assets/files/GV_1%20(87)%202023-prev.pdf.
3. Cheng X., Wang Q., Wang R., Wang Y., Chen X., Mi G. et al. Prevalence of depressive disorders and associated demographic characteristics in Shandong: An epidemiological investigation. *J Affect Disord*. 2022;311:198–204. https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.05.084.
4. Andreescu C., Lee S. Anxiety Disorders in the Elderly. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:561–576. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_28.
5. Premraj L., Kannapadi N.V., Briggs J., Seal S.M., Battaglini D., Fanning J. et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2022;434:120162. https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162.
6. Lyra E., Silva N.M., Barros-Aragão F.G.Q., De Felice F.G., Ferreira S.T. Inflammation at the crossroads of COVID-19, cognitive deficits and depression. *Neuropharmacology*. 2022;209:109023. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109023.
7. Onaemo V.N., Fawehinmi T.O., D'Arcy C. Comorbid Cannabis Use Disorder with Major Depression and Generalized Anxiety Disorder: A Systematic Review with Meta-analysis of Nationally Representative Epidemiological Surveys. *J Affect Disord*. 2021;281:467–475. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.043.
8. Zehravi M., Maqbool M., Ara I. Depression and anxiety in women with polycystic ovarian syndrome: a literature survey. *Int J Adolesc Med Health*. 2021;33(6):367–373. https://doi.org/10.1515/ijamh-2021-0092.

9. Pizzagalli D.A., Roberts A.C. Prefrontal cortex and depression. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(1):225–246. https://doi.org/10.1038/s41386-021-01101-7.
10. Meisner O.C., Nair A., Chang S.W.C. Amygdala connectivity and implications for social cognition and disorders. *Handb Clin Neurol*. 2022;187:381–403. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823493-8.00017-1.
11. Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Левин О.С. Стресс, астения и когнитивные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):23–29. https://doi.org/10.17116/jnevro202212205123.
Vasenina E.E., Gankina O.A., Levin O.S. Stress, asthenia and cognitive disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(5):23–29. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202212205123.
12. Васенина Е.Е., Верюгина Н.И., Левин О.С. Постинфекционная астения и COVID-19. *Терапия*.2021;(9):125–136. https://doi.org/10.18565/therapy.2021.9.125-136.
Vasenina E.E., Veryugina N.I., Levin O.S. Postinfectious asthenia and COVID-19. *Therapy*.2021;(9):125–136. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/therapy.2021.9.125-136.
13. Belleau E.L., Treadway M.T., Pizzagalli D.A. The Impact of Stress and Major Depressive Disorder on Hippocampal and Medial Prefrontal Cortex Morphology. *Biol Psychiatry*. 2019;85(6):443–453. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.031.
14. Morel C., Montgomery S.E., Li L., Durand-de Cuttoli R., Teichman E.M., Juarez B. et al. Midbrain projection to the basolateral amygdala encodes anxiety-like but not depression-like behaviors. *Nat Commun*. 2022;13(1):1532. https://doi.org/10.1038/s41467-022-29155-1.
15. Rogers J., Renoir T., Hannan A.J. Gene-environment interactions informing therapeutic approaches to cognitive and affective disorders. *Neuropharmacology*. 2019;145:37–48. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.038.
16. Howard D.M., Adams M.J., Clarke T.K., Hafferty J.D., Gibson J., Shirali M. et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 2019;22(3):343–352. https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7.
17. Meyer J.H., Cervenka S., Kim M.J., Kreisl W.C., Henter I.D., Innis R.B. Neuroinflammation in psychiatric disorders: PET imaging and promising new targets. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(12):1064–1074. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30255-8.
18. Troubat R., Barone P., Leman S., Desmidt T., Cressant A., Atanasova B. et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):151–171. https://doi.org/10.1111/ejn.14720.
19. Li W., Ali T., He K., Liu Z., Shah F.A., Ren Q. et al. Ibrutinib alleviates LPS-induced neuroinflammation and synaptic defects in a mouse model of depression. *Brain Behav Immun*. 2021;92:10–24. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.008.
20. Shi Y., Wei B., Li L., Wang B., Sun M. Th17 cells and inflammation in neurological disorders: Possible mechanisms of action. *Front Immunol*. 2022;13:932152. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.932152.
21. Lama A., Pirozzi C., Severi I., Morgese M.G., Senzacqua M., Annunziata C. et al. Palmitoylethanolamide dampens neuroinflammation and anxiety-like behavior in obese mice. *Brain Behav Immun*. 2022;102:110–123. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.02.008.
22. Zheng Z.H., Tu J.L., Li X.H., Hua Q., Liu W.Z., Liu Y. et al. Neuroinflammation induces anxiety- and depressive-like behavior by modulating neuronal plasticity in the basolateral amygdala. *Brain Behav Immun*. 2021;91:505–518. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.007.
23. Zhuang X., Zhan B., Jia Y., Li C., Wu N., Zhao M. et al. IL-33 in the basolateral amygdala integrates neuroinflammation into anxiogenic circuits via modulating BDNF expression. *Brain Behav Immun*. 2022;102:98–109. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.02.019.
24. Li Q.Y., Chen S.X., Liu J.Y., Yao P.W., Duan Y.W., Li Y.Y., Zang Y. Neuroinflammation in the anterior cingulate cortex: the potential supraspinal mechanism underlying the mirror-image pain following motor fiber injury. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):162. https://doi.org/10.1186/s12974-022-02525-8.
25. He Y., Wang Y., Yu H., Tian Y., Chen X., Chen C. et al. Protective effect of Nr4a2 (Nurr1) against LPS-induced depressive-like behaviors via regulating activity of microglia and CamkII neurons in anterior cingulate cortex. *Pharmacol Res*. 2023;191:106717. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106717.
26. McEwen B.S., Akil H. Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. *J Neurosci*. 2020;40(1):12–21. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0733-19.2019.
27. Amanollahi M., Jameie M., Heidari A., Rezaei N. The Dialogue Between Neuroinflammation and Adult Neurogenesis: Mechanisms Involved and Alterations in Neurological Diseases. *Mol Neurobiol*. 2023;60(2):923–959. https://doi.org/10.1007/s12035-022-03102-z.
28. Xu R., Zhang Y.W., Gu Q., Yuan T.J., Fan B.Q., Xia J.M. et al. Alteration of neural activity and neuroinflammatory factors in the insular cortex of mice with corneal neuropathic pain. *Genes Brain Behav*. 2023;22(2):e12842. https://doi.org/10.1111/gbb.12842.
29. Duman R.S., Sanacora G., Krystal J.H. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*. 2019;102(1):75–90. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013.
30. Wang H., He Y., Sun Z., Ren S., Liu M., Wang G., Yang J. Microglia in depression: an overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):132. https://doi.org/10.1186/s12974-022-02492-0.
31. Zhang F.F., Peng W., Sweeney J.A., Jia Z.Y., Gong Q.Y. Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. *CNS Neurosci Ther*. 2018;24(11):994–1003. https://doi.org/10.1111/cns.12835.
32. Heshmati M., Christoffel D.J., LeClair K., Cathomas F., Golden S.A., Aleyasin H. et al. Depression and Social Defeat Stress Are Associated with Inhibitory Synaptic Changes in the Nucleus Accumbens. *J Neurosci*. 2020;40(32):6228–6233. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2568-19.2020.
33. Coccurello R. Anhedonia in depression symptomatology: Appetite dysregulation and defective brain reward processing. *Behav Brain Res*. 2019;372:112041. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112041.
34. Brakel K., Hook M.A. SCI and depression: Does inflammation commandeer the brain? *Exp Neurol*. 2019;320:112977. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.112977.
35. Balon R., Starcevic V. Role of Benzodiazepines in Anxiety Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:367–388. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_20.
36. Chapoutot M., Peter-Derex L., Bastuji H., Leslie W., Schoendorff B., Heinzer R. et al. Cognitive Behavioral Therapy and Acceptance and Commitment Therapy for the Discontinuation of Long-Term Benzodiazepine Use in Insomnia and Anxiety Disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10222. https://doi.org/10.3390/ijerph181910222.
37. Garakani A., Murrough J.W., Freire R.C., Thom R.P., Larkin K., Buono F.D. Iosifescu D.V. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry*. 2020;11:595584. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.595584.
38. Kim J.K., Han S.K., Joo M.K., Kim D.H. Buspirone alleviates anxiety, depression, and colitis; and modulates gut microbiota in mice. *Sci Rep*. 2021;11(1):6094. https://doi.org/10.1038/s41598-021-85681-w.
39. Thomas Broome S., Fisher T., Faiz A., Keay K.A., Musumeci G., Al-Badri G., Castorina A. Assessing the Anti-Inflammatory Activity of the Anxiolytic Drug Buspirone Using CRISPR-Cas9 Gene Editing in LPS-Stimulated BV-2 Microglial Cells. *Cells*. 2021;10(6):1312. https://doi.org/10.3390/cells10061312.
40. Thomas Broome S., Castorina A. The Anxiolytic Drug Buspirone Prevents Rotenone-Induced Toxicity in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1845. https://doi.org/10.3390/ijms23031845.

Информация об авторах:

Васенина Елена Евгеньевна, д.м.н., доцент, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; hel_vas@mail.ru

Ганькина Ольга Александровна, к.м.н., ассистент, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ganya1987@mail.ru

Левин Олег Семенович, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; neurolev@mail.ru

Information about the authors:

Elena E. Vasenina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; hel_vas@mail.ru

Olga A. Gankina, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ganya1987@mail.ru

Oleg S. Levin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; neurolev@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-226

Обзорная статья / Review article

Бессонница и тревога у пожилых

Н.В. Пизова[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-7465-0677, pizova@yandex.ru

А.В. Пизов[2], https://orcid.org/0000-0002-0522-675X, avpizov@yandex.ru

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

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

Резюме

В настоящее время среди населения в целом наблюдается рост людей пожилого возраста. Психическое здоровье является важнейшим показателем состояния здоровья пожилых людей. Тревога в позднем возрасте является широко распространенным психическим заболеванием. В пожилом возрасте часто встречаются различные заболевания и симптомы. У пожилых людей тревожные расстройства связаны с повышенным риском сопутствующей патологии. Хотя бессонница не является нормальной частью процесса старения, ее распространенность увеличивается с возрастом. Многие пожилые люди испытывают неудовлетворенность количеством и качеством сна даже при наличии достаточной возможности выспаться. Старение связано с рядом изменений в параметрах непрерывности сна и архитектуры. Существует несколько демографических, психосоциальных, биологических и поведенческих факторов, которые могут способствовать бессоннице в позднем возрасте. Пожилые люди подвергаются более высокому риску соматических и психиатрических последствий бессонницы. Пациенты с длительной бессонницей обычно испытывают тревогу и депрессию. Отмечено наличие сложной двунаправленной связи между бессонницей и тревогой у пожилых людей. Нарушения сна входят в структуру тревожных расстройств. Поэтому медицинские работники должны получить исчерпывающую информацию о состоянии здоровья и сна у пожилых людей, чтобы правильно диагностировать бессонницу, тревогу и определить потенциальные корреляты этих расстройств. Наиболее важным аспектом в их оценке является подробный сбор анамнеза и тщательное физическое обследование. При наличии бессонницы и тревоги в пожилом возрасте терапия должна включать немедикаментозное и медикаментозное лечение с учетом возможных побочных эффектов.

Ключевые слова: пожилой возраст, тревога, бессонница, коморбидность, терапевтические подходы, γ-аминомасляная кислота

Для цитирования: Пизова Н.В., Пизов А.В. Бессонница и тревога у пожилых. *Медицинский совет*. 2023;17(10):98–104. https://doi.org/10.21518/ms2023-226.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Insomnia and anxiety in older adults

Nataliia V. Pizova[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-7465-0677, pizova@yandex.ru

Aleksandr V. Pizov[2], https://orcid.org/0000-0002-0522-675X, avpizov@yandex.ru

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

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

Abstract

A share of older persons among the general population has been increasing. Mental health is the most important determinant of health status of older people. Anxiety in later life is the most common mental disease. Various diseases and symptoms often occur at the advanced age. In older adults, anxiety disorders are associated with an increased risk of comorbidities. Although insomnia is not a normal part of the ageing process, its prevalence increases with age. Many older people experience dissatisfaction with the quantity and quality of sleep, even if they get enough sleep. Ageing is associated with some changes in parameters of sleep architecture and continuity. There are several demographic, psychosocial, biological, and behavioural factors that may contribute to insomnia later in life. Older people are subject to greater risk for the physical and mental consequences of insomnia. Patients with long-term insomnia usually experience anxiety and depression. Evidence suggests that there is a complex bidirectional relationship between insomnia and anxiety in the elderly. Sleep disturbances are part of the anxiety disorder pattern. Therefore, healthcare workers must obtain comprehensive information about the health and sleep status of older people to correctly diagnose insomnia, anxiety, and identify potential correlates of these disorders. Taking a careful and complete medical history and performing a thorough physical examination is the most important aspect of their evaluation. If insomnia and anxiety are diagnosed in later life, therapy should include non-drug and drug treatments, taking into account possible side effects.

Keywords: old age, anxiety, insomnia, comorbidity, therapeutic approaches, γ-aminobutyric acid

For citation: Pizova N.V., Pizov A.V. Insomnia and anxiety in older adults. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):98–104. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-226.

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

© Пизова Н.В., Пизов А.В., 2023

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в популяции в целом увеличивается доля людей пожилого возраста. Всемирная организация здравоохранения отметила, что с 2015 по 2050 г. во всем мире количество людей старше 60 лет возрастет почти в два раза (с 12 до 22%)[1]. Психическое здоровье является важнейшим показателем состояния здоровья пожилых людей, что имеет решающее значение для реализации концепции активного долголетия и хорошего качества жизни данной возрастной группы [1]. Согласно отчету ВОЗ, более 20% пожилых людей страдают различными психическими расстройствами [2], наиболее распространенными из которых являются депрессия, тревожные расстройства и стресс [3, 4]. Нарушения сна также являются важными предикторами впервые возникшей депрессии и тревоги в общей популяции [5, 6]. Тревога может быть особенно актуальной для пожилых людей, поскольку часто сочетается с бессонницей [7]. Бессонница также является все более распространенным состоянием, о котором сообщают до 50% пожилых людей, определяемых как лица старше 55 лет[2] [8].

ПОЖИЛОЙ ВОЗРАСТ И ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Тревога в пожилом возрасте является широко распространенным психическим заболеванием [9, 10]. В разных культурах и регионах распространенность тревоги среди пожилых людей колеблется от 14,2 до 39,4% [11–13]. Разница в результатах может быть связана с культурно-социальными факторами, экономическими характеристиками, методами исследования. В различных регионах Европы и Африки распространенность тревоги среди пожилых людей составила 14,1–20,8% [11, 14]. Так, среди 301 пожилого человека со средним возрастом 69,9 года в Иране распространенность тревоги составила 35,5%, причем 7,9% из них имели тяжелый и очень тяжелый уровень тревоги [15]. Распространенность тревоги у пожилых людей Непала составила 18,1% [16], среди взрослых жителей Ганы – 53,3% [17]. В Ирландии среди 6 201 взрослого в возрасте ⩾ 50 лет распространенность генерализованного тревожного расстройства составила 9,1% (n = 566), в течение 6 лет наблюдения оно развилось у 2,8% (n = 148) людей [18]. По данным другого ирландского исследования, среди 4 175 человек в возрасте ⩾50 распространенность тревоги составила 24,2% [19].

К сожалению, выявление тревожных расстройств у пожилых людей затруднено из-за ряда факторов, которые отличают его от оценки в более молодых когортах [10, 20–22]. Более высокий уровень медицинской коморбидности и прием нескольких лекарственных средств часто усложняют диагностику и оценку тревоги у пожилых людей [10, 20, 23, 24].

У пожилых людей тревожные расстройства связаны с повышенным риском сопутствующей патологии, с депрессией, когнитивными нарушениями, низким качеством жизни, отсроченным выздоровлением от болезней, тяжелой инвалидностью и повышенной смертностью [10, 25, 26]. В недавно опубликованном китайском исследовании 753 пожилых пациентов ⩾ 65 лет (средний возраст 72,8 года) статистически значимыми коррелятами симптомов тревоги были женский пол, тяжелая экономическая ситуация, семейные проблемы, наличие артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка, а также болезни Паркинсона [27].

ПРОБЛЕМА БЕССОННИЦЫ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Сон привлекает все большее внимание в контексте гериатрических исследований, основанных на растущем количестве доказательств, которые связывают плохой сон со многими неблагоприятными последствиями для здоровья. Бессонница распространена среди населения в целом, особенно среди пожилых, однако она часто недооценивается, недостаточно диагностируется и недостаточно лечится [28–31]. Одной из серьезных проблем пожилых людей, обратившихся за первичной медицинской помощью, является нарушение цикла «сон – бодрствование». Например, в недавно опубликованном опросе населения в провинции Хэбэй, Китай, 21,9% жителей в возрасте 60 лет и старше страдали от симптомов бессонницы [32]. В другом исследовании в Шанхае в выборке из 90 пожилых людей распространенность бессонницы составила 53,9% [33]. В Германии в выборке из 330 пожилых пациентов распространенность бессонницы составила 23% [34]. В Индии клиническая бессонница была зарегистрирована у 11,8%, тогда как 30,4% имели субклиническую бессонницу [35]. В Италии среди 748 пациентов (средний возраст 65,12 ± 9,45 года) распространенность бессонницы составила 55,3% [36].

Диагноз бессонницы в соответствии с Международной классификацией нарушений сна включает трудности с инициацией сна, с поддержанием сна и последующее нарушение функционирования в дневное время [37]. Трудности поддержания сна наиболее распространены среди людей с бессонницей (от 50 до 70%), за которыми следуют трудности с инициацией сна (от 35 до 60%) и невосстанавливающий сон (от 20 до 25%) [38]. В эпидемиологическом исследовании с выборкой более 9 тыс. лиц в возрасте старше 65 лет у 42% наблюдались трудности с засыпанием и поддержанием сна [39].

Наряду со многими физиологическими изменениями при нормальном старении, режим сна меняется с возрастом, независимо от других факторов, таких как сопутствующие заболевания и лекарства. Сон у пожилых людей характеризуется уменьшением времени глубокого сна, увеличением длительности неглубокого сна, более частыми пробуждениями, меньшей длительностью сна с быстрыми движениями глаз (REM) и меньшим общим временем сна. Кроме того, пожилые пациенты чаще пробуждаются в результате действия различных внешних раздражителей, таких как шум или воздействие света. В результате сон становится все более

[1] World Health Organization. Blindness and vision impairment. 2022. Available at: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health.
[2] World Health Organization. Health statistics and information systems [Internet]. [cited 2020 May 25]. Available at: https://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en.

фрагментированным, а эффективность его снижается. Циркадный цикл «сон – бодрствование» также часто изменяется с возрастом, что приводит к тенденции засыпать и просыпаться раньше обычного. Эти изменения происходят почти у всех пожилых людей, независимо от наличия каких-либо заболеваний [40]. S. Campbell et al. провели лабораторное исследование с участием 50 здоровых взрослых в возрасте от 19 до 81 года, чтобы оценить структуру сна в течение 24 ч среди людей молодого, среднего и пожилого возраста. По сравнению с молодыми (10,5 ч) люди среднего возраста (9,1 ч) и пожилые (8,1 ч) имели значительно более короткую среднюю продолжительность ночного сна [41]. Данные 160 здоровых взрослых (без жалоб на нарушения сна) в возрасте от 20 до 90 лет из базы данных SIESTA показали, что общее время сна уменьшается примерно на 8 мин за десятилетие у мужчин и на 10 мин за десятилетие у женщин [42]. Показано, что эффективность сна значительно снижается с возрастом [43]. J. Floyd et al. сообщили о линейном снижении доли сна с быстрым движением глаз (REM) с небольшой частотой 0,6% за десятилетие в возрасте от 19 до 75 лет, затем было обнаружено небольшое увеличение доли сна REM-фазы сна между 75 и 85 годами [44]. Результаты эпидемиологических исследований показывают, что дневной сон более распространен у пожилых людей, чем у молодых [45–47]. Несколько исследований показали, что пожилые люди днем спят чаще, чем люди молодого и среднего возраста [46, 48].

Среди нарушений сна инсомния имеет наибольшую распространенность [49]. Основными критериями инсомний являются [50]: нарушения засыпания и неудовлетворенность качеством сна; нарушения процесса засыпания не менее трех раз в неделю в течение 1 мес.; психологическое состояние страха и/или озабоченности самими нарушениями сна и его последствиями; субъективное плохое самочувствие и нарушение профессиональных и социальных функций в результате нарушений сна. Факторы риска развития инсомнии включают в первую очередь пожилой возраст, различные коморбидные заболевания (соматические, неврологические, психиатрические), работу со сменным/суточным графиком, низкий социально-экономический статус и одиночество, особенно у женщин [51–53]. Кроме того, у женщин чаще развиваются общие проблемы с психическим здоровьем, включая депрессию и тревогу, что может привести к повышенному риску развития бессонницы у женщин [53].

Этиология бессонницы является многофакторной и включает в себя различные социальные, психические и физические факторы [54]. В литературе показан широкий спектр заболеваний, связанных с бессонницей: онкологические заболевания, болезни сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, артрит, хроническая боль и проблемы с желудочно-кишечным трактом [55–57]. Недавнее мультицентровое эпидемиологическое исследование среди 791 лиц пожилого возраста показало, что двухнедельная распространенность бессонницы составила 28,9%. Значимыми коррелятами бессонницы были: женский пол, семейные проблемы, артериальная гипертензия, болезни сердца, артрит и депрессивные состояния [58].

Многие социальные изменения и изменения образа жизни с возрастом способствуют возникновению проблем со сном у пожилых людей. Пожилые люди, вышедшие на пенсию, имеют возможности для более гибкого графика сна (который может быть нерегулярным), имеют больше возможностей вздремнуть в течение дня, часто начинают вести малоподвижный образ жизни и меньше участвуют в социальной жизни, чем раньше [59, 60]. Эти факторы влияют как на гомеостаз сна, так и на циркадную регуляцию, тем самым способствуя нарушениям сна. Кроме того, потеря близких может вызвать эмоциональный стресс и одиночество, которые, как известно, способствуют нарушению сна [61].

Примерно 67% пожилых людей имеют множественные сопутствующие заболевания [62]. Около 90% взрослых в возрасте 65 лет и старше принимают отпускаемые по рецепту лекарства для лечения хронических заболеваний. Более трети из них регулярно принимают более пяти лекарственных препаратов [63, 64]. Дискомфорт и эмоциональный стресс от заболеваний способствуют увеличению числа ночных пробуждений и чрезмерной дневной сонливости у пожилых людей [61]. Следует отметить, что соматические заболевания не только вызывают нарушения сна у пожилых людей, но и нарушения сна также могут оказывать негативное влияние на течение соматических заболеваний. Данные также показывают, что многочисленные лекарства, которые принимают пожилые люди, могут привести к чрезмерной дневной сонливости, усугубить первичные нарушения сна и способствовать развитию и поддержанию бессонницы [61, 65].

КОМОРБИДНОСТЬ БЕССОННИЦЫ И ТРЕВОГИ

Исследования показали, что от 40 до 50% пациентов, имеющих проблемы со сном, испытывают психические расстройства [66]. Пациенты с длительной бессонницей обычно испытывают тревогу и депрессию [67]. С другой стороны, примерно 75% пациентов с тревогой страдают от бессонницы или беспокойного сна [68]. Популяционное исследование, в котором приняли участие более 2 000 пожилых людей, показало, что тревога была связана с жалобами на сон [69]. Опубликованные данные в целом свидетельствуют о том, что существует тесная взаимосвязь между психическим здоровьем, т. е. тревогой/депрессией [70], качеством сна и нарушениями сна, т. е. бессонницей, и качеством жизни, связанным со здоровьем у пожилых людей [71, 72].

Клинические симптомы коморбидной тревоги и бессонницы намного сложнее, чем у любого отдельного заболевания [73]. Связь между бессонницей и тревогой – это не простая причинно-следственная, а сложная двунаправленная связь, подтвержденная эпидемиологическими исследованиями и систематическими обзорами [74, 75]. Исследования показали, что длительная бессонница может вызывать симптомы тревоги или усугублять уже

имеющиеся симптомы тревоги [76]. Тяжесть тревоги, как правило, положительно коррелирует с частотой и продолжительностью бессонницы [77]. С уменьшением выраженности симптомов тревоги могут улучшиться трудности со сном или исчезнуть вообще [78].

Поскольку число пожилых пациентов с бессонницей и тревогой постепенно увеличивается во всем мире, необходимо определить более эффективные методы лечения, чтобы уменьшить потенциально опасные для жизни последствия этих состояний.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Терапия нарушений сна и тревожных расстройств включает три основных направления: нелекарственную (мероприятия по обеспечению гигиены сна, рефлексотерапия, ароматерапия, музыкотерапия и др.), когнитивно-поведенческую (КПТ) и лекарственную терапию. Однако в современной действительности КПТ бессонницы с тревогой еще не используется в полной мере, т. к. ее реализация ограничена стоимостью лечения, отношением пациентов и наличием соответствующих специалистов в достаточном количестве [79, 80]. Состояние пациентов с бессонницей может быть улучшено в течение короткого периода времени с помощью традиционных снотворных и успокаивающих средств, а пациентов с тревогой – транквилизаторами (анксиолитиками). К препаратам, способствующим улучшению сна, относятся растительные средства, препараты мелатонина, барбитураты, «чистые» гипнотики – Z-препараты, доксиламин, анксиолитики, антидепрессанты, другие препараты с наличием седативного компонента действия, например некоторые нейролептики [81]. К сожалению, побочные эффекты многих из этих препаратов нельзя игнорировать, включая тошноту, головные боли, ночные кошмары, дисфорию и спутанность сознания [82]. Дополнительно к побочным эффектам транквилизаторов бензодиазепиновой группы относятся зачастую избыточный седативный эффект, антероградная амнезия, возможность развития при длительном применении синдрома отмены, обусловленного физической зависимостью от препарата и проявляющегося в виде тревоги, страха, тахикардии, гиперакузии, артериальной гипертензии, нарушений сна [83]. Зависимость и привыкание, возникающие в результате длительного использования этих средств, являются основными причинами, по которым многие пациенты в конечном итоге отказываются от применения препаратов бензодиазепинового ряда [82, 84].

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является основным тормозным медиатором ЦНС, оказывающим физиологические эффекты через ионотропные ГАМК-А- и метаботропные ГАМК-Б-рецепторы [85]. Оба типа рецепторов вовлечены в регуляцию эмоций, памяти, поведения, сна. В настоящее время показано, что продукты, обогащенные ГАМК, оказались полезны при бессоннице, депрессии и вегетативных расстройствах [86]. Другими авторами отмечено, что ГАМК обладает антидепрессивным эффектом, который обусловлен восстановлением уровня моноаминов (норадреналина, дофамина и серотонина) в гиппокампе [87]. Также показана эффективность ГАМК в профилактике инсомнии, поскольку выявлено значительное сокращение латентности сна и увеличение общего времени фазы сна с медленным движением глаз [88, 89]. В настоящее время препараты – дериваты ГАМК используются для лечения тревоги, бессонницы, отмены алкоголя и других состояний и широко применяются в России [90]. Эти препараты улучшают функциональное состояние головного мозга за счет нормализации метаболизма тканей и влияния на церебральное кровообращение, оказывают комбинированное транквилизирующее, антиастеническое, вегетостабилизирующее, опосредованное антиагрегантное и антиоксидантное действие [91].

На российском рынке одним из препаратов-аналогов ГАМК является фенильное производное γ-аминомасляной кислоты Анвифен®. Анвифен® – ноотропный препарат, облегчающий ГАМК-опосредованную передачу нервных импульсов в ЦНС (прямое воздействие на ГАМК-ергические рецепторы)[3]. Препарат оказывает положительное влияние на обменные процессы в головном мозге, что приводит к снижению раздражительности, исчезновению или снижению страха, тревоги, ощущения внутренней напряженности, нормализует процессы сна [91]. Тревога у пожилых является важнейшим фактором нарушения сна, а уменьшение длительности сна приводит к нарушению работы глиально-лимфатической системы головного мозга [92]. Важнейшим условием нормальной работы глиально-лимфатической системы является полноценный сон. Анвифен®, устраняя тревогу, способствует восстановлению нормальной продолжительности сна, не вызывая дневной сонливости. Рекомендуется принимать Анвифен® вечером перед сном и при ночных пробуждениях, которые являются признаками тревожного расстройства [93]. У людей пожилого возраста препарат не вызывает угнетение ЦНС, мышечно-расслабляющее последействие чаще всего отсутствует. Устранение тревоги на фоне терапии Анвифеном способствует возвращению пациента к более высокому уровню дневной функциональной активности за счет регресса симптомов астенических и тревожных расстройств [93]. В ряде исследований показана эффективность Анвифена в отношении тревожных расстройств и нарушения сна, в т. ч. и у пожилых пациентов [81, 94–97]. Отмечен его высокий профиль безопасности и хорошая переносимость. Также показано, что пролонгированное лечение тревоги Анвифеном не менее 2 мес. является более эффективным, в т. ч. у пожилых людей [98].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бессонница и тревога нередко наблюдаются у людей пожилого возраста. Частота бессонницы увеличивается с возрастом. Бессонница может включать в себя трудности с засыпанием в начале периода сна, пробуждение ночью и трудности с засыпанием, а также раннее пробуждение и невозможность снова заснуть. Нарушения сна у людей

[3] https://www.rlsnet.ru/drugs/anvifen-36766?ysclid=li91px8l3j219626671.

пожилого возраста часто сочетаются с тревогой. Имеется взаимосвязь между тревогой/депрессией, качеством сна и бессонницей у пожилых людей. При диагностике бессонницы врачи должны тщательно собрать анамнез и задать пациенту, особенно пожилому, вопросы о сне, а также о наличии соматических, неврологических и психических заболеваний. Адекватная терапия нарушений сна и тревожных расстройств необходима для улучшения качества жизни пожилых людей. Учитывая высокую соматическую коморбидность у людей пожилого возраста при лечении этих состояний, желательно использовать препараты, оказывающие одновременно положительное влияние на различные клинические симптомы.

Поступила / Received 30.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2023
Принята в печать / Accepted 15.06.2023

Список литературы / References

1. Babazadeh T., Sarkhoshi R., Bahadori F., Moradi F., Shariat F., Sherizadeh Y. Prevalence of depression, anxiety and stress disorders in elderly people residing in Khoy, Iran (2014–2015). *J Res Clin Med*. 2016;4(2):122–128. https://doi.org/10.15171/jarcm.2016.020.
2. Liu X., Liu F., Ruan W., Chen Y., Qu S., Wang W. Mental health status and associated contributing factors among the Hakka elderly in Fujian, China. *Front Public Health*. 2022;10:928880. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.928880.
3. Abdul Manaf M.R., Mustafa M., Abdul Rahman M.R., Yusof K.H., Abd Aziz N.A. Factors Influencing the Prevalence of Mental Health Problems among Malay Elderly Residing in a Rural Community: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0156937. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156937.
4. Hosseini F.S., Sharifi N., Jamali S. Correlation anxiety, stress, and depression with perceived social support among the elderly: a cross-sectional study in Iran. *Ageing Int.* 2021;46(1):108–114. https://doi.org/10.1007/s12126-020-09376-9.
5. 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.
6. Pigeon W.R., Bishop T.M., Krueger K.M. Insomnia as a Precipitating Factor in New Onset Mental Illness: a Systematic Review of Recent Findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(8):44. https://doi.org/10.1007/s11920-017-0802-x.
7. Brenes G.A., Miller M.E., Stanley M.A., Williamson J.D., Knudson M., McCall W.V. Insomnia in older adults with generalized anxiety disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(6):465–472. https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e3181987747.
8. 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.
9. El-Gabalawy R., Mackenzie C.S., Thibodeau M.A., Asmundson G.J., Sareen J. Health anxiety disorders in older adults: conceptualizing complex conditions in late life. *Clin Psychol Rev*. 2013;33(8):1096–1105. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.08.010.
10. Wolitzky-Taylor K.B., Castriotta N., Lenze E.J., Stanley M.A., Craske M.G. Anxiety disorders in older adults: a comprehensive review. *Depress Anxiety*. 2010;27(2):190–211. https://doi.org/10.1002/da.20653.
11. Mutepfa M.M., Motsamai T.B., Wright T.C., Tapera R., Kenosi L.I. Anxiety and somatization: prevalence and correlates of mental health in older people (60+ years) in Botswana. *Aging Ment Health*. 2021;25(12):2320–2329. https://doi.org/10.1080/13607863.2020.1822289.
12. Ahmed D., El Shair I.H., Taher E., Zyada F. Prevalence and predictors of depression and anxiety among the elderly population living in geriatric homes in Cairo, Egypt. *J Egypt Public Health Assoc*. 2014;89(3):127–135. https://doi.org/10.1097/01.EPX.0000455729.66131.49.
13. Cho S.M., Saw Y.M., Saw T.N., Than T.M., Khaing M., Khine A.T. et al. Prevalence and risk factors of anxiety and depression among the community-dwelling elderly in Nay Pyi Taw Union Territory, Myanmar. *Sci Rep*. 2021;11(1):9763. https://doi.org/10.1038/s41598-021-88621-w.
14. Andreas S., Schulz H., Volkert J., Dehoust M., Sehner S., Suling A. et al. Prevalence of mental disorders in elderly people: the European MentDis_ICF65+ study. *Br J Psychiatry*. 2017;210(2):125–131. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.180463.
15. Raeisvandi A., Amerzadeh M., Hajiabadi F., Hosseinkhani Z. Prevalence and the affecting factors on depression, anxiety and stress (DASS) among elders in Qazvin City, in the Northwest of Iran. *BMC Geriatr*. 2023;23(1):202. https://doi.org/10.1186/s12877-023-03908-z.
16. Thapa D.K., Visentin D.C., Kornhaber R., Cleary M. Prevalence and factors associated with depression, anxiety, and stress symptoms among older adults: A cross-sectional population-based study. *Nurs Health Sci*. 2020;22(4):1139–1152. https://doi.org/10.1111/nhs.12783.
17. Amu H., Osei E., Kofie P., Owusu R., Bosoka S.A., Konlan K.D. et al. Prevalence and predictors of depression, anxiety, and stress among adults in Ghana: A community-based cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2021;16(10):e0258105. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258105.
18. Monroe D.C., McDowell C.P., Kenny R.A., Herring M.P. Dynamic associations between anxiety, depression, and tobacco use in older adults: Results from The Irish Longitudinal Study on Ageing. *J Psychiatr Res*. 2021;139:99–105. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.017.
19. McDowell C.P., Gordon B.R., Andrews K.L., MacDonncha C., Herring M.P. Associations of physical activity with anxiety symptoms and status: results from The Irish longitudinal study on ageing. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019;28(4):436–445. https://doi.org/10.1017/S204579601800001X.
20. Kogan J.N., Edelstein B.A., McKee D.R. Assessment of anxiety in older adults: current status. *J Anxiety Disord*. 2000;14(2):109–132. https://doi.org/10.1016/s0887-6185(99)00044-4.
21. Seignourel P.J., Kunik M.E., Snow L., Wilson N., Stanley M. Anxiety in dementia: a critical review. *Clin Psychol Rev*. 2008;28(7):1071–1082. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2008.02.008.
22. Therrien Z., Hunsley J. Assessment of anxiety in older adults: a systematic review of commonly used measures. *Aging Ment Health*. 2012;16(1):1–16. https://doi.org/10.1080/13607863.2011.602960.
23. Cully J.A., Graham D.P., Stanley M.A., Ferguson C.J., Sharafkhaneh A., Souchek J., Kunik M.E. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbid anxiety or depression. *Psychosomatics*. 2006;47(4):312–319. https://doi.org/10.1176/appi.psy.47.4.312.
24. Naughton C., Feely J., Bennett K. A clustered randomized trial of the effects of feedback using academic detailing compared to postal bulletin on prescribing of preventative cardiovascular therapy. *Fam Pract*. 2007;24(5):475–480. https://doi.org/10.1093/fampra/cmm044.
25. Bryant C., Mohlman J., Gum A., Stanley M., Beekman A.T., Wetherell J.L. et al. Anxiety disorders in older adults: looking to DSM5 and beyond... *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(9):872–876. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.011.
26. Hellwig S., Domschke K. Anxiety in Late Life: An Update on Pathomechanisms. *Gerontology*. 2019;65(5):465–473. https://doi.org/10.1159/000500306.
27. Xie Q., Xu Y.M., Zhong B.L. Anxiety symptoms in older Chinese adults in primary care settings: Prevalence and correlates. *Front Public Health*. 2022;10:1009226. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1009226.
28. Dopheide J.A. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care*. 2020;26(4 Suppl.):S76–S84. https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.42769.
29. McCall W.V. Sleep in the Elderly: Burden, Diagnosis, and Treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(1):9–20. https://doi.org/10.4088/pcc.v06n0104.
30. Xu Y.M., Li C., Zhu R., Zhong B.L. Prevalence and Correlates of Insomnia Symptoms in Older Chinese Adults During the COVID-19 Outbreak: A Classification Tree Analysis. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2022;35(2):223–228. https://doi.org/10.1177/08919887221078561.
31. Cao X.L., Wang S.B., Zhong B.L., Zhang L., Ungvari G.S., Ng C.H. et al. The prevalence of insomnia in the general population in China: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0170772. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170772.
32. Wang W., Shi H., Jia H., Sun J., Li L., Yang Y. et al. A cross-sectional study of current status and risk factors of insomnia among adult residents in Hebei province. *Chin Ment Health J*. 2021;35(06):455–460. https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-6729.2021.06.003.
33. Xu H., Huang L., Sheng Y. Investigation of the status quo of insomnia in visiting residents of a community in Shanghai. *Shanghai Med Pharmaceutic J*. 2019;40:45–47. https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-1533.2019.18.014.
34. Hohagen F., Käppler C., Schramm E., Rink K., Weyerer S., Riemann D., Berger M. Prevalence of insomnia in elderly general practice attenders and the current treatment modalities. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;90(2):102–108. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01563.x.
35. Dahale A.B., Jaisoorya T.S., Manoj L., Kumar G.S., Gokul G.R., Radhakrishnan R. et al. Insomnia among elderly primary care patients in India. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2020;22(3):19m02581. https://doi.org/10.4088/PCC.19m02581.
36. Proserpio P., Biggio G., Ferri R., Girardi P., Agostoni E.C., Manni R. et al. Insomnia in primary care: a survey conducted on Italian patients older than 50 years-results from the "Sonno e Salute" study. *Neurol Sci*. 2022;43(11):6487–6494. https://doi.org/10.1007/s10072-022-06309-z.
37. Sateia M.J. International classification of sleep disorders-third edition. *Chest*. 2014;146(5):1387–1394. https://doi.org/10.1378/chest.14-0970.

38. Buysse D.J. Insomnia. *JAMA*. 2013;309(7):706–716. https://doi.org/10.1001/jama.2013.193.
39. Foley D.J., Monjan A.A., Brown S.L., Simonsick E.M., Wallace R.B., Blazer D.G. Sleep complaints among older persons: an epidemiological study of three communities. *Sleep*. 1995;18(6):425–432. https://doi.org/10.1093/sleep/18.6.425.
40. Stewart N.H., Arora V.M. Sleep in Hospitalized Older Adults. *Sleep Med Clin*. 2018;13(1):127–135. https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.012.
41. Campbell S.S., Murphy P.J. The nature of spontaneous sleep across adulthood. *J Sleep Res*. 2007;16(1):24–32. https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2007.00567.x.
42. Dorffner G., Vitr M., Anderer P. The effects of aging on sleep architecture in healthy subjects. In: Vlamos P., Alexiou A. (eds.). *GeNeDis 2014. Advances in Experimental Medicine and Biology.* Springer, Cham; 2015. Vol. 821, pp. 93–100. https://doi.org/10.1007/978-3-319-08939-3_13.
43. Ohayon M.M., Carskadon M.A., Guilleminault C., Vitiello M.V. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27(7):1255–1273. https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255.
44. Floyd J.A., Janisse J.J., Jenuwine E.S., Ager J.W. Changes in REM-sleep percentage over the adult lifespan. *Sleep*. 2007;30(7):829. https://doi.org/10.1093/sleep/30.7.829.
45. Fang W., Li Z., Wu L., Cao Z., Liang Y., Yang H. et al. Longer habitual afternoon napping is associated with a higher risk for impaired fasting plasma glucose and diabetes mellitus in older adults: results from the Dongfeng-Tongji cohort of retired workers. *Sleep Med*. 2013;14(10):950–954. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.04.015.
46. Furihata R., Kaneita Y., Jike M., Ohida T., Uchiyama M. Napping and associated factors: a Japanese nationwide general population survey. *Sleep Med*. 2016;20:72–79. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.12.006.
47. Milner C.E., Cote K.A. Benefits of napping in healthy adults: impact of nap length, time of day, age, and experience with napping. *J Sleep Res*. 2009;18(2):272–281. https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00718.x.
48. Ficca G., Axelsson J., Mollicone D.J., Muto V., Vitiello M.V. Naps, cognition and performance. *Sleep Med Rev*. 2010;14(4):249–258. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.09.005.
49. Пизова Н.В. Инсомния у лиц пожилого возраста. *Медицинский совет*. 2016;(17):34–37. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-34-37.
Pizova N.V. Insomnia in elderly persons. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(17):34–37. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-34-37.
50. Александровский Ю.А., Вейн А.М. *Расстройства сна*. СПб.: МИА; 1995. 160 с. Режим доступа: https://booksmed.info/psixiatriya-psixologiya/2624-rasstroystva-sna-aleksandrovskiy.html.
Aleksandrovskiy Yu.A., Veyn A.M. *Sleep disorders*. St Peterburg: MIA; 1995. 160 p. (In Russ.) Available at: https://booksmed.info/psixiatriya-psixologiya/2624-rasstroystva-sna-aleksandrovskiy.html.
51. Morin C.M., Jarrin D.C. Epidemiology of Insomnia: Prevalence, Course, Risk Factors, and Public Health Burden. *Sleep Med Clin*. 2022;17(2):173–191. https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2022.03.003
52. Yang J.J., Cai H., Xia L., Nie W., Zhang Y., Wang S. et al. The prevalence of depressive and insomnia symptoms, and their association with quality of life among older adults in rural areas in China. *Front Psychiatr*. 2021;12:727939. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.727939.
53. Zeng L.N., Zong Q.Q., Yang Y., Zhang L., Xiang Y.F., Ng C.H. et al. Gender Difference in the Prevalence of Insomnia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Psychiatry*. 2020;11:577429. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.577429.
54. Brewster G.S., Riegel B., Gehrman P.R. Insomnia in the Older Adult. *Sleep Med Clin*. 2022;17(2):233–239. https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2022.03.004.
55. Bhaskar S., Hemavathy D., Prasad S. Prevalence of chronic insomnia in adult patients and its correlation with medical comorbidities. *J Family Med Prim Care*. 2016;5(4):780–784. https://doi.org/10.4103/2249-4863.201153.
56. 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.
57. Louie G.H., Tektonidou M.G., Caban-Martinez A.J., Ward M.M. Sleep disturbances in adults with arthritis: prevalence, mediators, and subgroups at greatest risk. Data from the 2007 National Health Interview Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):247–260. https://doi.org/10.1002/acr.20362.
58. Zhong B.L., Li H.J., Xu Y.M., Jiang X.F. Clinical insomnia among elderly primary care attenders in Wuhan, China: A multicenter cross-sectional epidemiological study. *Front Public Health*. 2022;10:1026034. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1026034.
59. Li J., Yang B., Varrasse M., Li K. Sleep Among Long-Term Care Residents in China: A Narrative Review of Literature. *Clin Nurs Res*. 2018;27(1):35–60. https://doi.org/10.1177/1054773816673175.
60. Zantinge E.M., van den Berg M., Smit H.A., Picavet H.S. Retirement and a healthy lifestyle: opportunity or pitfall? A narrative review of the literature. *Eur J Public Health*. 2014;24(3):433–439. https://doi.org/10.1093/eurpub/ckt157.
61. Li J., Vitiello M.V., Gooneratne N.S. Sleep in Normal Aging. *Sleep Med Clin*. 2018;13(1):1–11. https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.001.
62. Salive M.E. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev*. 2013;35(1):75–83. https://doi.org/10.1093/epirev/mxs009.
63. Kaufman D.W., Kelly J.P., Rosenberg L., Anderson T.E., Mitchell A.A. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*. 2002;287(3):337–344. https://doi.org/10.1001/jama.287.3.337.
64. Linjakumpu T., Hartikainen S., Klaukka T., Veijola J., Kivelä S.L., Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(8):809–817. https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00411-0.
65. Boockvar K.S. Reducing sedative-hypnotic medication use in older adults with sleep problems. *Clin Ther*. 2016;38(11):2330–2331. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.10.003.
66. Sutton E.L. Psychiatric disorders and sleep issues. *Med Clin*. 2014;98(5):1123–1143. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.06.009.
67. Ferre Navarrete F., Pérez Páramo M., Fermin Ordoño J., López Gómez V. Prevalence of Insomnia and Associated Factors in Outpatients With Generalized Anxiety Disorder Treated in Psychiatric Clinics. *Behav Sleep Med*. 2017;15(6):491–501. https://doi.org/10.1080/15402002.2016.1163703.
68. Marcks B.A., Weisberg R.B., Edelen M.O., Keller M.B. The relationship between sleep disturbance and the course of anxiety disorders in primary care patients. *Psychiatry Res*. 2010;178(3):487–492. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.07.004.
69. Potvin O., Lorrain D., Belleville G., Grenier S., Préville M. Subjective sleep characteristics associated with anxiety and depression in older adults: a population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29(12):1262–1270. https://doi.org/10.1002/gps.4106.
70. Jansson-Fröjmark M., Lindblom K. A bidirectional relationship between anxiety and depression, and insomnia? A prospective study in the general population. *J Psychosom Res*. 2008;64(4):443–449. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.10.016.
71. Kennair L.E.O., Hagen R., Hjemdal O., Havnen A., Ryum T., Solem S. Depression, Anxiety, Insomnia, and Quality of Life in a Representative Community Sample of Older Adults Living at Home. *Front Psychol*. 2022;13:811082. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.811082.
72. Yu B., Steptoe A., Niu K., Ku P.W., Chen L.J. Prospective associations of social isolation and loneliness with poor sleep quality in older adults. *Qual Life Res*. 2018;27(3):683–691. https://doi.org/10.1007/s11136-017-1752-9.
73. Belleville G., Cousineau H., Levrier K., St-Pierre-Delorme M.È. Meta-analytic review of the impact of cognitive-behavior therapy for insomnia on concomitant anxiety. *Clin Psychol Rev*. 2011;31(4):638–652. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.02.004.
74. Kessler R.C., Berglund P.A., Coulouvrat C., Fitzgerald T., Hajak G., Roth T. et al. Insomnia, comorbidity, and risk of injury among insured americans: results from the america insomnia survey. *Sleep*. 2012;35(6):825–834. https://doi.org/10.5665/sleep.1884.
75. Mellman T.A. Sleep and anxiety disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2006;29(4):1047-x. https://doi.org/10.1016/j.psc.2006.08.005.
76. Chiao Y.W., Livneh H., Guo H.R., Chen W.J., Lu M.C., Lin M.C. et al. Use of Chinese Herbal Medicines Is Related to a Reduction in Depression Risk Among Patients With Insomnia: A Matched Cohort Study. *Front Neurol*. 2021;11:583485. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.583485.
77. Taylor D.J., Lichstein K.L., Durrence H.H., Reidel B.W., Bush A.J. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *Sleep*. 2005;28(11):1457–1464. https://doi.org/10.1093/sleep/28.11.1457.
78. Gebara M.A., Siripong N., DiNapoli E.A., Maree R.D., Germain A., Reynolds C.F. et al. Effect of insomnia treatments on depression: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2018;35(8):717–731. https://doi.org/10.1002/da.22776.
79. 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.
80. 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.
81. Соколова Л.П. Нарушения сна и бодрствования: клинические проявления и направления терапии. *Нервные болезни*. 2021;(2):54–63. https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12325.
Sokolova L.P. Sleep-wake disorders: clinical manifestations and aspects of therapy. *Nervous Diseases*. 2021;(2):54–63. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12325.
82. Baldwin D.S., Waldman S., Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(5):697–710. https://doi.org/10.1017/S1461145710001434.
83. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю. Тревожный пациент на приеме у невролога. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(9):590–594. https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-9-590-594.
Chutko L.S., Surushkina S.Yu. Patient with anxiety at a neurologist's appointment. *RMJ. Medical Review*. 2020;4(9):590–594. (In Russ.) https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-9-590-594.

84. Takaesu Y., Komada Y., Asaoka S., Kagimura T., Inoue Y. Factors associated with long-term use of hypnotics among patients with chronic insomnia. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e113753. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113753.
85. Калуев А.В., Натт Д.Д. О роли ГАМК в патогенезе тревоги и депрессии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2004;67(4):71–76. Режим доступа: http://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1313.
Kaluev A.V., Nutt D.J. On the role of GABA in anxiety and depression. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2004;67(4):71–76. (In Russ.) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15500054.
86. Naureen Z., Dhuli K., Medori M.C., Caruso P., Manganotti P., Chiurazzi P., Bertelli M. Dietary supplements in neurological diseases and brain aging. *J Prev Med Hyg*. 2022;63(2 Suppl.):E174–E188. https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2759.
87. Chuang C.Y., Shi Y.C., You H.P., Lo Y.H., Pan T.M. Antidepressant effect of GABA-rich monascus-fermented product on forced swimming rat model. *J Agric Food Chem*. 2011;59(7):3027–3034. https://doi.org/10.1021/jf104239m.
88. Yamatsu A., Yamashita Y., Pandharipande T., Maru I., Kim M. Effect of oral γ-aminobutyric acid (GABA) administration on sleep and its absorption in humans. *Food Sci Biotechnol*. 2016;25(2):547–551. https://doi.org/10.1007/s10068-016-0076-9.
89. Kim S., Jo K., Hong K.B., Han S.H., Suh H.J. GABA and l-theanine mixture decreases sleep latency and improves NREM sleep. *Pharm Biol*. 2019;57(1):65–73. https://doi.org/10.1080/13880209.2018.1557698.
90. Zheng K.H., Khan A., Espiridion E.D. Phenibut Addiction in a Patient with Substance Use Disorder. *Cureus*. 2019;11(7):e5230. https://doi.org/10.7759/cureus.5230.
91. Яковлев Е.В., Леонтьев О.В. Оценка эффективности транквилоноотропной терапии в комплексном лечении неврозов с головной болью. *Вестник психотерапии*. 2018;(67):33–43. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35668481&ysclid=ljeersvkv0678336214.
Yakovlev E.V., Leontev O.V. Assessment of efficiency of trankvilonootrophy therapy in complex treatment of neurosises with the headache. *Bulletin of Psychotherapy*. 2018;(67):33–43. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35668481&ysclid=ljeersvkv0678336214.
92. Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):1016–1024. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30318-1.
93. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хакимова А.Р. Стресс-индуцированные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):131–137. https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131.
Esin R.G., Esin O.R., Khakimova A.R. Stress-induced disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(5):131–137. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131.
94. Есин О.Р., Хайруллин И.Х., Есин Р.Г., Токарева Н.В. Головная боль напряжения: эффективность ГАМКергического препарата анвифен. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(2):58–61. https://doi.org/10.17116/jnevro20161162158-61.
Esin O.R., Khairullin I.Kh., Esin R.G., Tokareva N.V. Tension type headache: GABA-ergic drug anvifen efficacy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(2):58–61. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro20161162158-61.
95. Есин Р.Г., Хайруллин И.Х., Есин О.Р., Малова Л.А., Алимбекова Л.Р. Эффективность препарата Анвифен при лечении пациентов с синдромом постковидного «тумана в голове». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(8):101–105. https://doi.org/10.17116/jnevro2022122081101.
Esin R.G., Khairullin I.Kh., Esin O.R., Malova L.A., Alimbekova L.R. Effectiveness of the anxiolytic Anvifen in the treatment of post-COVID brain fog. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(8):101–105. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro2022122081101.
96. Дума С.Н. Роль коррекции психовегетативного синдрома в лечении пациентов с головной болью напряжения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(2):68–70. https://doi.org/10.17116/jnevro20151152168-70.
Duma S.N. A role of treatment of autonomic syndrome in patients with tension-type headache. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(2):68–70. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro20151152168-70.
97. Котова О.В., Замерград М.В. Головокружение и тревожные расстройства у лиц пожилого возраста. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):131–134. https://doi.org/10.17116/terarkh2016889131-134.
Kotova O.V., Zamergrad M.V. Dizziness and anxiety disorders in the elderly. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(9):131–134. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/terarkh2016889131-134.
98. Есин О.Р., Хайруллин И.Х., Есин Р.Г., Малова Л.А. Эффективность короткого и пролонгированного курсового лечения тревожного расстройства препаратом Анвифен. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(12):68–73. https://doi.org/10.17116/jnevro202212212168.
Esin O.R., Khairullin I.Kh., Esin R.G., Malova L.A. The effectiveness of short and prolonged course treatment of anxiety with Anvifen. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(12):68–73. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202212212168.

Информация об авторах:

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

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

Information about the authors:

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

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

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-243

Обзорная статья / Review article

Трудный пациент с полиневропатией: хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, ассоциированная с сахарным диабетом 1-го типа

Л.Т. Ахмеджанова[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-7384-6715, luiziana78@mail.ru

Е.В. Мандра[1], https://orcid.org/0000-0002-5397-9422, emandra97@mail.ru

Т.А. Янакаева[2], https://orcid.org/0000-0001-5904-0697

О.А. Солоха[1], https://orcid.org/0000-0001-5660-5998, soloxa71@mail.ru

[1] Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. 1

[2] Университетская клиническая больница №3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, 5

Резюме

Полиневропатии представляют собой гетерогенную группу заболеваний, которые могут быть вызваны как первичным, так и вторичным поражением периферических нервов на фоне различных соматических болезней. Наиболее частой причиной хронической полиневропатии является дистальная симметричная диабетическая полиневропатия. В клинической практике важно помнить о дизиммуных полиневропатиях, таких как синдром Гийена – Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия и парапротеинемические полиневропатии, которые приводят к выраженным двигательным нарушениям и инвалидизации пациентов. Выявление причины полиневропатии требует настоящего искусства, включающего в себя знание клинической, электрофизиологической картины и вариантов течения заболевания, а также широкого спектра состояний, приводящих к их развитию. Своевременная диагностика полиневропатий и раннее назначение этиологической и патогенетической терапии уменьшают риски развития необратимых изменений в периферических нервах, вызванных аксональной дегенерацией. В лечении полиневропатий различного генеза особое место занимают витамины группы В, которые обладают нейротропным эффектом. Цианокобаламин является патогенетической терапией у пациентов с сахарным диабетом (СД), которые длительно принимают метформин и у которых развилась полиневропатия на фоне дефицита витамина B_{12}. У одного пациента возможно сочетание нескольких вариантов полиневропатий. Представлен клинический случай пациентки с СД 1-го типа, у которой на фоне дистальной симметричной безболевой диабетической полиневропатии после перенесенной инфекции COVID-19 развилась дизиммунная хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП), ассоциированная с СД. Особенностью развития ХВДП было острое начало заболевания. Обсуждаются варианты клинической картины, электронейромиографические критерии, а также особенности лечения, эффективность терапии и прогноз ХВДП у пациентов с СД.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, сахарный диабет, синдром Гийена – Барре, COVID-19, витамины группы В, тиамин, цианокобаламин

Для цитирования: Ахмеджанова Л.Т., Мандра Е.В., Янакаева Т.А., Солоха О.А. Трудный пациент с полиневропатией: хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, ассоциированная с сахарным диабетом 1-го типа. *Медицинский совет*. 2023;17(10):106–114. https://doi.org/10.21518/ms2023-243.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Difficult patient with polyneuropathy: CIDP associated with type 1 diabetes mellitus

Louiza T. Akhmedzhanova[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-7384-6715, luiziana78@mail.ru

Ekaterina V. Mandra[1], https://orcid.org/0000-0002-5397-9422, emandra97@mail.ru

Tatyana A. Yanakaeva[2], https://orcid.org/0000-0001-5904-0697

Oksana A. Solokha[1], https://orcid.org/0000-0001-5660-5998, soloxa71@mail.ru

[1] Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia

[2] University Clinical Hospital No. 3 of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 4, 5, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Polyneuropathies are a heterogeneous group of diseases that can be caused both by a primary lesion of peripheral nerves, and secondarily, against the background of various somatic diseases. The most common cause of chronic polyneuropathy is distal symmetrical diabetic polyneuropathy. In clinical practice, it is important to be aware of dysimmune polyneuropathy, such as Guillain –

© Ахмеджанова Л.Т., Мандра Е.В., Янакаева Т.А., Солоха О.А., 2023

Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, and paraproteinemic polyneuropathy, which lead to severe motor impairment and disability in patients. Identification of the cause of polyneuropathy requires real art, which includes knowledge of the clinical, electrophysiological picture and variants of the course of the disease, as well as a wide range of conditions leading to their development. Timely diagnosis of polyneuropathies and early assignment of etiological and pathogenetic therapy reduce the risk of developing irreversible changes in peripheral nerves caused by axonal degeneration. In the treatment of polyneuropathy of various origins, a special place is occupied by B vitamins, which have a neurotropic effect. Cyanocobalamin is a pathogenetic therapy in patients with diabetes who take metformin for a long time and who developed polyneuropathy due to vitamin B_{12} deficiency. In one patient, a combination of several variants of polyneuropathies is possible. The article presents a clinical case of a patient with type 1 diabetes mellitus (DM) who developed dysimmune chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) associated with DM on the background of distal symmetrical painless diabetic polyneuropathy after a COVID-19 infection. A feature of the development of CIDP was the acute onset of the disease. Variants of the clinical picture, ENMG criteria, as well as features of treatment, the effectiveness of therapy and the prognosis of CIDP in patients with DM are discussed.

Keywords: diabetic polyneuropathy, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, diabetes mellitus, Guillain – Barré syndrome, COVID-19, vitamins B, thiamine, cyanocobalamin

For citation: Akhmedzhanova L.T., Mandra E.V., Yanakaeva T.A., Solokha O.A. Difficult patient with polyneuropathy: CIDP associated with type 1 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):106–114. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-243.

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

ВВЕДЕНИЕ

Полиневропатии (ПНП) – это гетерогенная группа заболеваний, отличающихся по течению, этиологическому фактору, клинической картине, типу поражения нервных волокон, лечению, прогнозу [1, 2]. ПНП являются наиболее частым заболеванием периферической нервной системы у взрослых и особенно у пожилых людей, их распространенность составляет 5–8% и зависит от возраста [3]. В практике невролога пациент с ПНП – своеобразный квест, когда из имеющихся объективных данных нужно прийти к правильному клиническому диагнозу. Установление причины поражения периферических нервов определяет эффективность лечения, а значит, прогноз и качество жизни пациентов.

По этиологическому фактору все ПНП можно разделить на следующие группы:

- дисметаболические ПНП:
  - диабетическая ПНП (ДПН);
  - ПНП на фоне декомпенсации хронических соматических заболеваний (при почечной, печеночной недостаточности, острая гипергликемическая ПНП и др.);
  - полинейропатия критических состояний;
  - порфирийная;
- наследственные ПНП:
  - наследственная моторно-сенсорная невропатия Шарко – Мари;
  - наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления;
- иммуноопосредованные ПНП:
  - синдром Гийена – Барре;
  - хроническая воспалительная демиелинизирующая ПНП (ХВДП);
  - парапротеименические ПНП;
  - ВИЧ-ассоциированная ПНП (ВИЧ – вирус иммунодефицита человека);
  - васкулит-ассоциированная ПНП;
  - паранеопластические ПНП;
- инфекционные ПНП:
  - Лайм-боррелиоз;
  - дифтерийная ПНП;
  - ПНП на фоне COVID-19 [4];
- токсические ПНП:
  - алкогольная ПНП;
  - лекарственно-индуцированная ПГП;
  - лекарственная ПНП;
  - ПНП при отравлении тяжелыми металлами и другими промышленными веществами.

Клинический осмотр пациента с ПНП включает выявление:

а) расстройств в чувствительной сфере;

б) изменения рефлексов, степени выраженности мышечной слабости и наличие мышечных гипотрофий;

в) автономных нарушений.

Для объективной оценки сенсомоторной дефицитарной симптоматики используется шкала NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in Lower Limbs – Счет невропатических нарушений в нижних конечностях), основанная на выявленных врачом неврологических симптомах, прежнее название – NDS (Neuropathy Disabilithy Score). Шкала NIS-LL применяется для количественной оценки симптоматики при периферических невропатиях. Пункты шкалы касаются мышечной слабости, изменения рефлексов и нарушений чувствительности, при этом используются определенные баллы для оценки симптомов.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ

Стимуляционная электромиография, или электронейромиография (ЭНМГ) – метод исследования нервно-мышечной системы посредством регистрации электрических потенциалов периферических нервов. В основе метода лежит регистрация суммарного потенциала действия мышцы (М-ответа), который возникает при стимуляции периферического нерва, иннервирующего данную мышцу, или сенсорного нерва (S-ответа) на различных уровнях.

По результатам ЭНМГ проводится оценка следующих параметров (*табл. 1*):

1) скорости распространения возбуждения (СРВ) по двигательным и чувствительным волокнам;
2) амплитуды М- (S-) ответа;
3) дистальной (резидуальной) латенции;
4) показателей F-волны (СРВ, минимальная латентность, доля выпадений);
5) блока проведения возбуждения.

Количественное сенсорное тестирование основано на определении пороговых величин вибрационной, тепловой и холодовой чувствительности, а также тепловой и холодовой боли. Данная методика позволяет количественно оценить функцию тонких мало- и немиелинизированных волокон, а также диагностировать сенсорные невропатии на ранней стадии.

Для выявления причины ПНП важным является лабораторное обследование пациента, включающее следующие анализы:

- клинический анализ крови, скорость оседания эритроцитов;
- аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрасфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, общий белок, креатинин;
- глюкоза крови, гликированный гемоглобин;
- маркеры ВИЧ, RW (реакция Вассермана – анализ на сифилис), гепатитов В и С;
- витамины B_1, B_6, B_9, B_{12}, гомоцистеин, фолиевая кислота;
- серодиагностика боррелиоза (IgM, IgG к боррелиям) методом иммуноферментного анализа или иммуноблот;
- С-реактивный белок, ревматоидный фактор, антинейтрофильные антитела, антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК), иммуноблот антинуклеарных антител (анти-Sm, RNP, SS-A, SS-B, Scl-70, PM-Scl, CENT-B, Jo-1), антитела к циклическому цитруллиновому пептиду;
- антинейрональные антитела (анти-Hu, анти-CV2/CRMP-5);
- электрофорез белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией + freelite;
- ДНК-диагностика наиболее частых вариантов наследственных невропатий: мутации в гене *PMP22* или полное геномное секвенирование;
- при подозрении на аутоиммунные ПНП: анализ крови на антитела к ганглиозидам периферических нервов (панель).

В клинической практике наиболее частой хронической ПНП является ДПН [1]. Несмотря на значительное число исследований в данном направлении, патогенез ДПН остается невыясненным. Был выявлен ряд возможных этиологических факторов ДПН, включая стойкую гипергликемию, эндотелиальную микрососудистую дисфункцию, окислительный и нитрозативный стресс, нарушение нейротрофики и аутоиммунно-опосредованное повреждение нервов [5, 6].

ДПН представляют собой большую группу различных вариантов, отличающихся по течению заболевания, патогенезу и прогнозу [7]. Дистальная симметричная сенсорно-моторная ПНП (ДСПН) и диабетическая автономная невропатия являются наиболее частыми клиническими формами заболевания. ДСПН диагностируется у 10–15% пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом (СД) 2-го типа и у 36,8% пациентов, страдающих СД более 10 лет [8]. В большинстве случаев ДСПН манифестирует с чувствительных нарушений. Вовлечение в процесс тонких нервных волокон может приводить к синдрому невропатической боли, который описывается пациентами как жжение, ноющие, стреляющие боли в дистальных отделах конечностей преимущественно в вечернее время суток. При клиническом осмотре у таких пациентов выявляются дизестезия, аллодиния, статическая гипералгезия [9, 10]. Для оценки болевого невропатического синдрома в клинических исследованиях и повседневной практике наибольшее распространение получила шкала общей оценки симптомов TSS (Total Symptom Score), предложенная D. Ziegler et al. (*табл. 2*).

Основными симптомами, субъективно отражающими наличие ДПН, которые подсчитываются в шкале TSS, являются:

1) стреляющая (по типу прострелов или прохождения электрического тока) боль;
2) жжение (чувство жара, как будто печет или горит, желание остудить кожу);
3) онемение (в том числе чувство одеревенения, отсиженности);
4) парестезии (покалывание, чувство ползания мурашек и других насекомых на коже или под кожей, пузырьков газировки).

Поражение толстых нервных волокон ощущается пациентами как онемение, ощущение мурашек, потеря чувствительности в стопах. При дальнейшем прогрессировании у пациентов определяется сенситивная атаксия, снижение мышечной силы.

Таблица 1. Дифференциальный диагноз аксонопатий и миелинопатий
Table 1. Differential diagnosis between axonopathy and myelinopathy

Признак	Аксонопатия	Миелинопатия
Скорость распространения возбуждения	Нормальные значения*	Снижена
Амплитуда М-ответа	Снижена	Нормальные значения**
Резидуальная (дистальная) латентность	Нормальные значения*	Увеличена
Скорость распространения возбуждения по F-волне	Нормальные значения*	Снижена
Минимальная латентность F-волны	Нормальные значения*	Увеличена

* Может быть незначительно снижена вследствие вторичного поражения аксона.
** Может быть незначительно снижена вследствие вторичного поражения миелина.

Таблица 2. Шкала TSS (Total Symptom Score)
Table 2. TSS (Total Symptom Score)

Частота симптома	Интенсивность симптома			
	Отсутствие	Легкая	Средняя	Сильная
Редко	0	1,0	2,0	3,0
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Постоянно	0	1,66	2,66	3,66

Автономные нарушения при ДПН включают расстройства, вызванные дисрегуляцией симпатической и парасимпатической иннервации. Они проявляются вариабельной клинической картиной, включающей большое количество отличных друг от друга симптомов:

- нарушение зрачковых реакций;
- сердечно-сосудистые нарушения;
- гастроинтестинальная и урогенитальная дисфункция;
- нарушение потоотделения.

К автономным нарушениям также относят бессимптомную гипогликемию [11].

Несмотря на широкую распространенность, ДСПН остается недостаточно диагностируемым заболеванием [12]. В ходе опроса населения Германии 77% пациентов с ДСПН не знали о наличии данного заболевания, что определялось как ответ «нет» на вопрос «Говорил ли вам когда-нибудь врач, что у вас имеется повреждение нервных волокон, невропатия, ПНП или диабетическая стопа?» [13]. Аналогичным образом, в ходе перекрестных исследований в Катаре 80% пациентов с СД 2-го типа и ДСПН сообщили, что ранее им не ставили данный диагноз и не назначали соответствующего лечения [14].

Неврологи также должны иметь в виду, что у некоторых пациентов могут наблюдаться редкие, атипичные формы ДПН. К ним относятся варианты как с симметричным поражением тонких нервных волокон (острая диабетическая болевая невропатия), так и с асимметричным поражением нервов (краниальные невропатии, туннельные синдромы) [15]. Асимметричный тип поражения периферических нервов характерен для аутоиммунных заболеваний, таких как васкулиты, ревматоидный артрит [16]. У пациентов с СД отдельные формы также имеют дизиммунный механизм развития. К таким формам относятся диабетические радикулоплексопатии и хорошо поддающаяся терапии ХВДП, ассоциированная с СД [17, 18]. В одной из классификаций данная ПНП рассматривалась как один из вариантов ДПН [19].

ХРОНИЧЕСКАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

ХВДП является хронической иммуноопосредованной демиелинизирующей невропатией, распространенность которой колеблется от 0,8 до 8,9 на 100 тыс. чел. [20]. Это заболевание, вызванное аутоиммунным процессом, в который вовлекаются нервные корешки, сплетения и стволы периферических нервов. Для типичной формы ХВДП характерна симметричная слабость в проксимальных и дистальных мышцах всех конечностей, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, снижение чувствительности по ПНП-типу [21]. При ХВДП, в отличие от синдрома Гийена – Барре, наблюдается прогрессирование симптомов более 8 нед. [22]. Атипичные формы ХВДП разнообразны. Среди них выделяют фокальный и мультифокальный асимметричный, дистальный, чисто моторный и чисто сенсорный варианты [23]. Именно наличие атипичных форм затрудняет дифференциальный диагноз между ДПН и ХВДП, ассоциированной с СД. В настоящее время используются диагностические критерии, предложенные EFNS/PNS (European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society – Европейская федерация неврологических обществ / Общество периферической нервной системы) [24].

Частота встречаемости ХВДП среди пациентов с СД остается неопределенной. Наличие связи между ХВДП и СД признается в течение нескольких десятилетий, однако диагностика данного состояния остается затруднительной из-за одновременного сочетания с типичной ДСПН у многих пациентов. За последние годы проведено несколько когортных исследований, изучающих взаимосвязь СД и ХВДП. Так, совместный проект ученых Великобритании и Сербии показал, что 18% из 139 пациентов с ХВДП в сербской когорте и 19% из 118 в британской когорте страдали СД [17]. Исследование, проведенное в Японии, продемонстрировало сходные результаты: у 18% из 134 пациентов с ХВДП, находившихся под наблюдением в период с 2000 по 2020 г., был диагностирован СД [25]. Основываясь на данных результатах, распространенность СД весьма вероятно выше у пациентов с ХВДП.

Существует несколько гипотез относительно механизмов, способствующих возникновению ХВДП у пациентов с СД. Во-первых, ранее существовавшее повреждение нервов вследствие ДПН, даже очень незначительное, может способствовать презентации антигена белками миелина. Во-вторых, для СД характерна микроангиопатия, которая может способствовать развитию патологического процесса при ХВДП [25].

Диагностика ХВДП, ассоциированной с СД, осуществляется аналогично типичной форме ХВДП. При соответствии критериям EFNS/PNS пациенту в обязательном порядке должна быть проведена ЭНМГ по расширенному протоколу. Ключевым в диагностике ХВДП является демиелинизирующий характер поражения периферических нервов. К ЭНМГ-признакам демиелинизации относятся:

- снижение СРВ;
- наличие блоков проведения возбуждения в местах, нетипичных для компрессии;
- увеличение дистальной (резидуальной) латенции;
- отсутствие или увеличение минимальной латенции F-волны [26].

Однако при длительном течении СД у пациентов на фоне значимого аксонального повреждения волокон могут быть отмечены признаки вторичной демиелинизации, что осложняет диагностику ХВДП.

Следующим этапом диагностики является анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Уровень белка при исследовании ЦСЖ повышен у большинства пациентов с ХВДП. При атипичных формах ХВДП уровень белка может быть нормальным, поэтому данный критерий рассматривается как дополнительный [8]. Кроме того, известно, что уровень белка в ЦСЖ может быть повышен и у пациентов с СД, особенно при его длительном течении, а также при дизиммунных формах ДПН, например, проксимальной диабетической амиотрофии, что может стать одной из причин гипердиагностики ХВДП [27].

За последние 15 лет диагностические возможности ХВДП пополнились различными методами визуализации. Магнитно-резонансная нейрография (МРН) может помочь в диагностике ХВДП, позволяя выявить гипертрофию нервов и (или) их гиперинтенсивность [28]. Однако несколько исследований показали, что при проведении МРН у пациентов с ДСПН регистрируется проксимальное поражение нервов. Это наблюдение вызывает сомнения в специфичности изменений, обнаруживаемых с помощью МРН у пациентов с ХВДП [29]. Также при диагностике ХВДП возможно использование биопсии нервов, при которой выявляются признаки сегментарной демиелинизации и воспалительной клеточной инфильтрации [30]. Однако у пациентов с СД, микроангиопатией и поражением икроножного нерва от основного заболевания данный метод неприемлем. Особенности диагностики лечения ХВДП, ассоциированной с СД, представлены в *табл. 3* [31].

ЛЕЧЕНИЕ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ

Существует несколько направлений лечения ПНП:

1) этиотропное (противовирусные, антибактериальные препараты, контроль уровня гликемии при ДПН, отказ от алкоголя, витамин B_{12} при ПНП на фоне дефицита витамина B_{12});

2) патогенетическое (внутривенно IgG, плазмаферез, глюкокортикоиды, тиоктовая кислота при ДПН, тиамин при алкогольной ПНП);

3) симптоматическое (антидепрессанты и антиконвульсанты – при невропатической боли, флудрокортизон – при ортостатической гипотензии, лоперамид – при автономной энтеропатии).

В лечении ДПН этиопатогенетическая терапия включает:

1) тщательный контроль гликемии (целевые значения определяются индивидуально для пациентов с СД 1-го и 2-го типа: целевой уровень Hb_{A1c} составляет менее 7,0%) [32];

2) изменение образа жизни (аэробная нагрузка: ходьба, плавание, снижение массы тела, контроль липидного спектра и артериального давления) [33].

Препаратами первой линии в лечении ХВДП в рамках патогенетической терапии является высокодозная (2 г на 1 кг массы тела) внутривенная терапия IgG, глюкокортикоиды, а также высокообъемный терапевтический плазмаферез. Решение о выборе терапии зависит от сопутствующих заболеваний, конкретного пациента, типа ХВДП, а также тяжести заболевания. Пациентам с СД не рекомендовано назначение глюкокортикоидов, поскольку это может привести к гипергликемии и повышению риска развития осложнений СД.

Результаты эффективности лечения ХВДП сопоставимы у пациентов с СД и без него [34]. Однако эффективность лечения у пациентов с СД может быть снижена в связи с сопутствующим аксональным поражением нервов на фоне сопутствующей ДПН. Выраженная демиелинизация по результатам ЭНМГ у пациентов с ХВДП и СД была ассоциирована с лучшим ответом на патогенетическую терапию [35]. При ХВДП, ассоциированной с СД, рефрактерной к начальной монотерапии, последующее лечение должно быть идентичным лечению при рефрактерной типичной форме ХВДП, а именно назначение плазмафереза и комбинированной терапии.

В качестве патогенетической терапии в лечении различных ПНП показано назначение витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин). *Витамин B_1 (тиамин)* необходим при многих физиологических процессах: поддержании функции нервных мембран, синтеза миелина и нейромедиаторов. Кроме того, тиамин задействован в метаболизме глюкозы, что делает его актуальным при лечении ДПН [36]. Однако основной функцией тиамина является участие в энергетическом обмене, а именно в процессах пентозофосфатного пути, гликолиза и цикла Кребса. Данные процессы обеспечивают нервную ткань энергией, главным образом в форме аденозинтрифосфата и никотинамидадениндинуклеотидфосфата [37].

Витамин B_6 (пиридоксин) является коферментом в путях, ответственных за синтез нейромедиаторов и миелина. Он внутриклеточно фосфорилируется с образованием активного пириоксаль-5'-фосфата – наиболее важного варианта кофермента. Пириоксаль-5'-фосфат, в свою очередь, служит кофактором в синтезе сфинголипидов и, таким образом, важен для образования миелина. Дефицит витамина B_6 может значительно нарушать работу центральной и периферической нервной системы [38].

Витамин B_{12} (цианокобаламин) играет ведущую роль в синтезе ДНК, олигодендроцитов, продуцирующих миелин. Миелиновая оболочка служит для нервов «электрической изоляцией», тем самым способствуя высокой скорости

Таблица 3. Особенности хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, ассоциированной с сахарным диабетом

Table 3. Features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with diabetes mellitus

Параметр	Особенности
Клиническая картина	• Признаки типичной формы ХВДП; • преимущественно пожилые пациенты; • небольшая продолжительность СД; • хороший контроль уровня гликемии
Инструментальная диагностика	• Электрофизиология: СРВ до <70% от нижнего предела нормы, дистальная латенция >150% от верхнего предела нормы и блок проведения >50% в нескольких нервах; • анализ цереброспинальной жидкости: не специфичен для дифференциального диагноза с ДСПН, но уровень белка >1 г/л не характерен для СД; • МРТ: малоинформативна
Гистология	• Эпиневральные периваскулярные Т-клеточные инфильтраты; • иммунореактивность к матриксной металлопротеиназе-9
Лечение	• Следует избегать приема глюкокортикоидов; • внутривенный иммуноглобулин в качестве терапии первой линии; • плазмаферез; • циклофосфамид/ритуксимаб при рефрактерном течении заболевания

Примечание. ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия; СД – сахарный диабет; СРВ – скорость распространения возбуждения; ДСПН – дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия; МРТ – магнитно-резонансная томография;

проведения возбуждения. Благодаря важному вкладу в процессы ремиелинизации цианокобаламин поддерживает регенерацию нервов вследствие их повреждения [38]. Помимо воздействия на процессы миелинизации, имеются накопленные данные об улучшении регенерации нервных окончаний и аксонов [39]. Терапевтический эффект витамина B_{12} включает нормализацию регуляции множества нейротрофических факторов, а именно фактора роста нервов и нейротрофического фактора головного мозга, в также возможное усиление белкового метаболизма [40].

Эффективность применения витаминов группы В у пациентов с ДПН как в комплексе, так и отдельно была проанализирована в крупном литературном обзоре [41]. На основании анализа 43 исследований авторы сделали вывод о целесообразности применения витаминов группы В в лечении как болевой, так и безболевой форм ДПН. Сходный метаанализ был проведен в Германии, результаты которого также подтвердили положительное влияние витаминов группы В на течение ДПН [42].

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 214 пациентов, продемонстрировало значительное улучшение состояния пациентов с ДСПН по шкале NTSS-6 (Neuropathy Total Symptom Score-6) через 24 нед. после приема комплекса витаминов, в который входили B_6, B_9 и B_{12}, в сравнении с группой плацебо. Также отмечалось значимое улучшение показателей качества жизни пациентов [43].

Одним из побочных эффектом метформина – одного из наиболее распространенных гипогликемических препаратов – является B_{12}-дефицитное состояние. В проведенном проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 90 пациентов с СД 2-го типа, получавших метформин в течение не менее 4 лет. Пациенты имели признаки как периферической, так и автономной невропатии и были рандомизированы в группу активного лечения (n = 44), получавшую препарат витамина B_{12}, и контрольную группу (n = 46), получавшую плацебо. Согласно результатам данного исследования назначение пациентам с ДПН метилкобаламина в дозе 1 мг/сут в течение 12 мес. привело к улучшению всех нейрофизиологических параметров, судомоторной функции, снизило интенсивность болевого синдрома и улучшило качество жизни пациентов [44]. Еще одно исследование также показало эффективность витамина B_{12} у пациентов с ДПН. Так, в исследовании участвовали 50 чел., которые принимали метилкобаламин по 1,5 мг ежедневно в течение 3 мес. По истечении данного срока был выявлен значимый регресс невротической симптоматики и автономной дисфункции [45]. Описан клинический случай пациентки с СД 2-го типа и смешанной ПНП (ДПН и B_{12}-дефицитарной), у которой наблюдался регресс симптомов на фоне приема препарата Нейробион [46].

Препарат Нейробион является комплексным, содержащим B_1, B_6 и B_{12}. Существуют инъекционная и таблетированная формы препарата. Обе лекарственные формы имеют сходный состав: 100 мг тиамина, 200 мг пиридоксина и 200 мкг цианокобаламина. При ПНП, особенно сопровождающихся невропатическими болями или развившимися на фоне дефицита витамина B_{12}, рекомендуется использовать следующую схему лечения: сначала инъекции препарата Нейробион по 3,0 мл ежедневно до уменьшения острых симптомов, затем возможно введение по одной ампуле (3,0 мл) 1–3 раза в неделю в течение 2–3 нед. или переход на таблетированную форму. Терапевтическая дозировка таблетированного препарата Нейробион – по 1 табл. 3 раза в сутки. Длительность лечения определяется врачом и в среднем составляет 1–1,5 мес.

Далее приводим клинический случай пациентки с СД 1-го типа, у которой на фоне дистальной симметричной безболевой ДПН после перенесенной инфекции COVID-19 развилась дизиммунная ХВДП, ассоциированная с СД.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка С., 22 года, страдает СД 1-го типа с 2012 г., на инсулинотерапии. В 2017 г. появились зябкость стоп, судороги в икроножных мышцах. При обследовании был поставлен диагноз ДПН.

В конце ноября 2021 г. пациентка перенесла инфекцию, вызванную COVID-19, легкого течения. В середине января 2022 г. у нее развился острый периферический тетрапарез, больше в ногах, а также невропатические боли высокой интенсивности по задней поверхности ног, онемение до уровня середины бедер, кистей, повышенная потливость стоп. Мышечная слабость нарастала в течение 3–3,5 нед., затем состояние стабилизировалось. Проводимая терапия по месту жительства (тиоктовая кислота) была без эффекта. Через 1,5 мес. пациентка была госпитализирована в клинику нервных болезней Сеченовского Университета.

В неврологическом статусе: отсутствие сухожильных рефлексов, снижение мышечной силы в руках до 4 баллов, в ногах – до 2 баллов, невозможность передвигаться самостоятельно. Чувствительные нарушения по ПНП-типу в руках с уровня локтя, в ногах – с уровня середины бедра в виде гипалгезии, в стопах – гипералгезия, снижение вибрационной чувствительности до 4 баллов у основания большого пальца стопы. Сенситивная атаксия. Положительный симптом Лассега с двух сторон. ЭНМГ нервов ног и рук: признаки миелинопатии в проксимальных отделах нервов, легкое снижение СРВ по длиннику нервов, блоки проведения возбуждения в нетипичных местах. Исследование ЦСЖ: белок 0,26‰. Состояние было расценено как синдром Гийена – Барре, и проводилась терапия (плазмаферез) с драматическим положительным эффектом в виде нарастания силы в мышцах ног, уменьшения чувствительных расстройств. Также пациентка получала препарат Нейробион в инъекциях ежедневно по 3,0 мл в течение 10 дней с последующим переходом на таблетированную форму по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1,5 мес. Препарат был назначен для лечения невропатической боли, наблюдавшейся у пациентки. Но применение препарата Нейробион оправдано также для уменьшения двигательных и чувствительных нарушений, наблюдающихся у пациентов с различными ПНП. Одновременное применение тиамина (B_1), пиридоксина (B_6) и цианокобаламина (B_{12}) стимулирует аксоплазматическую

часть транспорта структурных элементов мембраны или миелиновой оболочки, например холина. Тиамин способствует ремиелинизации через активацию фосфолипазы А. В результате усиливается гидролиз эфиров жирных кислот. Кроме того, посредством усиления энергообеспечения (аденозинтрифосфат) поддерживается аксоплазматический транспорт, что особенно важно для восстановления трофической функции нерва. Через полгода у пациентки наблюдалась легкая слабость в мышцах – разгибателях стоп и ПНП-тип нарушений чувствительности в стопах, снижение вибрационной чувствительности до 5 баллов у основания большого пальца стопы, невропатических болей не отмечалось.

Однако в конце февраля 2023 г. пациентка вновь отметила появление болей стягивающего, ноющего характера в мышцах ног, а также ощущение покалывания, прохождения электрического тока по внутренней поверхности левой руки. Постепенно развилась мышечная слабость, преимущественно в мышцах ног (трудно подниматься по лестнице, вставать со стула, долго ходить), меньше – в мышцах рук.

При осмотре сила в верхних конечностях: в правой дельтовидной мышце – 4,5 балла, в межкостных мышцах справа – 4 балла; мышце, отводящей большой палец справа, – 4,5 балла; в нижних конечностях: m. iliopsoas справа и слева – 3 балла, в разгибателях пальцев – 3 балла, в разгибателях стопы – 4 балла. Сухожильные рефлексы на руках снижены с двух сторон; коленный и ахиллов рефлексы отсутствуют. Чувствительная сфера: гипалгезия с верхней трети бедра, гипералгезия в стопах; глубокая чувствительность (вибрационная – 6 баллов справа и 5,5 балла слева в нижних конечностях; в руках справа 5 и слева – 5,5 балла). Положительный симптом Лассега с двух сторон.

ЭНМГ: выявлены блоки проведения возбуждения в двигательных волокнах нервов ног, а также выпадение F-волн. В целом полученная ЭНМГ-картина удовлетворяет ЭНМГ-критериям ХВДП. Пациентке был поставлен клинический диагноз «ХВДП, ассоциированная с СД». В связи с наличием СД и его плохой компенсацией (уровень глюкозы в крови 15,97 ммоль/л при норме 4,1–5,9), пациентке проведен курс плазмафереза с замещением 5%-го раствора альбумина, а также Нейробиона в инъекциях ежедневно по 3,0 мл в течение 7 дней с последующим переходом на таблетированную форму по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1,5 мес., лечебная физкультура. На фоне лечения была отмечена несомненная положительная динамика в виде нарастания силы мышц ног и рук. В связи с хроническим течением ХВДП и ограниченным по времени эффектом плазмафереза пациентке даны рекомендации по продолжению лечения инфузиями человеческого IgG для внутривенного введения, содержащего не менее 95% IgG в суммарной дозе 2 г/кг с повторными курсами 3–4 раза в год.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представлена пациентка, страдающая декомпенсированным СД 1-го типа, с ранее диагностированной ДПН, которая проявлялась онемением стоп, снижением ахилловых рефлексов и признаками аксонального поражения чувствительных волокон периферических нервов при ЭНМГ. После перенесенной новой коронавирусной инфекции у пациентки остро развился периферический тетрапарез с невропатическими корешковыми болями и чувствительными нарушениями по ПНП-типу, граница которых была более распространенной в сравнении с ранее диагностированной ДПН. При ЭНМГ выявлены признаки сегментарной демиелинизиации в виде локального снижения СРВ, блоков проведения возбуждения, а также выпадения F-волн. Симптомы, а также результаты ЭНМГ удовлетворяли Брайтоновским критериям синдрома Гийена – Барре, который и был поставлен. Патогенетическая терапия (плазмаферез) проведена с положительным эффектом в виде практически полного восстановления мышечной силы и регресса чувствительных нарушений. Через полгода наблюдалась только минимальная слабость в разгибателях мышц стоп. В течение последующих 6 мес. у пациентки наблюдалось несколько вирусных инфекций, протекавших с гипертермией. Обострение в 2023 г. не имело прямой связи с перенесенной ранее вирусной инфекцией. Так же как и дебют, второй эпизод начался с невропатических корешковых болей, но в этот раз более выраженных в левой руке. В последующем присоединились мышечная слабость и онемение в ногах. Однако во время второго эпизода не отмечалось столь быстрого нарастания мышечной слабости. Известно, что синдром Гийена – Барре имеет монофазное течение. Также ранее обсуждалась высокая распространенность ХВДП среди пациентов с СД. Поэтому, вероятнее всего, у пациентки в начале 2022 г. наблюдался дебют ХВДП, особенностью которого было острое начало. Плазмаферез является патогенетическим лечением как при синдроме Гийена – Барре, так и при ХВДП. Поэтому при обоих обострениях на фоне лечения наблюдался выраженный клинический эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многообразие причин ПНП, различное течение, широкий спектр клинических симптомов, сложности интерпретации электрофизиологической картины, недоступность морфологических методов диагностики затрудняют своевременную диагностику. Первичный диагностический этап должен включать лабораторные анализы для исключения СД, алкогольной ПНП и дефицита витамина B_{12} как наиболее частых причин ПНП. Преобладание двигательных расстройств более характерно для аутоиммунных вариантов ПНП. Настороженность врачей в отношении ПНП, а также возможного сочетания различных ПНП у одного пациента позволит вовремя поставить диагноз и назначить необходимую терапию. Лечение ПНП должно быть как комплексным, направленным на устранение причины и патогенетических механизмов повреждения периферических нервов, так и симптоматическим, в том числе с использованием препаратов, нормализующих функцию поврежденных нервов, таких как комплекс витаминов В (Нейробион).

Поступила / Received 22.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 11.06.2023
Принята в печать / Accepted 13.06.2023

Список литературы / References

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. *Полинейропатии: алгоритмы диагностики и лечения*. М.: Горячая линия – Телеком; 2023. 248 с. https://doi.org/10.25780/0004.
   Piradov M.A., Suponeva N.A., Grishina D.A. *Polyneuropathies: algorithms for diagnosis and treatment*. Moscow: Goryachaya liniya – Telekom; 2023. 248 p. (In Russ.) https://doi.org/10.25780/0004.
2. Sommer C., Geber C., Young P., Forst R., Birklein F., Schoser B. Polyneuropathies. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(6):83–90. https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.083.
3. Ахмеджанова Л.Т. Полиневропатия: как поставить диагноз? *Медицинский совет*. 2016;(4):48–52. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-4-48-52.
   Akhmedzhanova L.T. Polyneuropathy: how to diagnose? *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(4):48–52. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-4-48-52.
4. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Ахмеджанова Л.Т., Георгиев С. Первые результаты клинико-диагностического анализа постковидной периферической невропатии. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(4):58–64. https://doi.org/10.17116/oftalma202113704158.
   Avetisov S.E., Surnina Z.V., Akhmedzhanova L.T., Georgiev S. First Results of Clinical Diagnostic Analysis of Post-COVID Peripheral Neuropathy. *Vestnik Oftalmologii*. 2021;137(4):58–62. https://doi.org/10.17116/oftalma202113704158.
5. Boulton A.J., Kempler P., Ametov A., Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29(5):327–333. https://doi.org/10.1002/dmrr.2397.
6. Feldman E.L., Callaghan B.C., Pop-Busui R., Zochodne D.W., Wright D.E., Bennett D.L. et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):42. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0097-9.
7. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Строков И.А. Типичные и атипичные формы диабетических полиневропатий. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(2):16–23. Режим доступа: https://umedp.ru/upload/iblock/927/Tiogamma.pdf.
   Akhmedzhanova L.T., Barinov A.N., Strokov I.A. Typical and atypical forms of diabetic polyneuropathies. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;(2):16–23. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/upload/iblock/927/Tiogamma.pdf.
8. Rajabally Y.A., Stettner M., Kieseier B.C., Hartung H.P., Malik R.A. CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes – diagnosis and management. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(10):599–611. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.123.
9. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A. et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. https://doi.org/10.2337/dc16-2042.
10. Ахмеджанова Л.Т., Мандра Е.В. Болевая диабетическая полиневропатия: современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет*. 2022;(23):86–92. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-86-92.
    Akhmedzhanova L.T., Mandra E.V. Painful diabetic polyneuropathy: modern approaches to diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(23):86–92. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-86-92.
11. Ахмеджанова Л.Т., Мандра Е.В., Перетечикова А.В., Солоха О.А., Чернышева Е.А. Диабетическая автономная нейропатия: современные подходы к диагностике и лечению. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(32):32–38. Режим доступа: https://umedp.ru/upload/iblock/51b/Mandra.pdf.
    Akhmedzhanova L.T., Mandra E.V., Peretechikova A.V., Solokha O.A., Chernysheva E.A. Diabetic autonomic neuropathy: modern approaches to diagnosis and treatment. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(32):32–38. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/upload/iblock/51b/Mandra.pdf.
12. Ziegler D., Tesfaye S., Spallone V., Gurieva I., Al Kaabi J., Mankovsky B. et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;186:109063. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109063.
13. Bongaerts B.W., Rathmann W., Heier M., Kowall B., Herder C., Stöckl D. et al. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1141–1146. https://doi.org/10.2337/dc12-0744.
14. Ponirakis G., Elhadd T., Chinnaiyan S., Hamza A.H., Sheik S., Kalathingal M.A. et al. Prevalence and risk factors for diabetic neuropathy and painful diabetic neuropathy in primary and secondary healthcare in Qatar. *J Diabetes Investig*. 2021;12(4):592–600. https://doi.org/10.1111/jdi.13388.
15. Samakidou G., Eleftheriadou I., Tentolouris A., Papanas N., Tentolouris N. Rare diabetic neuropathies: It is not only distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;177:108932. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108932.
16. Оганов В.В., Мамыкина С.А., Зиновьева О.Е., Стрижаков Л.А., Новиков П.И., Моисеев С.В. Клинические варианты поражения нервной системы при АНЦА-ассоциированных васкулитах. *Врач*. 2022;(4):5–9. https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-01.
    Oganov V.V., Mamykina S.A., Zinovyeva O.E., Strizhakov L.A., Novikov P.I., Moiseev S.V. Clinical variants of lesions of the nervous system in ANCA-associated vasculitis. *Vrach*. 2022;(4):5–9. (In Russ.) https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-01.
17. Rajabally Y.A., Peric S., Cobeljic M., Afzal S., Bozovic I., Palibrk A., Basta I. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with diabetes: a European multicentre comparative reappraisal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(10):1100–1104. https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-322971.
18. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Строков И.А. Диабетические и недиабетические полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):113–120. https://doi.org/10.17116/jnevro201811841113-120.
    Akhmedzhanova L.T., Barinov A.N., Strokov I.A. Diabetic and non-diabetic neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4):113–120. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro201811841113-120.
19. Dyck P.J., Thomas P. K. *Peripheral neuropathy*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. 2753 p.
20. Lehmann H.C., Burke D., Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(9):981–987. https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-320314.
21. Valentin M., Coultas R., Sottile E. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) in Diabetes Mellitus: A Diagnostic Dilemma. *Cureus*. 2022;14(5):e25332. https://doi.org/10.7759/cureus.25332.
22. Rajabally Y.A., Cassereau J., Robbe A., Nicolas G. Disease status in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: inter-centre comparative analysis and correlates. *Eur J Neurol*. 2015;22(11):1469–1473. https://doi.org/10.1111/ene.12767.
23. Stino A.M., Naddaf E., Dyck P.J., Dyck P.J.B. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy-Diagnostic pitfalls and treatment approach. *Muscle Nerve*. 2021;63(2):157–169. https://doi.org/10.1002/mus.27046.
24. Athanasopoulos D., Motte J., Grüter T., Köse N., Yoon M.S., Otto S. et al. Evaluation of the EFNS/PNS diagnostic criteria in a cohort of CIDP patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(5):1110–1121. https://doi.org/10.1002/acn3.51357.
25. Kuwabara S., Tsuneyama A., Misawa S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(10):1035–1036. https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324399.
26. Супонева Н.А., Наумова Е.С., Гнедовская Е.В. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. *Нервно-мышечные болезни*. 2016;6(1):44–53. https://doi.org/10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53.
    Suponeva N.A., Naumova E.S., Gnedovskaya E.V. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adults: diagnostic approaches and first line therapy. *Neuromuscular Diseases*. 2016;6(1):44–53. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53.
27. Rajabally Y.A., Chavada G. Lewis-sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Muscle Nerve*. 2009;39(2):206–220. https://doi.org/10.1002/mus.21199.
28. Shibuya K., Sugiyama A., Ito S., Misawa S., Sekiguchi Y., Mitsuma S. et al. Reconstruction magnetic resonance neurography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol*. 2015;77(2):333–337. https://doi.org/10.1002/ana.24314.
29. Pham M., Oikonomou D., Hornung B., Weiler M., Heiland S., Bäumer P. et al. Magnetic resonance neurography detects diabetic neuropathy early and with Proximal Predominance. *Ann Neurol*. 2015;78(6):939–948. https://doi.org/10.1002/ana.24524.
30. Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия: современное состояние проблемы и лечения. *Неврологический журнал*. 2008;(6):4–12. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/jweivf.
    Strokov I.A., Akhmedzhanova L.T. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: current state of the problem and treatment. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2008;(6):4–12. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/jweivf.
31. Lotan I., Hellman M.A., Steiner I. Diagnostic criteria of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in diabetes mellitus. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(4):278–283. https://doi.org/10.1111/ane.12394.
32. Dunnigan S.K., Ebadi H., Breiner A., Katzberg H.D., Barnett C., Perkins B.A., Bril V. The characteristics of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with and without diabetes – an observational study. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e89344. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089344.
33. Abraham A., Alabdali M., Qrimli M., Albulaihe H., Breiner A., Barnett C. et al. Treatment Responsiveness in CIDP Patients with Diabetes Is Associated with Higher Degrees of Demyelination. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0139674. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139674.
34. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р. и др. *Сахарный диабет 2 типа у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2022. 251 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290.
    Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Sukhareva O.Yu., Galstyan G.R. et al. *Type 2 diabetes mellitus in adults: clinical guidelines*. Moscow; 2022. 251 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290.

35. Colberg S.R., Sigal R.J., Yardley J.E., Riddell M.C., Dunstan D.W., Dempsey P.C. et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2065–2079. https://doi.org/10.2337/dc16-1728.
36. Isenberg-Grzeda E., Kutner H.E., Nicolson S.E. Wernicke – Korsakoff-syndrome: under-recognized and under-treated. *Psychosomatics.* 2012;53(6):507–516. https://doi.org/10.1016/j.psym.2012.04.008.
37. Calderón-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(1):5–13. https://doi.org/10.1111/cns.13207.
38. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol.* 2014;120:915–926. https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4087-0.00060-7.
39. Karaganis S., Song X.J. B vitamins as a treatment for diabetic pain and neuropathy. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(5):1199–1212. https://doi.org/10.1111/jcpt.13375.
40. Horasanli B., Hasturk A.E., Arikan M, Togral G., Helvacioglu F., Dagdeviren A. et al. Comparative evaluation of the electrophysiological, functional and ultrastructural effects of alpha lipoic acid and cyanocobalamin administration in a rat model of sciatic nerve injury. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2017;30(5):967–974. https://doi.org/10.3233/BMR-150386.
41. Baltrusch S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *Biomed Res Int.* 2021:9968228. https://doi.org/10.1155/2021/9968228.
42. Stein J., Geisel J., Obeid R. Association between neuropathy and B-vitamins: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021;28(6):2054–2064. https://doi.org/10.1111/ene.14786.
43. Didangelos T., Karlafti E., Kotzakioulafi E., Margariti E., Giannoulaki P., Batanis G. Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2021;13(2):395. https://doi.org/10.3390/nu13020395.
44. Fonseca V.A., Lavery L.A., Thethi T.K., Daoud Y., DeSouza C., Ovalle F. et al. Metanx in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial. *Am J Med.* 2013;126(2):141–149. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.06.022.
45. Chauhan A., Patil A., Bhosale U., Bhat S. Screening and assessment of polyneuropathy in diabetic patients and the effect of vitamin b12 administration on the course of neuropathy. *J Clin Diagn Res.* 2018;12(8):FC10–FC13. https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/36126.11943.
46. Зиновьева О.Е., Егоров П.Д., Новиков В.Н., Ловчев И.М. Диабетическая невропатия в сочетании с дефицитарным состоянием. *Медицинский совет.* 2022;(2):95–99. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-95-99. Zinovyeva O.E., Egorov P.D., Novikov V.N., Lovchev I.M. Diabetic neuropathy in combination with deficiency state. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(2):95–99. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-95-99.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Л.Т. Ахмеджанова, О.А. Солоха**
Написание текста – **Л.Т. Ахмеджанова, Е.В. Мандра**
Сбор и обработка материала – **Л.Т. Ахмеджанова, Е.В. Мандра, Т.А. Янакаева, О.А. Солоха**
Обзор литературы – **Е.В. Мандра, Л.Т. Ахмеджанова**
Перевод на английский язык – **Е.В. Мандра**
Анализ материала – **Л.Т. Ахмеджанова**
Статистическая обработка – **Е.В. Мандра**
Редактирование – **Л.Т. Ахмеджанова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Л.Т. Ахмеджанова**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Louiza T. Akhmedzhanova, Oksana A. Solokha**
Text development – **Louiza T. Akhmedzhanova, Ekaterina V. Mandra**
Collection and processing of material – **Louiza T. Akhmedzhanova, Ekaterina V. Mandra, Tatyana A. Yanakaeva, Oksana A. Solokha**
Literature review – **Ekaterina V. Mandra, Louiza T. Akhmedzhanova**
Translation into English – **Ekaterina V. Mandra**
Material analysis – **Louiza T. Akhmedzhanova**
Statistical processing – **Ekaterina V. Mandra**
Editing – **Louiza T. Akhmedzhanova**
Approval of the final version of the article – **Louiza T. Akhmedzhanova**

Информация об авторах:

Ахмеджанова Луиза Талгатовна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. 1; luiziana78@mail.ru
Мандра Екатерина Владимировна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. 1; emandra97@mail.ru
Янакаева Татьяна Александровна, к.м.н., врач-невролог, Университетская клиническая больница №3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, 5
Солоха Оксана Александровна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. 1; soloxa71@mail.ru

Information about the authors:

Louiza T. Akhmedzhanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; luiziana78@mail.ru
Ekaterina V. Mandra, Postgraduate Student, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; emandra97@mail.ru
Tatyana A. Yanakaeva, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, University Clinical Hospital No. 3 of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 4, 5, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia
Oksana A. Solokha, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; soloxa71@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-181

Оригинальная статья / Original article

Реалии современной уратснижающей терапии при подагре

И.Г. Красивина[1], https://orcid.org/0009-0005-7143-2307, ikrasivina@yandex.ru
Л.Н. Долгова[2]✉, https://orcid.org/0000-0003-0244-9699, L.Dolgova@dkb.yar.ru
Н.В. Долгов[1,2], https://orcid.org/0000-0003-2181-9325, dolgov64942@yandex.ru
Д.Ю. Бахвалова[3], https://orcid.org/0009-0005-5276-5149, dbahvalova@inbox.ru
[1] Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5
[2] Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21
[3] Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Вологда; 160009, Россия, Вологда, ул. Челюскинцев, д. 48

Резюме
Введение. В лечении больного подагрой важно достижение целевого уровня мочевой кислоты (МК) менее 360 мкмоль/л, что снижает частоту острых приступов артрита и улучшает прогноз коморбидных заболеваний. Купирование острого подагрического артрита вызывает значительно меньше затруднений по сравнению с назначением уратснижающей терапии (УСТ). Причины недостижения целевого уровня МК могут быть как объективными, так и субъективными.
Цель. Проанализировать объективные и субъективные составляющие активности и эффективности УСТ в условиях реальной амбулаторной практики.
Материалы и методы. Одномоментное поперечное исследование случайно выбранных 117 амбулаторных карт пациентов с установленным диагнозом «подагра». Средний возраст 58,6 ± 13,1 года, средний уровень МК 423,7 ± 122,4 мкмоль/л. Дополнительно проводили анонимное анкетирование врачей и больных подагрой по вопросам УСТ.
Результаты. Больные подагрой в анализируемой группе характеризовались высокой степенью полиморбидности: у женщин и мужчин соответственно имелись артериальная гипертензия в 100 и 79%, сахарный диабет 2-го типа – в 39 и 23%, остеоартрит – в 73 и 57% случаев. При неизбежной полипрагмазии УСТ назначалась 37,6% пациентов. Достижение целевых уровней МК зарегистрировано у 23,8% мужчин и 39,4% женщин. Неуспешность в достижении целевого уровня МК была взаимосвязана с приемом диуретиков, повышенным уровнем креатинина и индексом массы тела. Активность врачей в назначении УСТ составляла более 70%, но знание единого целевого уровня МК продемонстрировали от 6 до 13% в зависимости от опыта работы при чрезмерном допущении использования УСТ во время острого приступа подагры (от 19 до 36,5%). Приверженность к систематическому приему урикостатиков продемонстрировали 38,8% больных подагрой.
Заключение. В улучшении нуждаются все составляющие диагностического и лечебного процесса курации подагрического пациента.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, сердечно-сосудистые заболевания, реальная амбулаторная практика, аллопуринол, фебуксостат

Для цитирования: Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Долгов Н.В., Бахвалова Д.Ю. Реалии современной уратснижающей терапии при подагре. *Медицинский совет*. 2023;17(10):116–126. https://doi.org/10.21518/ms2023-181.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Realities of modern urate-reducing therapy for gout

Irina G. Krasivina[1], https://orcid.org/0009-0005-7143-2307, ikrasivina@yandex.ru
Lidiya N. Dolgova[2]✉, https://orcid.org/0000-0003-0244-9699, L.Dolgova@dkb.yar.ru
Nikolay V. Dolgov[1,2], https://orcid.org/0000-0003-2181-9325, dolgov64942@yandex.ru
Darya Yu. Bakhvalova[3], https://orcid.org/0009-0005-5276-5149, dbahvalova@inbox.ru
[1] Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia
[2] Clinical Hospital "RZD-Medicine" in the City of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia
[3] Clinical Hospital "RZD-Medicine" in the City of Vologda; 48, Chelyuskintsev St., Vologda, 160009, Russia

Abstract
Introduction. In the treatment of a patient with gout, it is important to achieve the target level of uric acid (UA) < 360 μmol/l, which reduces the frequency of acute attacks of arthritis and improves the prognosis of comorbid diseases. Relief of acute gouty arthritis causes much less difficulty compared with the appointment of urate-lowering therapy (UST). The reasons for not achieving the target level of MC can be both objective and subjective.
Aim. To analyze the objective and subjective components of the activity and effectiveness of UST in real outpatient practice.
Material and methods. A cross-sectional study of 117 randomly selected outpatient records of patients diagnosed with gout. Mean age 58.6 ± 13.1, mean UA level 423.7 ± 122.4 μmol/L. Additionally, an anonymous survey of doctors and patients with gout was conducted on the issues of UST.

© Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Долгов Н.В., Бахвалова Д.Ю., 2023

Results. Patients with gout in the analyzed group were characterized by a high degree of polymorbidity: women and men, respectively, had arterial hypertension in 100 and 79%, type 2 diabetes mellitus in 39 and 23%, osteoarthritis in 73 and 57%. With inevitable polypharmacy, UST was prescribed in 37.6% of patients. Achievement of target levels of UA was registered in 23.8% of men and 39.4% of women. Failure to achieve the target sUA was associated with diuretics, elevated creatinine, and body mass index. Physicians were more than 70% active in prescribing UST, but knowledge of a single target UA level was demonstrated by 6 to 13%, depending on work experience, with an excessive assumption of UST use during an acute gout attack (19 to 36.5%). Adherence to the systematic use of uricostatics was demonstrated by 38.8% of patients with gout.
Conclusion. All components of the diagnostic and therapeutic process of curing a gouty patient need to be improved.

Keywords: hyperuricemia, gout, cardiovascular disease, real outpatient practice, allopurinol, febuxostat

For citation: Krasivina I.G., Dolgova L.N., Dolgov N.V., Bakhvalova D.Yu. Realities of modern urate-reducing therapy for gout. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):116–126. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-181.

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

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность подагры среди взрослого населения составляет 0,05–3% в разных странах мира, в частности в Европе около 2% [1, 2], при этом отмечаются высокие темпы роста данной патологии. В специальном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах Российской Федерации, распространенность подагры установлена в 0,3% случаев [3].

Обязательный предиктор и один из диагностических критериев подагры – гиперурикемия (ГУ) встречается значительно чаще – у 21,4% населения (43,4 млн) и имеет четкую возрастную зависимость. В США в возрасте 40–49 лет ГУ зафиксирована у 17,9% жителей, после 85 лет – у 36,8% [4, 5].

Схожие результаты получены в исследовании распространенности ГУ в китайской этнической популяции Bai, живущей в условиях высокогорья: ГУ была выявлена у 24,8%, при этом она выявлялась у 33,2% мужчин и 11,0% женщин. Встречаемость ГУ у людей в возрасте 50 лет и старше была 30,1% против 19,2% среди лиц возраста (30–40 лет) [6].

В Российской Федерации распространенность ГУ, по данным исследования ЭССЕ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в рЕгионах), составляла 16,8% (по общепринятым на момент проведения исследования критериям, учитывающим различия для мужчин и женщин), в том числе 25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин, что соответствовало приблизительно 14,9 млн населения в возрасте 25–64 лет [7].

В настоящее время под ГУ понимается повышение сывороточной концентрации мочевой кислоты (МК) независимо от пола более 6,0 мг/дл (более 360 мкмоль/л) как границы, выше которой имеется пожизненный риск развития подагры, а также как уровня, идентичного минимальному целевому показателю уремии при проведении уратснижающей терапии (УСТ). Сывороточная концентрация уратов более 6,8 мг/дл (405 мкмоль/л), при которой развивается быстрая продольная кристаллизация при температуре 37 °С, при снижении температуры до 35 °С также снижается до 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) [8, 9]. Риск развития подагры при наличии ГУ варьирует от 2 до 36% в течение 5–10 лет [10, 11]. Бессимптомное течение ГУ на ранних стадиях более чем в 20% случаев ассоциируется с образованием кристаллов МК в разных органах и тканях [12]. Например, у пациентов, не страдавших подагрой, при оперативном вмешательстве кристаллы моноурата натрия были обнаружены в коронарных артериях и тканях предстательной железы [13].

Сопряженность коморбидных метаболических состояний была изучена при анализе первичной медицинской документации 937 пациентов, из которых 253 были с ГУ (360 мкмоль/л и более) и 684 с нормоурикемией (менее 360 мкмоль/л). Пациенты с ГУ характеризовались в 4 раза более высоким уровнем метаболической коморбидности, чем лица с нормальным уровнем МК. У людей с повышенным уровнем МК чаще встречалась не только подагра (в 6,25 раза), но также уролитиаз с хронической болезнью почек (ХБП, в 2,2 раза) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ, в 1,9 раза). При ГУ у женщин в 2,2 раза чаще, чем у мужчин, встречался сахарный диабет 2-го типа (СД2) [14].

В настоящее время накоплена большая доказательная база о неблагоприятном влиянии ГУ на течение заболеваний сердечно-сосудистой системы (артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, острого нарушения мозгового кровообращения и др.) [15–18], опорно-двигательного аппарата (остеоартроза, подагры) [5, 19], метаболические нарушения (инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемии, СД2) [20].

Жесткий контроль уровня МК снижает частоту острых приступов подагры и ухудшения течения сопутствующих ей заболеваний, таких как АГ, СД, ССЗ и мочекаменная болезнь (МКБ). В ретроспективном исследовании больные подагрой были разделены на две группы: 53 пациента со средним уровнем МК в сыворотке крови менее 6 мг/дл и 147 пациентов со средним уровнем МК 6 мг/дл и более. Наличие сопутствующих заболеваний, таких как АГ, СД2, ХБП, ССЗ и МКБ, сравнивалось в каждой группе на исходном уровне и во время последнего контрольного визита. Частота острых приступов подагры также сравнивалась между группами. В течение среднего периода наблюдения 7,6 года ежегодная частота острых приступов и новых случаев АГ, СД2, ССЗ и МКБ была ниже в группе, достигавшей целевого уровня МК по сравнению с группой,

не достигавшей его. В группе адекватного лечения АГ увеличилась с 58 до 68%, СД2 – с 8 до 15%, ССЗ – с 23 до 28%, МКБ – с 8 до 11%, и у двух пациентов отмечалось снижение стадии ХБП. В группе, получавшей неадекватное лечение, АГ увеличилась с 22 до 48% ($p < 0,001$), СД2 – с 6 до 18% ($p < 0,001$), ССЗ – от 5 до 12% ($p = 0,004$) и МКБ – от 3 до 11% ($p = 0,001$). Только в одном случае было выявлено увеличение стадии ХБП [21].

Актуальным остается вопрос коррекции ГУ и ведения больных подагрой. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Ревматология»[1] первичная врачебная медико-санитарная помощь пациентам с метаболическими заболеваниями суставов (подагра, псевдоподагра, охроноз и др.) оказывается врачом – участковым терапевтом, врачом общей практики (семейным врачом) по рекомендации врача-ревматолога. Высокая занятость врачей-терапевтов, стоящие перед ними разнообразные задачи приводят к ряду проблем по ведению ревматологических больных, в частности правильности и своевременности диагностики ревматических заболеваний, назначения адекватной терапии [22–26].

Аналогичные тенденции отмечены в зарубежных научных работах. Анализ диагностико-лечебных назначений 673 больным подагрой, обратившихся за первичной помощью к врачам общей практики за период 2001–2004 гг., показал следующее: в течение 1 мес. после консультации мониторинг липидов проведен 5% пациентов, артериального давления – 26%, глюкозы – 6% и функции почек – 21%. 583 консультации были по поводу острой подагры. Наиболее часто назначались традиционные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – 68%, за ними следовали колхицин – 15%, коксибы – 5% и только обезболивающие – 5%. Наиболее часто назначаемыми традиционными НПВП были диклофенак – 41% и индометацин – 32%. Гастропротекция совместно с НПВП назначалась 17% пациентов. 66% пациентов, получавших колхицин, получали его в высоких дозах (500 мкг не менее 4 раз в день). УСТ была назначена в течение 12 мес. 23% пациентов, при этом 19% УСТ инициировалась во время острого приступа [27].

Действующий стандарт первичной медико-санитарной помощи при подагре, утвержденный приказом Министерства «Об утверждении стандарта оказания медицинской помощи больным подагрой»[2], в качестве средства для лечения включает только аллопуринол в ориентировочной дневной дозе (ОДД) 200 мг с частотой назначения 1 и ненаркотические анальгетики и НПВП (диклофенак в ОДД 50 мг с частотой назначения 1 и метилпреднизолон в ОДД 40 мг с частотой назначения 0,1).

Современная стратегия лечения подагры основана на рекомендациях Ассоциации ревматологов России 2017 г., Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) 2016–2018 гг., Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) 2020 г. [28] и включает купирование острого приступа подагры, применение УСТ, а также рекомендации по изменению образа жизни и лекарственной терапии коморбидных заболеваний [15, 29–32].

Купирование острого приступа подагры вызывает у практического врача значительно меньше затруднений по сравнению с назначением стратегически важной УСТ. Следует также помнить о том, что участником длительного стратегического лечения до достижения поставленной цели всегда является сам пациент, роль которого в коррекции ГУ трудно переоценить.

Цель – провести анализ объективных и субъективных составляющих активности и эффективности УСТ в условиях реальной амбулаторной практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное поперечное исследование случайно выбранных 117 амбулаторных карт пациентов, наблюдавшихся в клинической больнице «РЖД-Медицина» город Ярославль» с установленным диагнозом «подагра» (М10 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра). Средний возраст группы 58,6 ± 13,1 года, средний уровень МК 423,7 ± 122,4 мкмоль/л. Оба признака имели нормальное распределение. Дополнительно для уточнения субъективных составляющих УСТ проводили анонимное добровольное анкетирование врачей по вопросам выявления ГУ и назначения УСТ и больных подагрой по вопросам их информированности о состоянии своего здоровья и приверженности к терапии уратснижающими препаратами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объективные характеристики уратснижающей терапии в реальных амбулаторных условиях

Основные характеристики пациентов, у которых был проведен анализ амбулаторных карт, в зависимости от пола представлены в *табл. 1*. Женщины были на 16% ($t = -3,5$; $p = 0,0007$) старше, а также имели более высокий (на 14%, $t = -3,3$; $p = 0,0014$) индекс массы тела (ИМТ) и уровень общего холестерина (на 17%, $t = -2,4$; $p = 0,0168$), в остальных рутинных биохимических параметрах половые различия отсутствовали.

И для мужчин, и для женщин, больных подагрой, была характерна высокая степень полиморбидности. Основные нозологические единицы, имевшиеся в группах мужчин и женщин, представлены на *рис. 1*. У женщин диагностировали в 1,3 раза чаще АГ ($p = 0,0049$) и остеоартриты всех локализаций ($p = 0,0018$); в 3,3 раза чаще эутиреоидный зоб ($p = 0,0007$); в 2,25 раза чаще гипотиреоз ($p = 0,0429$), а у мужчин в 4,1 раза чаще диагностировали неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП, $p = 0,0182$).

Назначение УСТ в дополнение к диетическим рекомендациям, уровни МК и назначение сопутствующей противовоспалительной терапии в подгруппах представлены в *табл. 2*.

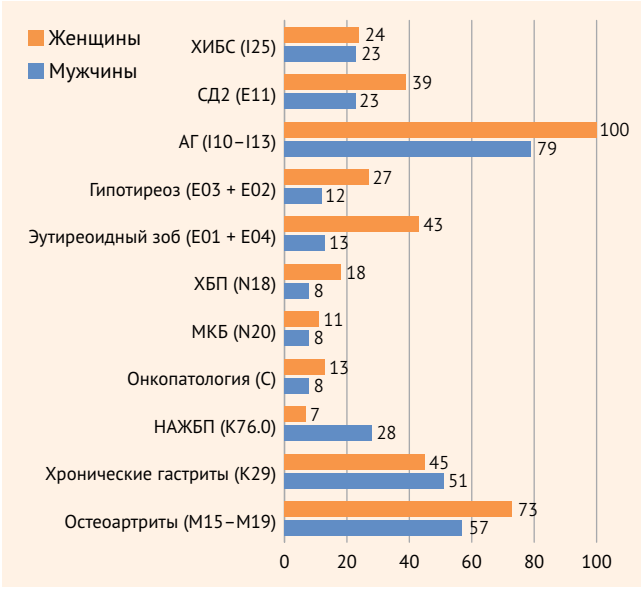
[1] Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. №900н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Ревматология» (в ред. Приказа Минздрава России от 21.02.2020 №114н).
[2] Приказ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 11 февраля 2005 г. №124 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным подагрой».

● ***Таблица 1.*** Характеристики больных подагрой мужчин и женщин, M ± SD
● ***Table 1.*** Characteristics of men and women with gout, M ± SD

Параметр	Мужчины	Женщины
Количество, n	84	33
Возраст	**56,1 ± 12,9**	**65,0 ± 11,2***
ИМТ	**30,6 ± 4,7**	**34,7 ± 7,2***
Мочевая кислота	426,5 ± 113,7	416,7 ± 143,8
Гликемия	6,3 ± 1,2	6,5 ± 2,3
Креатинин	102,9 ± 26,9	93,8 ± 23,5
Холестерин общий	**5,3 ± 1,5**	**6,2 ± 2,0***
Триглицериды	2,2 ± 1,4	3,1 ± 4,5
ЛПНП	3,1 ± 1,2	3,5 ± 1,1
ЛПВП	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,4
АСТ	27,6 ± 21,4	42,4 ± 63,2
АЛТ	35,3 ± 34,5	42,5 ± 54,5

Примечание. ИМП – индекс массы тела; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; АСТ – аспартатаминотрасфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.
* p < 0,05.

● ***Рисунок 1.*** Полиморбидная отягощенность больных подагрой в зависимости от пола, %
● ***Figure 1.*** Multimorbidity burden in patients with gout according to gender, %



НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; МКБ – мочекаменная болезнь; ХБП – хроническая болезнью почек; АГ – артериальная гипертензия; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца.
Примечание. В скобках указаны коды заболеваний по Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

● ***Таблица 2.*** Назначение уратснижающей и противовоспалительной терапии больным подагрой
● ***Table 2.*** Administration of urate-lowering and anti-inflammatory therapy to patients with gout

Показатель	Мужчины (n = 84)		Женщины (n = 33)		Все пациенты (n = 117)	
	УСТ(+)	УСТ(–)	УСТ(+)	УСТ(–)	УСТ(+)	УСТ(–)
Количество, n (%)	35 (41,7)	49 (58,3)	9 (27,3)	24 (72,7)	44 (37,6)	73 (62,4)
Возраст, M ± SD, лет	55,6 ± 13,1	56,1 ± 13,1	61,9 ± 13,6	66,2 ± 10,3	57,2 ± 13,3	59,5 ± 13,0
Аллопуринол: • n (%); • средняя доза, M ± SD, мг	32 (91); 104,5 ± 38,3	–	9 (100); 116,7 ± 70,7	–	41 (93); 107,3 ± 6,9	–
Фебуксостат, n (%)	3 (9)	–	0 (0)	–	3 (7)	–
МК, M ± SD, мкмоль/л	429,3 ± 104,8	424,8 ± 120,8	450,6 ± 164,3	403,9 ± 137,0	432,9 ± 118,7	417,9 ± 1257
НПВП, n (%)	12 (34)	10 (20)	5 (55,5)	1 **(11)***	17 (39)	11 **(15)***
Колхицин, n (%)	2 (6)	0	0	0	2 (4,5)	0

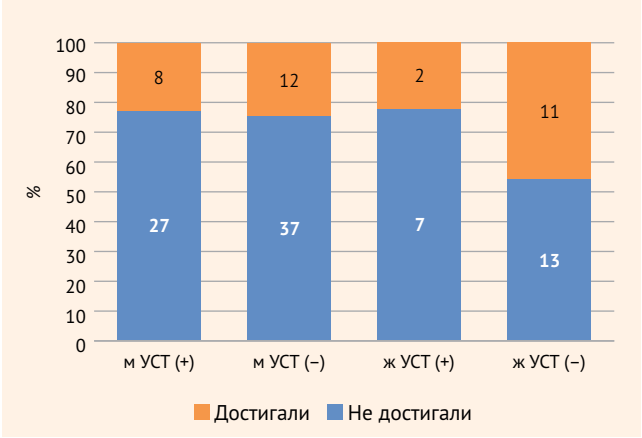
Примечание. УСТ – уратснижающая терапия; МК – мочевая кислота; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.
* p < 0,01 между УСТ(+) и УСТ(–).

В целом по группе активность назначения УСТ при подагре составила 37,6%, при этом преобладающим урикостатиком был аллопуринол (93%). В подгруппе женщин прослеживалась тенденция к более редкому назначению УСТ, но при ее назначении в 5 раз чаще назначались НПВП. Фебуксостат в качестве уратснижающего и колхицин в качестве противовоспалительного препарата в изученной группе назначались редко и только мужчинам.

Достижение целевого уровня МК менее 360 мкмоль/л в различных подгруппах представлено на диаграмме (*рис. 2*), которая демонстрирует более успешную немедикаментозную коррекцию ГУ у женщин.

Взаимосвязи успешности в достижении целевого уровня МК проанализированы с помощью корреляционного анализа Спирмена, результаты которого представлены в *табл. 3*. У мужчин отмечалась прямая взаимосвязь достижения уровня МК менее 360 мкмоль/л с возрастом (r = 0,31; p < 0,05) и обратные связи с наличием сопутствующей НАЖБП (r = –0,22; p < 0,05) и приемом петлевых диуретиков (r = –0,25; p < 0,05). Для женщин наиболее выраженной была обратная взаимосвязь с уровнем креатинина (r = –0,45; p < 0,05), а также с приемом индапамида (r = –0,35; p < 0,05). Для обоих полов выявлена обратная взаимосвязь с ИМТ.

Рисунок 2. Достижение целевого уровня мочевой кислоты менее 360 мкмоль/л в подгруппах мужчин и женщин, получающих и не получающих уратснижающую терапию, %
Figure 2. Achievement of the target uric acid level less than 360 μmol/l in the subgroups of men and women who received and those who did not receive urate-lowering therapy, %



УСТ – уратснижающая терапия; м – мужчины; ж – женщины.

Таблица 3. Взаимосвязи достижения целевого уровня МК (корреляции Спирмена)
Table 3. Inter-relationships for achieving the target UA level (Spearman Correlation Coefficients)

Показатель	Мужчины	Женщины	Все пациенты
Возраст	**0,31***	0,08	**0,28***
ИМТ	**–0,3***	**–0,35***	**–0,27***
Креатинин	–0,11	**–0,45***	**–0,26***
НАЖБП	**–0,22***	–0,03	**–0,2***
Индапамид	–0,05	**–0,35***	–0,09
Петлевые диуретики	**–0,25***	–0,19	–0,13

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.
* $p < 0,05$.

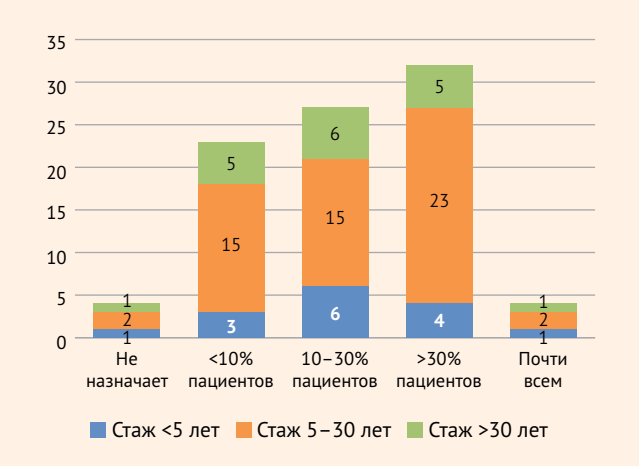
Таблица 4. Специальности и стаж работы врачей, анкетированных по вопросам гиперурикемии
Table 4. Specialties and work experience of doctors who were surveyed on hyperuricemia issues

Специальности	Мужчины	Женщины	Всего	Стаж менее 5 лет	Стаж 5–30 лет	Стаж более 30 лет
Терапевтические	62	9	71	14	48	16
Хирургические	11	8	19	1	9	2
Всего	**73**	**17**	**90**	**15**	**57**	**18**

Субъективные характеристики активности уратснижающей терапии в реальных амбулаторных условиях

Анонимное добровольное анкетирование по вопросам выявления ГУ и назначения УСТ было рандомно предложено 100 врачам. Ответили на вопросы анкеты 90 специалистов (73 женщины и 17 мужчин). Средний возраст составил 42,9 ± 12,9 года, средний стаж работы по специальности – 18,3 ± 12,4 года. По специализации и стажу работы (*табл. 4*) среди ответивших преобладали

Рисунок 3. Частота назначения исследования на уровень мочевой кислоты в крови врачами с различным стажем работы
Figure 3. The frequency of uric acid blood testing by doctors with different work experience



врачи терапевтических специальностей (79%), в том числе 55 терапевтов (61%) со стажем работы от 5 до 30 лет (56%).

Частота назначения анализа крови на уровень МК представлена на *рис. 3*, из которого видно, что 40% врачей достаточно часто направляют своих пациентов на данное исследование (более 30% либо почти всех).

Принципы оценки полученных результатов исследования урикемии и тактики назначения УСТ врачами с разным стажем работы представлены в *табл. 5*.

Подавляющее большинство врачей, участвовавших в анкетировании (в среднем около 80%), при оценке уровня МК как повышенного ориентируются на цифры, более высокие, чем существующие в современных рекомендациях и консенсусах. Назначают УСТ более 70% врачей, при этом используют аллопуринол от 100% в группе молодых специалистов (стаж менее 5 лет) до 93% в группе врачей предпенсионного и пенсионного возраста. Назначают в качестве уратснижающего препарата фебуксостат 10% молодых специалистов и 20% врачей с большим стажем работы. Допускают назначение УСТ при остром приступе подагры 33,3% молодых специалистов, 36,5% врачей со стажем от 5 до 30 лет и лишь 18,8% врачей старшего поколения. Корреляционный анализ Спирмена выявил сопряженность сдержанной тактики назначения УСТ (назначение небольших доз урикостатиков на старте терапии) с участием в образовательных мероприятиях ($r = 0,32$; $p < 0,05$) и чтением журнальных статей ($r = 0,23$; $p < 0,05$) по вопросам ГУ и (или) подагры хотя бы один раз в год.

Следующим этапом работы было проведено интервьюирование 36 пациентов, которым была назначена УСТ. Избранные характеристики представлены в *табл. 6*. Группа состояла из 22 мужчин и 14 женщин, более 70% из которых знали свой уровень МК. Статистически значимых различий по фенотипическим, клиническим и анамнестическим характеристикам между мужчинами и женщинами не было обнаружено.

Приверженность к приему УСТ отражена на *рис. 4*. Отказ или нерегулярный прием уратснижающего препарата

● ***Таблица 5.*** Оценка уровня мочевой кислоты и назначение уратснижающей терапии врачами с различным стажем работы
● ***Table 5.*** Evaluation of uric acid levels and administration of urate-lowering therapy by doctors with different work experience

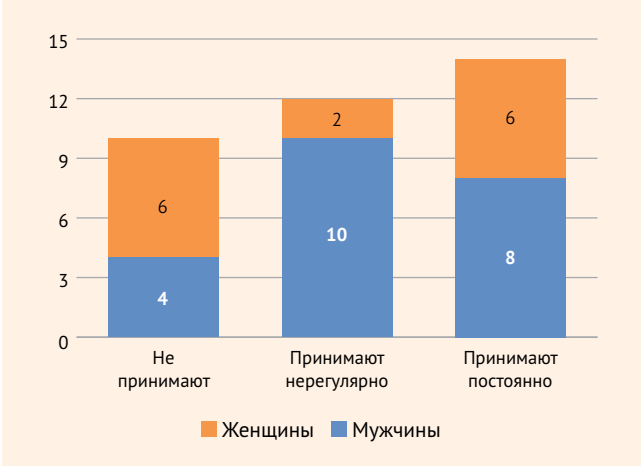
Показатель	Стаж работы		
	Менее 5 лет	5–30 лет	Более 30 лет
Считают повышенным уровень МК у мужчин, M ± SD, мкмоль/л	413,2 ± 25,2	417,7 ± 52,6	424,6 ± 66,3
Считают повышенным уровень МК у женщин, M ± SD, мкмоль/л	375,1 ± 37,8	379,5 ± 54,2	397,1 ± 71,9
Ориентируются на ВГН 420 мкмоль/л для мужчин и 360 мкмоль/л для женщин, %	53,3	25,5	11,8
Ориентируются на единый уровень ВГН 360 мкмоль/л независимо от пола, %	6,7	12,7	5,9
Назначают УСТ, %	71,4	71,9	72,2
Назначают аллопуринол, %	100	97,7	93,3
Назначают фебуксостат, %	10	20,5	20,0
Уровень МК, при котором назначают УСТ у мужчин, M ± SD	408,2 ± 32,2	453,3 ± 80,6	454,4 ± 113,8
Уровень МК, при котором назначают УСТ у женщин, M ± SD	375,3 ± 41,6	442,8 ± 83,8	429,8 ± 103,4
Считают необходимым назначать УСТ при остром приступе подагры, %	33,3	36,5	18,8
Считают важной медленную титрацию дозы при УСТ, %	86,7	74,5	82,4
Предпочитают сразу назначать максимальную дозу препарата при УСТ, %	0	24,0	17,6
Считают важной роль немедикаментозной коррекции гиперурикемии, %	100	94,5	72,2

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы; МК – мочевая кислота; УСТ – уратснижающая терапия.

● ***Таблица 6.*** Избранные клинические характеристики проинтервьюированных больных подагрой
● ***Table 6.*** Individual clinical characteristics of interviewed patients with gout

Показатель	Мужчины	Женщины
Количество, n	22	14
Возраст, M ± SD, лет	56,5 ± 9,2	62,3 ± 10,2
Индекс массы тела, M ± SD, кг/м^2	30,4 ± 5,6	31,3 ± 7,4
Знает свой уровень мочевой кислоты, n (%)	16 (72,7)	10 (71,4)
Боли в суставах, n (%)	18 (81,8)	13 (92,8)
Число болезненных суставов, M ± SD	1,7 ± 0,9	2,4 ± 0,5
Давность установления диагноза, M ± SD, лет	5,7 ± 5,9	2,3 ± 2,5
Частота обострений артрита, раз в год , M ± SD	1,5 ± 0,8	2,1 ± 0,6

● ***Рисунок 4.*** Приверженность к уратснижающей терапии у мужчин и женщин, больных подагрой
● ***Figure 4.*** Adherence to urate-lowering therapy in men and women with gout



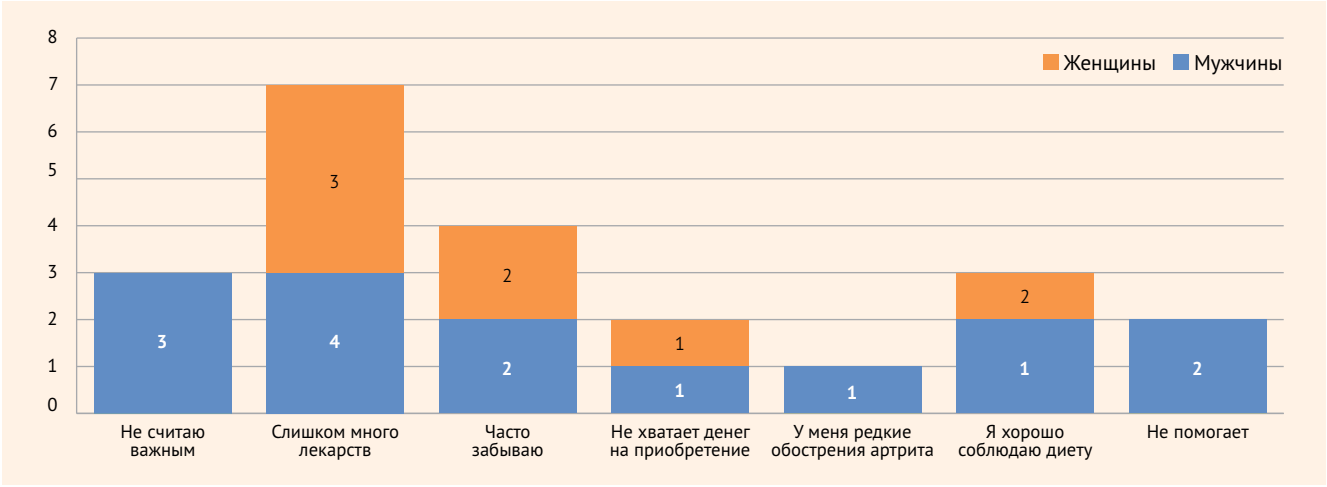
продемонстрировали 14 из 22 мужчин и 8 из 14 женщин. Статистически значимых половых различий в приверженности к УСТ не выявлено. Причины, по которым респонденты отказывались от приема УСТ или ее систематичности, представлены на *рис. 5*.

Лидирующим ответом о причинах отказа или нерегулярности УСТ была полипрагмазия (50% респондентов), а остальные причины, высказанные нашими пациентами, были действительно субъективными и скорее свидетельствовали в пользу недостаточной информированности пациентов о целях и принципах контроля уремии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ведение коморбидных пациентов с наличием ГУ и подагры не должно ограничиваться только изменением образа жизни, требуется назначение УСТ [33, 34]. В нашем кратком поперечном исследовании прием УСТ больными подагрой зафиксирован в 37,6%, при этом в 93% случаев назначался аллопуринол. Сопоставим это с обновленными международными рекомендациями: начинать УСТ сразу после установления диагноза «подагра» необходимо у пациентов в возрасте менее 40 лет (в группе преобладали

● ***Рисунок 5.*** Причины отказа или несистематичности уратснижающей терапии
● ***Figure 5.*** Reasons for refusal or irregular use of urate-lowering therapy



пациенты старшего возраста), при сывороточном уровне МК более 8,0 мг/дл (480 мкмоль/л) и (или) наличии сопутствующих заболеваний (почечной недостаточности, АГ, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности) [31]. В остальных случаях медикаментозное лечение инициируют при рецидивах артрита (два и более раза в год), наличии тофусов, уратной артропатии, при уратном нефролитиазе [35].

Препаратом первой линии много десятилетий считается аллопуринол в начальной дозировке 50–100 мг/сут с последующим повышением дозы каждые 2–4 нед. до достижения целевых показателей. Цель терапии – предотвращение образования кристаллов моноурата натрия и растворение уже сформированных посредством поддержания уровня МК менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л). При образовании тофусов (вне зависимости от локализации), подагрической артропатии или частых приступах артрита целевой считается концентрация менее 5 мг/дл (300 мкмоль/л) [31].

Действительно, 93% пациентов изученной группы назначался аллопуринол в стартовой дозе 50–100 мг, однако дальнейшее титрование дозы препарата отсутствовало. Во многом это было связано с субъективными особенностями пациентов, которые не считали важным продолжать УСТ до достижения цели. В этом плане интересно сравнение с одноцентровым проспективным 6-месячным исследованием, проведенном в Научно-исследовательском институте ревматологии имени В.А. Насоновой в период с января 2017 г. по январь 2021 г. Оценивали эффективность аллопуринола при назначении в соответствии со стратегией «лечение до цели». В исследовании приняли участие 78 пациентов с подагрой (средний возраст 50,7 года, 71 мужчина и 7 женщин), которым инициировали терапию аллопуринолом в начальной дозе 100 мг 1 раз в сутки с увеличением каждые 2–3 нед. на 100 мг/сут вплоть до достижения целевого уровня МК, при необходимости до максимально допустимой – 900 мг/сут. У пациентов с наличием ХБП 3-й степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации в пределах 30–59 мл/мин/1,73 м^2) максимальная доза аллопуринола составила 300 мг/сут. Далее пациент принимал препарат в подобранной дозе вплоть до 6 мес. до завершения исследования. У 22% пациентов, завершивших исследование, уровень МК на момент завершающего визита превысил целевой, хотя и был ранее достигнут в процессе титрования дозы аллопуринола. 5 из 15 указанных пациентов принимали на момент прекращения титрования низкие дозы препарата (300 мг/сут и менее), еще 5 пациентов – средние (400–600 мг/сут) и оставшиеся 5 пациентов – высокие (700–900 мг/сут). Таким образом, возможность эскалации дозы препарата оставалась у 14 из тех 15 пациентов, у которых исходно целевой уровень МК был достигнут, однако на момент окончания исследования уровень МК вновь превышал целевой [36]. Исследование продемонстрировало, что значительная часть пациентов, принимающих аллопуринол, не достигают необходимого уровня МК сыворотки, что объясняется использованием низких доз, тогда как данные об эффективности высоких (более 600 мг/сут) и средних (400–600 мг/сут) доз аллопуринола весьма ограничены [37, 38].

Эффективным урикостатиком признан фебуксостат (оригинальный препарат Аденурик®) – непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы. В отличие от аллопуринола, фебуксостат не требует коррекции дозы у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью. В рандомизированных двойных слепых исследованиях 6–12-месячное лечение фебуксостатом в дозах 80 и 120 мг/сут было значительно более эффективным в снижении уровня МК в сыворотке крови у пациентов с ГУ и подагрой, чем аллопуринол в обычно назначаемых на практике дозировках (100–300 мг/сут), в том числе у пациентов с ХБП. В открытых расширенных исследованиях 3–5-летнее лечение фебуксостатом поддерживало целевой уровень МК менее 6,0 мг/дл у большинства пациентов; устойчивое снижение уровня МК было связано с практически полным исчезновением приступов подагры и улучшением статуса тофусов [39].

Показания к назначению фебуксостата по-разному трактуются в разных странах [40]. Согласно рекомендациям EMA (European Medicines Agency – Европейское медицинское агентство), фебуксостат может использоваться

«для лечения хронической ГУ, когда имеют место отложения кристаллов, выявленные методами визуализации» [41], в Японии – подагры и коррекции бессимптомной ГУ, которая является доказанным фактором риска ССЗ, а также одной из причин хронической почечной недостаточности [42].

Сравнительная оценка безопасности применения аллопуринола и фебуксостата проведена в многоцентровом двойном слепом исследовании CARES. Были рандомизированы 6190 больных подагрой, получавшие фебуксостат или аллопуринол на протяжении в среднем 32 мес. (максимум 85 мес.). Группы были сопоставимы между собой по изучаемым параметрам. В группе фебуксостата 61% пациентов получали 40 мг и 39% получали 80 мг ежедневно в качестве окончательной скорректированной дозы. В группе аллопуринола на основании предусмотренных протоколом критериев оценки клиренса креатинина 21,8% пациентов получали 200 мг, 44,6% – 300 мг, 25,2% – 400 мг, 4,3% – 500 мг и 4,1% – 600 мг. В группе фебуксостата уже со 2-й недели была выше доля пациентов с уровнем уратов в сыворотке менее 6,0 и менее 5,0 мг/дл (300 мкмоль/л) в дальнейшем. В целом частота обострений подагры была одинаковой в двух группах лечения (0,68 и 0,63 обострения на пациента в год в группе фебуксостата и аллопуринола соответственно). Риск смерти от любой причины и от ССЗ были выше в группе фебуксостата, чем в группе аллопуринола. Среди причин сердечно-сосудистой смерти наиболее распространенной была внезапная сердечная смерть, которая произошла у 83 пациентов (2,7%) в группе фебуксостата и у 56 пациентов (1,8%) в группе аллопуринола. Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, аритмий, не связанных с ишемией, венозных тромбоэмболических осложнений и транзиторных ишемических атак была одинаковой в двух группах [43].

Метаанализ оценки безопасности аллопуринола и фебуксостата был основан на результатах 16 клинических испытаний с участием 257 851 пациента. В группе фебуксостата возраст исследуемых составлял от 45,5 до 76,0 года, в группе аллопуринола – от 65,0 до 76,0 года. В обеих группах на начало исследования регистрировали ишемическую болезнь сердца у 1,3–58,2% пациентов, АГ – 12,5–100% случаев, гиперлипидемию – 2,91–96,8% и СД2 – 3,2–55,2%. Группа фебуксостата имела лучший результат с точки зрения безопасности, в частности по количеству случаев экстренной реваскуляризации коронарных артерий (отношение шансов (ОШ) 0,84; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77–0,90; p < 0,0001) и инсульта (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,79–0,97; p = 0,009). Не выявлена разница при несмертельном инфаркте миокарда (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,80–1,22; p = 0,91), смертности, связанной с ССЗ (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,69–1,38; p = 0,89), и смертности от всех причин (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,75–1,15; p = 0,52). В возрастной группе старше 65 лет лечение фебуксостатом выявлено снижение частоты возникновения инсульта (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99; p = 0,03) [44].

Проспективное рандомизированное открытое ослепленное исследование FAST по оценке эффективности фебуксостата по сравнению с аллопуринолом проведено у пациентов с подагрой в Великобритании, Дании и Швеции. С 20 декабря 2011 г. по 26 января 2018 г. 6128 пациентов (средний возраст 71,0 ± 6,4 года; 85,3% мужчин и 14,7% женщин; 33,4% ССЗ в анамнезе) были включены в исследование и случайным образом распределены для получения аллопуринола (n = 3065) или фебуксостата (n = 3063). В группе фебуксостата 7,2% пациентов умерли, а у 57,3% было по крайней мере одно серьезное нежелательное явление (0,6% событий были связаны с лечением). В группе аллопуринола 8,6% пациентов умерли, а у 59,4% было одно или несколько серьезных нежелательных явлений (при этом 0,2% событий были связаны с лечением). Длительное применение фебуксостата не было связано с повышенным риском смерти или серьезных нежелательных явлений по сравнению с аллопуринолом [45, 46].

Анализ субъективных составляющих УСТ проводился в исследовании L.R. Harrold et al. в 2012 г. Анкетирование 838 врачей, опыт работы которых в 52% случаев составил более 16 лет, продемонстрировало значительное число несоответствующего ведения пациентов с подагрой. Так, лишь 17% сообщили о готовности проведения УСТ при тофусной подагре с титрованием дозы до уровня уратов в сыворотке крови 6 мг/дл и менее и профилактикой острых атак артрита. При межприступной подагре на фоне почечной недостаточности лишь 3% врачей будут оказывать помощь в соответствии с рекомендациями [47].

Активность врачей в нашем небольшом пилотном исследовании назначать УСТ более чем в 70% случаев входит в некоторое противоречие с недостижением современного целевого уровня МК менее 360 мкмоль/л, знание которого продемонстрировали не более 13% участников опроса. Дополнительным субъективным фактором недостаточной успешности УСТ в нашей реальной амбулаторной практике становится недостаточная информированность и мотивация больных подагрой на достижение цели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больные подагрой в современных условиях характеризуются очень высокой степенью полиморбидности, в том числе кардиоваскулярной (до 100% сопутствующей АГ у женщин и 79% у мужчин) и метаболической (сочетание с СД2 у 39% женщин и 23% мужчин) коморбидности. Более половины пациентов с подагрой имеют и диагностированный остеоартрит различных локализаций (73% женщин и 57% мужчин). Большое число одновременно существующих у одного пациента хронических неинфекционных заболеваний неизбежно ведет к полипрагмазии, в условиях которой УСТ назначается лишь 37,6% пациентов. Достижение целевых уровней МК зарегистрировано лишь у 23,8% мужчин и 39,4% женщин, при этом оно не было напрямую связано с получением уратснижающих препаратов. Неуспешность в достижении целевого уровня МК была взаимосвязана у мужчин с приемом

петлевых диуретиков и наличием сопутствующей НАЖБП, у женщин – с повышенным уровнем креатинина и приемом индапамида, а также без половых различий цель хуже достигалась при повышенном ИМТ.

Субъективная составляющая недостаточной успешности УСТ со стороны врачей выражается в недостаточной готовности достигать целевого уровня МК менее 360 мкмоль/л (от 6 до 13% в зависимости от опыта работы) при чрезмерном допущении использования урикостатиков во время острого приступа подагры (от 19 до 36,5%).

Приверженность к постоянному систематическому приему назначенных урикостатиков продемонстрировали лишь 38,8% больных подагрой, а 61,2% отказываются от УСТ либо допускают эпизодический прием урикостатиков.

Таким образом, достаточная эффективность лечения больных подагрой связана со многими факторами, в частности с умением врача контролировать симптомы болезни и адекватно подобрать терапию, своевременностью и доступностью медицинской помощи, информированностью пациента о своем заболевании и его готовностью следовать медицинским рекомендациям, а также своевременным обновлением нормативной медицинской документации. В улучшении нуждаются все составляющие диагностического и лечебного процесса курации подагрического пациента.

Поступила / Received 04.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2023
Принята в печать / Accepted 31.05.2023

Список литературы / References

1. Elfishawi M.M., Zleik N., Kvrgic Z., Michet C.J. Jr, Crowson C.S., Matteson E.L., Bongartz T. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years. *J Rheumatol.* 2018;45(4):574–579. https://doi.org/10.3899/jrheum.170806.
2. Safiri S., Kolahi A.A., Cross M., Carson-Chahhoud K., Hoy D., Almasi-Hashiani A. et al. Prevalence, Incidence, and Years Lived With Disability Due to Gout and Its Attributable Risk Factors for 195 Countries and Territories 1990–2017: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(11):1916–1927. https://doi.org/10.1002/art.41404.
3. 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.
4. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136–3141. https://doi.org/10.1002/art.30520.
5. Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н. Г., Паневин Т.С., Лила А.М. Остеоартрит и гиперурикемия: есть ли взаимосвязь? *Доктор.Ру.* 2021;20(7):26–31. https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-7-26-31.
   Taskina E.A., Alekseeva L.I., Kashevarova N.G., Panevin T.S., Lila A.M. Osteoarthritis and hyperuricemia: is there a relationship? *Doctor.Ru.* 2021;20(7):26–31. (In Russ.) https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-7-26-31.
6. Gao C., Chen Z., Ma J., Xie J., Zhang W., Ren H., Chen X. Prevalence of and risk factors for high-altitude hyperuricaemia in Bai individuals: a cross-sectional study. *J Int Med Res.* 2021;49(7):3000605211028140. https://doi.org/10.1177/03000605211028140.
7. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В. и др. гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования Эссе-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014;10(2):153–159. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159.
   Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonov G.V., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of Esse-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(2):153–159. (In Russ.) https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159.
8. Bardin T., Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(2):186–191. https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000028.
9. Martillo M.A., Nazzal L., Crittenden D.B. The crystallization of monosodium urate. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(2):400. https://doi.org/10.1007/s11926-013-0400-9.
10. Lin K.C., Lin H.Y., Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol.* 2000;27(6):1501–1505. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852278/.
11. Saag K.G., Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(Suppl. 1):S2. https://doi.org/10.1186/ar1907.
12. Dalbeth N., House M.E., Aati O., Tan P., Franklin C., Horne A. et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):908–911. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206397.
13. Park J.J., Roudier M.P., Soman D., Mokadam N.A., Simkin P.A. Prevalence of birefringent crystals in cardiac and prostatic tissues, an observational study. *BMJ Open.* 2014;4(7):e005308. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005308.
14. Долгова Л.Н., Красивина И.Г., Долгов Н.В., Луговкина Д.Г. Метаболические риски гиперурикемии. *Медицинский совет.* 2019;(18):76–84. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-18-76-84.
    Dolgova L.N., Krasivina I.G., Dolgov N.V., Lugovkina D.G. Metabolic risks of hyperuricemia. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(18):76–84. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-18-76-84.
15. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., Недогода С.В., Подзолков В.И., Ощепкова Е.В. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Системные гипертензии.* 2019;16(4):8–21. Режим доступа: https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/593.
    Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Kislyak O.A., Nedogoda S.V., Podzolkov V.I., Oshchepkova E.V. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Systemic Hypertension.* 2019;16(4):8–21. (In Russ.) Available at: https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/593.
16. Lopez-Pineda A., Cordero A., Carratala-Munuera C., Orozco-Beltran D., Quesada J.A., Bertomeu-Gonzalez V. et al. Hyperuricemia as a prognostic factor after acute coronary syndrome. *Atherosclerosis.* 2018;269:229–235. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.017.
17. Wheeler J.G., Juzwishin K.D., Eiriksdottir G., Gudnason V., Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med.* 2005;2(3):e76. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020076.
18. Тополянская С.В. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания. *Терапия.* 2020;(7):71–82. https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.71-82.
    Topolyanskaya S.V. Hyperuricemia and cardiovascular diseases. *Therapy.* 2020;(7):71–82. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.71-82.
19. Xiao L., Lin S., Zhan F. The association between serum uric acid level and changes of MRI findings in knee osteoarthritis: A retrospective study (A STROBE-compliant article). *Medicine (Baltimore).* 2019;98(21):e15819. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000015819.
20. Lee K.W., Shin D. Concurrent presence of high serum uric acid and inflammation is associated with increased incidence of type 2 diabetes mellitus in Korean adult population. *Sci Rep.* 2022;12(1):11000. https://doi.org/10.1038/s41598-022-15176-9.
21. Joo K., Kwon S.R., Lim M.J., Jung K.H., Joo H., Park W. Prevention of comorbidity and acute attack of gout by uric acid lowering therapy. *J Korean Med Sci.* 2014;29(5):657–661. https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.5.657.
22. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практическая ревматология.* 2004;42(1):5–7. Режим доступа: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/1227/898.
    Nasonova V.A., Barskova V.G. Early diagnostic and treatment of gout – is scientifically based reguirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Rheumatology Science and Practice.* 2004;42(1):5–7. (In Russ.) Available at: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/1227/898.
23. Solomon D.H., Bates D.W., Panush R.S., Katz J.N. Costs, outcomes, and patient satisfaction by provider type for patients with rheumatic and mus-

culoskeletal conditions: a critical review of the literature and proposed methodologic standards. *Ann Intern Med.* 1997;127(1):52–60. https://doi.org/10.7326/0003-4819-127-1-199707010-00009.
24. Бегун Д.Н. Проблемы организации медицинской помощи больным ревматическими болезнями в России. Обзор литературы. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;(5):105. Режим доступа: https://science-education.ru/ru/article/view?id=21855.
Begun D.N. Problems of the organization of the medical care by the patient with rheumatic diseases in Russia. Review of literature. *Modern Problems of Science and Education.* 2015;(5):105. (In Russ.) Available at: https://science-education.ru/ru/article/view?id=21855.
25. Gamez-Nava J.I., Gonzalez-Lopez L., Davis P., Suarez-Almazor M.E. Referral and diagnosis of common rheumatic diseases by primary care physicians. *Br J Rheumatol.* 1998;37(11):1215–1219. https://doi.org/10.1093/rheumatology/37.11.1215.
26. Kumar K., Daley E., Carruthers D.M., Situnayake D., Gordon C., Grindulis K. et al. Delay in presentation to primary care physicians is the main reason why patients with rheumatoid arthritis are seen late by rheumatologists. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(9):1438–1440. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem130.
27. Roddy E., Mallen C.D., Hider S.L., Jordan K.P. Prescription and comorbidity screening following consultation for acute gout in primary care. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(1):105–111. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep332.
28. Насонов Е.Л. (ред.). *Российские клинические рекомендации. Ревматология.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с.
Nasonov E.L. (ed.). *Russian clinical guidelines. Rheumatology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)
29. Brucato A., Cianci F., Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *Eur J Intern Med.* 2020;74:8–17. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.01.001.
30. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии.* 2019;16(1):6–31. Режим доступа: https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/576.
Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Guidelines). *Systemic Hypertension.* 2019;16(1):6–31. (In Russ.) Available at: https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/576.
31. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castañeda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29–42. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707.
32. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castaneda J. et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):31–38. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215315.
33. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Петрова М.С., Башкинов Р.А. Патогенетическая терапия подагры у коморбидных пациентов: преимущество фебуксостата. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(38):16–22. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/patogeneticheskaya_terapiya_podagry_u_komorbidnykh_patsientov_preimushchestvo_febuksostata_.html.
Mazurov V.I., Belyayeva I.B., Petrova M.S., Bashkinov R.A. Pathogenetic therapy of gout in comorbid patients: the advantage of febuxostat. *Effective Pharmacotherapy.* 2022;18(38):16–22. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/patogeneticheskaya_terapiya_podagry_u_komorbidnykh_patsientov_preimushchestvo_febuksostata_.html.
34. Елисеев М.С., Елисеева М.Е. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(8):32–40. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/sovremennye_aspekty_patogeneza_i_korrektsii_giperurikemii_a_takzhe_assotsiirovannykh_s_ney_sostoyani.html.
Eliseev M.S., Eliseeva M.E. Modern Aspects of Pathogenesis and Correction of Hyperuricemia and Associated Conditions. *Effective Pharmacotherapy.* 2019;15(8):32–40. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/sovremennye_aspekty_patogeneza_i_korrektsii_giperurikemii_a_takzhe_assotsiirovannykh_s_ney_sostoyani.html.
35. Perez-Ruiz F., Moreno-Lledó A., Urionagüena I., Dickson A.J. Treat to target in gout. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(Suppl. 1):i20–i26. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex442.
36. Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В. Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии «лечение до цели». *РМЖ.* 2022;(6):17–22. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Otkrytoe_6-mesyachnoe_issledovanie_effektivnosti_titrovaniya_dozy_allopurinola_u_pacientov_s_podagroy_v_ramkah_strategii_lechenie_do_celi/.
Eliseev M.S., Chikina M.N., Zhelyabina O.V. Open 6-month study on the efficacy of dose titration of allopurinol in patients with gout as part of the "treat to target" strategy. *RMJ.* 2022;(6):17–22. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Otkrytoe_6-mesyachnoe_issledovanie_effektivnosti_titrovaniya_dozy_allopurinola_u_pacientov_s_podagroy_v_ramkah_strategii_lechenie_do_celi/.
37. Jennings C.G., Mackenzie I.S., Flynn R., Ford I., Nuki G., De Caterina R. et al. Up-titration of allopurinol in patients with gout. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(1):25–30. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.01.004.
38. Becker M.A., Fitz-Patrick D., Choi H.K., Dalbeth N., Storgard C., Cravets M., Baumgartner S. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(2):174–183. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.05.005.
39. Frampton J.E. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout. *Drugs.* 2015;75(4):427–438. https://doi.org/10.1007/s40265-015-0360-7.
40. Петрова М.С., Мазуров В.И., Инамова О.В. Фебуксостат для лечения хронической гиперурикемии у пациентов, страдающих подагрой. *Медицинский совет.* 2017;(17):114–122. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-17-114-122.
Petrova M.S., Mazurov V.I., Inamova O.V. Febuxostat for treatment of chronic hyperuricemia in gout patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(17):114–122. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-17-114-122.
41. Perez-Ruiz F., Punzi L. Hyperuricemia and tissue monourate deposits: prospective therapeutic considerations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(9):1549–1552. Available at: https://www.europeanreview.org/article/8869.
42. Yamanaka H. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011;30(12):1018–1029. https://doi.org/10.1080/15257770.2011.596496.
43. White W.B., Saag K.G., Becker M.A., Borer J.S., Gorelick P.B., Whelton A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1200–1210. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895.
44. Gao L., Wang B., Pan Y., Lu Y., Cheng R. Cardiovascular safety of febuxostat compared to allopurinol for the treatment of gout: A systematic and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2021;44(7):907–916. https://doi.org/10.1002/clc.23643.
45. Mackenzie I.S., Ford I., Nuki G., Hallas J., Hawkey C.J., Webster J. et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020;396(10264):1745–1757. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32234-0.
46. Suzuki S., Yoshihisa A., Yokokawa T., Kobayashi A., Yamaki T., Kunii H. et al. Comparison between febuxostat and allopurinol uric acid-lowering therapy in patients with chronic heart failure and hyperuricemia: a multicenter randomized controlled trial. *J Int Med Res.* 2021;49(12):3000605211062770. https://doi.org/10.1177/03000605211062770.
47. Harrold L.R., Mazor K.M., Negron A., Ogarek J., Firneno C., Yood R.A. Primary care providers' knowledge, beliefs and treatment practices for gout: results of a physician questionnaire. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(9):1623–1629. https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket158.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова**
Концепция и дизайн исследования – **И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова**
Написание текста – **И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова**
Сбор и обработка материала – **И.Г. Красивина, Н.В. Долгов, Д.Ю. Бахвалова**
Обзор литературы – **И.Г. Красивина, Н.В. Долгов, Л.Н. Долгова**
Перевод на английский язык – **Н.В. Долгов**
Анализ материала – **И.Г. Красивина, Н.В. Долгов, Л.Н. Долгова**
Статистическая обработка – **И.Г. Красивина**
Редактирование – **И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Irina G. Krasivina, Lidiya N. Dolgova**
Study concept and design – **Irina G. Krasivina, Lidiya N. Dolgova**
Text development – **Irina G. Krasivina, Lidiya N. Dolgova**
Collection and processing of material – **Irina G. Krasivina, Nikolay V. Dolgov, Darya Yu. Bakhvalova**
Literature review – **Irina G. Krasivina, Nikolay V. Dolgov, Lidiya N. Dolgova**
Translation into English – **Nikolay V. Dolgov**
Material analysis – **Irina G. Krasivina, Nikolay V. Dolgov, Lidiya N. Dolgova**
Statistical processing – **Irina G. Krasivina**
Editing – **Irina G. Krasivina, Lidiya N. Dolgova**
Approval of the final version of the article – **Irina G. Krasivina, Lidiya N. Dolgova**

Информация об авторах:

Красивина Ирина Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом профпатологии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ikrasivina@yandex.ru
Долгова Лидия Николаевна, д.м.н., заместитель главного врача, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21; L.Dolgova@dkb.yar.ru
Долгов Николай Владимирович, гастроэнтеролог, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21; соискатель кафедры госпитальной терапии с курсом профпатологии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; dolgov64942@yandex.ru
Бахвалова Дарья Юрьевна, терапевт, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Вологда; 160009, Россия, Вологда, ул. Челюскинцев, д. 48; dbahvalova@inbox.ru

Information about the authors:

Irina G. Krasivina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Occupational Pathology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; ikrasivina@yandex.ru
Lidiya N. Dolgova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Clinical Hospital "RZD-Medicine" in the city of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia; L.Dolgova@dkb.yar.ru
Nikolay V. Dolgov, Gastroenterologist, Clinical Hospital "RZD-Medicine" in the city of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia; Applicant of the Department of Hospital Therapy with a Course of Occupational Pathology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; dolgov64942@yandex.ru
Darya Yu. Bakhvalova, Therapist, Clinical Hospital "RZD-Medicine" in the city of Vologda; 48, Chelyuskintsev St., Vologda, 160009, Russia; dbahvalova@inbox.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-200

Оригинальная статья / Original article

Возможность сохранения ремиссии после отмены нетакимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом

С.А. Лапшина[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0001-5474-8565, svetlanalapshina@mail.ru
А.Р. Гараева[1], https://orcid.org/0000-0002-8254-652X, alina-garaeva97
З.Н. Габдуллина[2], Zulfia1893@gmail.com
Е.В. Сухорукова[2], https://orcid.org/0000-0001-6274-4636, s-elena1407@mail.ru
Д.И. Абдулганиева[1,2], https://orcid.org/0000-0001-7069-2725, diana_s@mail.ru
[1] Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49
[2] Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, д. 138

Резюме

Введение. Эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в лечении анкилозирующего спондилита (АС) с достижением и длительным сохранением ремиссии сегодня не вызывает сомнений. При этом встают вопросы возможности отмены препаратов без потери эффекта с целью снижения экономического бремени, лекарственной нагрузки, нежелательных явлений, возможности прерывания терапии при хирургическом лечении.

Цель. Оценить сохранение эффекта терапии нетакимабом (НТК) после его отмены у пациентов с АС, достигших ремиссии.

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдение 11 пациентов с АС, достигших ремиссии на терапии НТК. Пациенты наблюдались в течение 52 нед. после отмены НТК, регистрировались обострения АС, интенсивность боли, показатели активности (BASDAI, ASDAS), энтезиты (MASES), функциональные нарушения (BASMI и BASFI), уровень С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ, рентгенография и МРТ крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника.

Результаты. У 5 (45,5%) из 11 пациентов развилось обострение АС к 12 мес. наблюдения. У пациентов с обострением исходные показатели BASDAI, ASDAS, BASMI, СРБ на момент отмены НТК были выше, они имели большую продолжительность АС, были старше, чем пациенты без рецидива ($p < 0,05$). Наличие обострения было достоверно ($p < 0,05$) связано с указанием на периферический артрит в анамнезе, предыдущую терапию иФНО-α, числом сопутствующих заболеваний. К 52 нед. наблюдения пациенты имели отрицательную динамику по показателям активности и функциональных ограничений ($p < 0,05$). Повышение ASDAS-СРБ коррелировало ($p < 0,05$) с бóльшей рентген-стадией сакроилиита, наличием синдесмофитов, функциональных ограничений по BASMI на момент отмены препарата, отсутствием постоянного приема НПВП. Длительность ремиссии была дольше при значительном снижении ASDAS-СРБ на фоне терапии НТК ($rСп = 0,996$; $p < 0,05$), у более молодых пациентов ($rСп = 0,607$; $p < 0,05$).

Выводы. Примерно у половины пациентов с АС после отмены НТК возможно поддержание клинико-лабораторной ремиссии в течение 1 года. К факторам, оказывающим влияние на сохранение достигнутого результата терапии, относятся более молодой возраст пациентов, меньшая продолжительность заболевания, достижение в процессе лечения неактивного заболевания по ASDAS-СРБ, меньшие функциональные ограничения, отсутствие периферического артрита и сопутствующей патологии. При этом требуется динамическое наблюдение за пациентами для своевременного выявления рецидива заболевания.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, спондилоартрит, безбиологическая ремиссия, нетакимаб, биологическая терапия, ингибитор интерлейкина-17

Для цитирования: Лапшина С.А., Гараева А.Р., Габдуллина З.Н., Сухорукова Е.В., Абдулганиева Д.И. Возможность сохранения ремиссии после отмены нетакимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом. *Медицинский совет*. 2023;17(10):128–135. https://doi.org/10.21518/ms2023-200.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии интересов.

Potential for sustaining remission in ankylosing spondylitis patients upon netakimab discontinuation

Svetlana A. Lapshina[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0001-5474-8565, svetlanalapshina@mail.ru
Alina R. Garaeva[1], https://orcid.org/0000-0002-8254-652X, alina-garaeva97
Zulfiya N. Gabdullina[2], Zulfia1893@gmail.com
Elena V. Sukhorukova[2], https://orcid.org/0000-0001-6274-4636, s-elena1407@mail.ru
Diana I. Abdulganieva[1,2], https://orcid.org/0000-0001-7069-2725, diana_s@mail.ru
[1] Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia
[2] Republican Clinical Hospital Republic; 138, Orenburg Tract, Kazan, Republic of Tatarstan, 420064, Russia

© Лапшина С.А., Гараева А.Р., Габдуллина З.Н., Сухорукова Е.В., Абдулганиева Д.И., 2023

Abstract

Introduction. Biological disease modifying drugs (bDMARD) in the treatment of ankylosing spondylitis (AS) have shown good results with the achievement and long-term preservation of remission. There is a discussion about the withdrawal of drugs without loss of effect in order to reduce the economic burden, drug load, adverse events, the possibility of interrupting therapy during surgical treatment.

Aim. To evaluate the potential for sustaining the therapeutic effect of netakimab (NTK) after its discontinuation in patients with AS who have achieved remission.

Materials and methods. A cohort of 11 patients diagnosed with ankylosing spondylitis (AS) who had achieved remission was included in this study. The patients were closely observed for 52 weeks after discontinuing NTK treatment. AS exacerbations, pain intensity, disease activity scores (BASDAI, ASDAS), enthesitis evaluations (MASES), functional impairments (BASMI and BASFI), C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) levels were documented, as well as radiographic and MRI assessments of the sacroiliac joints and spine were performed.

Results. Out of the 11 patients, 5 (45.5%) experienced AS exacerbations within the 12-month observation period. Patients who developed flare-ups had higher baseline levels of BASDAI, ASDAS, BASMI, and CRP at the time of NTK discontinuation. They also had a longer disease duration and were older compared to patients without relapse ($p < 0.05$). The presence of flare-ups was significantly associated ($p < 0.05$) with a history of peripheral arthritis, previous treatment with IFN-alpha, and the number of comorbidities. By week 52 of the observation period, patients demonstrated a deterioration in both activity and functional limitations ($p < 0.05$). Elevated ASDAS-CRP levels were found to be correlated ($p < 0.05$) with higher radiographic stages of sacroiliitis, the presence of syndesmophytes, functional limitations based on BASMI at the time of drug discontinuation, and the absence of continuous NSAID use. Significant prolongation of remission was associated with a substantial decline in ASDAS-CRP under NTK treatment ($rSp = 0.996$; $p < 0.05$), especially among younger patients ($rSp = 0.607$; $p < 0.05$).

Conclusions. Approximately half of the patients who discontinued NTK therapy after achieving clinical and laboratory remission were able to sustain it. Maintenance of remission for 1 year was more prevalent in younger patients with shorter duration of AS, achieving inactive disease status based on ASDAS-CRP, fewer functional limitations, absence of peripheral arthritis, and comorbidities. Nevertheless, regular patient monitoring is necessary to promptly identify disease recurrence.

Keywords: ankylosing spondylitis, netakimab, spondyloarthritis, without biological remission, biological therapy, interleukin-17 inhibitor

For citation: Lapshina S.A., Garaeva A.R., Gabdullia Z.N., Sukhorukova E.V., Abdulganieva D.I. Potential for sustaining remission in ankylosing spondylitis patients upon netakimab discontinuation. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):128–135. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-200.

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

ВВЕДЕНИЕ

Анкилозирующий спондилит (АС) является распространенным хроническим воспалительным заболеванием из группы спондилоартритов (СпА), характеризующимся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. Отсутствие эффективной терапии и контроля активного воспалительного процесса может привести к структурной прогрессии и анкилозу КПС и позвоночника, что в конечном итоге способствует инвалидности, серьезно влияющей на качество жизни пациентов [2, 3]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами первой линии для лечения АС [4–6]. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) рекомендованы Международной ассоциацией по изучению спондилоартритов и Европейской лигой против ревматизма (ASAS-EULAR) и отечественными экспертами для пациентов с плохим ответом на НПВП и стойкой высокой активностью заболевания [3, 4, 7, 8]. В качестве препаратов первой линии рассматриваются ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО-α) и ингибиторы интерлейкина-17 (иИЛ-17). Они эффективны в снижении активности СпА и способны влиять на структурную прогрессию, замедляя ее [3, 4, 8, 9]. В настоящее время эффективность ГИБП при СпА с достижением неактивного заболевания или низкой активности не вызывает сомнений. Однако существует значительный интерес к возможности сохранения и долговечности эффективности биологической терапии после отмены или снижения дозы у пациентов, достигших стабильного контроля над заболеванием. В российских рекомендациях и рекомендациях ASAS/EULAR 2022 г. по аксиальному спондилоартриту рассматривается возможность снижения кратности, дозы или отмены ГИБП, прежде всего иФНО-α, у пациентов, которые остаются в ремиссии длительное время [3, 4]. Если снижение дозы или отмена биологического препарата позволит поддерживать эффективность в течение длительного времени без повышения активности, то, несомненно, можно уменьшить лекарственную нагрузку и экономическое бремя пациентов с АС в реальной клинической практике. В литературе достаточно много публикаций по деэскалации и отмене терапии иФНО-α, хотя данные работ противоречивы. В качестве предикторов безбиологической ремиссии рассматриваются небольшая длительность симптомов, обязательное отсутствие структурных изменений (синдесмофитов), внескелетных проявлений, хороший ответ на лечение в первые 3 мес. и продолжение

терапии НПВП [8, 10–12]. В то же время после снижения или прекращения приема иФНО-α у пациентов с АС более чем в 50% в течение 3–12 мес. наблюдался рецидив, а качество жизни снижалось [13, 14]. Существующие клинические рандомизированные контролируемые исследования и наблюдения по прекращению приема иФНО-α при АС в стадии ремиссии показали, что в течение одного года после отмены терапии у 50–89% пациентов наблюдался рецидив как по клиническим параметрам, так и по лабораторным [10, 11, 13, 15, 16]. При этом вероятность обострения значительно выше при полной отмене данной группы препаратов по сравнению с увеличением интервалов между введениями иФНО-α [17–20]. Считается, что пациенты, склонные к рецидиву после снижения и отмены иФНО-α, имели более высокую стадию сакроилиита по рентгенографии, синдесмофиты, исходно более высокую активность заболевания и функциональные нарушения [8, 17, 21].

В настоящее время в реальной клинической практике имеются и доказали свою долгосрочную эффективность иИЛ-17, такие как секукинумаб (СЕК), иксекизумаб (ИКС) и нетакимаб (НТК) [2]. В отношении снижения объема терапии иИЛ-17 имеется только сравнительное исследование продолжения терапии ИКС по сравнению с отменой у пациентов с СпА, достигших ремиссии [22, 23]. Продемонстрировано, что непрерывное лечение ИКС было связано с более высокой вероятностью поддержания оптимального контроля аксиального СпА по сравнению с отменой препарата [22].

Отечественным препаратом иИЛ-17 является НТК (Эфлейра) – оригинальное моноклональное антитело к интерлейкину-17А, разработанное российской биотехнологической компанией ЗАО «БИОКАД», разрешенное для применения у пациентов с АС, бляшечным псориазом и псориатическим артритом, показавшее в исследованиях свою долгосрочную эффективность [24–26].

Успешное использование иИЛ-17 в реальной клинической практике в качестве первого или последующего ГИБП с достижением и длительным сохранением низкой активности заболевания ставит вопросы о возможности ремиссии, ее длительности и предикторах. Помимо снижения экономического бремени, встают вопросы уменьшения лекарственной нагрузки, нежелательных явлений, необходимости прерывания терапии при хирургическом лечении, планировании беременности.

С этой **целью** проведено наблюдение за пациентами с АС, которые достигли неактивного или низкой активности заболевания при лечении НТК и прекратили терапию, с оценкой возникновения рецидива заболевания в течение 52 нед., а также факторов риска рецидива у этих пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 11 пациентов в возрасте от 34 до 62 лет с установленным диагнозом «АС», соответствовавшим модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. [27], которые приостановили терапию НТК. До включения в исследование пациенты получали нетакимаб в дозе 120 мг от 6 до 36 мес. и достигли целей терапии – неактивного/низкой активности АС [28]. В наблюдение не включались пациенты, которым НТК был отменен по разным причинам без достижения низкой активности или неактивного заболевания.

На момент включения в исследование все пациенты находились в ремиссии (неактивное заболевание) – ASDAS < 1,3 или низкой активности заболевания ASDAS < 2,1 не менее 3 мес. Обострение определялось как повышение ASDAS ⩾ 2,1 на протяжении 4 нед. и/или увеличение BASDAI на ⩾ 2 или BASDAI ⩾ 4 по сравнению с началом наблюдения [22, 29].

У всех пациентов оценивались общие демографические данные, течение заболевания, рентгенологическая стадия сакроилиита, ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с учетом С-реактивного белка (СРБ)); BASDAI (the Bath AS Disease Activity Index) с использованием числовой рейтинговой шкалы (ЧРШ); интенсивность боли в спине с использованием ЧРШ, наличие энтезитов по индексу MASES (Maastricht AS Enthesitis Score), уровень СРБ; функциональные нарушения по метрологическому индексу Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) и опроснику Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) [30, 31]. Все показатели оценивались каждые 3 мес. на протяжении 1 года после прекращения терапии нетакимабом.

Для оценки возможных структурных изменений всем пациентам проводилась рентгенография КПС и позвоночника в начале наблюдения и через 12 мес. МРТ КПС и позвоночника выполнена на входе в исследование всем обследуемым и при наличии рецидива АС через 12 мес.

Анализ данных проводился с использованием статистического программного обеспечения SPSS25.0 и Statistica 10 (StatSoft, США). Для анализа нормально распределенных данных применяли двухвыборочный критерий Стьюдента, дисперсионный анализ. Для сравнения данных, распределенных по закону, отличному от нормального, использовали критерий Манна – Уитни, критерий Вилкоксона. Частоты анализировали с применением точного теста Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Данные подсчета описываются абсолютными числами (n) и относительными частотами (%). Достоверность полученных результатов оценивалась по уровню $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На начало наблюдения 11 пациентов приостановили прием НТК, из них 6 закончили участие в исследовании BCD-085-5/ASTERA [24] (длительность терапии нетакимабом составила 12–36 мес.) и остались под наблюдением, 5 пациентов получали препарат в рутинной практике длительностью 6–18 мес.

Случаев прекращения терапии по причинам, связанным с безопасностью, зафиксировано не было.

Демографическая характеристика пациентов и исходные данные на момент начала наблюдения по заболеванию представлены в *табл. 1*.

● ***Таблица 1.*** Характеристика пациентов с анкилозирующим спондилитом (n = 11)
● ***Table 1.*** Characteristics of patients with ankylosing spondylitis (n = 11)

Параметр			Значение
Распределение по полу:		мужчины/ женщины, чел.	54,5% (n = 6)/ 45,5% (n = 5)
Средний возраст, лет			37 [36; 50]
Продолжительность АС, лет			11 [9; 22]
HLA-B27 позитивность, чел.			72,7% (n = 8)
Активность, чел.	Неактивное заболевание (ASDAS-СРБ < 1,3)		63,6% (n = 7)
	Низкая (ASDAS-СРБ < 2,1)		36,4% (n = 4)
Рентгенологическая стадия, чел.		2	54,5% (n = 6)
		3	27,3% (n = 2)
		4	18,2% (n = 2)
Наличие синдесмофитов, чел.			45,5% (n = 5)
Предшествующая терапия ГИБП, чел.	1 ГИБП (НТК)		72,7% (n = 8)
	2 ГИБП (иФНО-α, НТК)		27,3% (n = 3)

На МРТ позвоночника и КПС на момент окончания терапии нетакимабом 1–2 очага остеита наблюдались у 2 (18,2%) пациентов. В анамнезе на момент инициации терапии НТК периферический артрит наблюдался у 10 (90,9%) пациентов, псориаз – у 4 (36,4%), которые были полностью купированы на начало наблюдения с отменой препарата. Среди внескелетных проявлений в анамнезе у 3 (27,3%) пациентов был эпизод иридоциклита. Сопутствующие заболевания встречались у 7 (63,6%) человек, из них 3 пациента имели артериальную гипертензию, 2 – хронический гастрит, 2 – аутоиммунный тиреоидит, 2 – остеоартрит, по 1 случаю язвенная болезнь желудка, узловой зоб, синдром Жильбера, синдром Рейно, гипохромная анемия, сахарный диабет 2-го типа. У одного пациента сочеталось от 1 до 5 сопутствующих заболеваний, среднее число – 2.

Терапия НТК до отмены лечения у 5 (45,5%) пациентов продолжалась 36 мес., у 3 (27,3%) – 18 мес., у 2 (18,2%) – 12 мес., у 1 (9,0%) – 6 мес.

На момент начала наблюдения 7 (63,6%) пациентов продолжили прием НПВП в постоянном режиме, остальные 4 (36,4%) – по требованию, сульфасалазин в дозе 1 500 мг в день получали 2 (18,2%), метотрексат в дозе 15 мг/нед – 2 (18,2%) человека.

К 6 мес. наблюдения (26 нед.) у всех пациентов имелась тенденция к увеличению боли в спине и показателей активности (*табл. 2*), что в большинстве случаев вернуло пациентов к постоянному приему НПВП в 90,9% случаев. При этом неактивное заболевание ASDAS-СРБ сохранялось у 6 (54,5%), низкая активность – у 5 (45,5%) человек. К 12 мес. наблюдения баллы интенсивности боли, активности (BASDAI, ASDAS-СРБ), энтезитов (MASES), функциональных ограничений (BASMI) были значительно выше, чем на исходном уровне ($p < 0,05$) (*табл. 2*).

● ***Таблица 2.*** Клинические характеристики пациентов с анкилозирующим спондилитом в период наблюдения на фоне отмены нетакимаба
● ***Table 2.*** Clinical characteristics of patients with ankylosing spondylitis during the follow-up period after discontinuation of netakimab

Переменные	Исходно	26 нед.	52 нед.
Боль, ЧРШ	2,54 ± 1,69	2,71 ± 1,76	3,36 ± 0,81*
BASDAI, ЧРШ	2,11 ± 1,04	2,24 ± 1,24	3,39 ± 1,19*
ASDAS-СРБ	1,44 ± 0,34	1,46 ± 0,56	2,00 ± 0,32*
MASES	1,18 ± 1,72	1,23 ± 1,26	3,20 ± 2,27*
BASMI	2,58 ± 1,14	2,63 ± 1,26	2,80 ± 1,07*
BASFI	2,76 ± 1,04	3,22 ± 1,34	3,63 ± 1,79
СОЭ (мм/ч)	9,01 ± 2,87	11,34 ± 3,19	12,57 ± 5,44
СРБ (мг/л)	4,13 ± 1,35	4,48 ± 1,69	4,84 ± 2,63

Примечание. Представлены средние значения и стандартные отклонения.
* Значение $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными в каждый момент наблюдения.

К 12 мес. наблюдения 6 (54,5%) пациентов находились в низкой активности заболевания (ASDAS < 2,1), хотя на момент отмены НТК у них было неактивное заболевание (ASDAS < 1,3). Обострение к концу наблюдения в общей сложности развилось у 5 (45,5%) пациентов, а среднее время до рецидива составило 8 мес. (6–12 мес.), которое выражалось в усилении боли в спине и повышении ASDAS ⩾ 2,1 и/или BASDAI ⩾ 4 на протяжении не менее 1 мес. у 5 (45,5%) пациентов, появлении периферического артрита и увеличении СРБ более нормы у 3 (27,3%), появлении/увеличении числа очагов активного воспаления в позвоночнике и КПС на МРТ у 3 (27,3%). Также у одного пациента через год перерыва терапии НТК развилось воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), у другого пациента был рецидив иридоциклита, у двоих наблюдаемых также было обострение псориаза. Все пациенты в группе рецидива принимали НПВП постоянно, кроме одного, имеющего язвенную болезнь желудка. Троим пациентам после анализа ситуации в последующем была возобновлена терапия иИЛ-17, двое в связи с наличием ВЗК или иридоциклита переведены на иФНО-α.

У пациентов с обострением исходные показатели BASDAI, ASDAS, BASMI, СРБ на момент отмены НТК были выше, чем у пациентов без рецидива ($p < 0,05$). Также они имели большую продолжительность АС, были старше, имели больше сопутствующих заболеваний ($p < 0,05$) (*табл. 3*).

За время наблюдения в течение 52 нед. ни у одного пациента не появилось новых синдесмофитов или ухудшения стадии сакроилиита по данным рентгенографии.

Проведенный анализ показал, что длительность ремиссии коррелировала с величиной снижения ASDAS-СРБ (силой эффекта) на фоне терапии НТК ($rСп = 0,996$; $p < 0,05$), более низким уровнем СРБ на момент прекращения терапии НТК ($rСп = 0,987$; $p < 0,05$), более молодым возрастом пациентов ($rСп = 0,607$; $p < 0,05$). Наличие обострения было связано с более старшим возрастом ($rСп = 0,668$; $p < 0,05$), присутствием периферического

● ***Таблица 3.*** Клинико-демографические характеристики пациентов на момент отмены нетакимаба в зависимости от развития обострения анкилозирующего спондилита
● ***Table 3.*** Clinical and demographic characteristics of patients at the time of discontinuation of netakimab according to the occurrence of ankylosing spondylitis exacerbations

Переменные	Пациенты без обострения n = 6	Пациенты с обострением n = 5	p*
Возраст (лет)	36,0 [34,00; 37,00]	49,0 [46,0; 55,0]	0,030
Продолжительность заболевания (лет)	10,0 [9,0; 14,0]	20,0 [11,0; 22,0]	0,038
Боль, ЧРШ	1,5 [1,0; 5,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,536
BASDAI	1,6 [1,00; 1,8]	2,2 [1,6; 3,5]	0,048
ASDAS-СРБ	1,25 [1,2; 1,3]	1,69 [1,30; 2,00]	0,034
BASFI	2,0 [1,45; 3,25]	3,3 [3,0; 3,4]	0,301
BASMI	2,2 [2,0; 2,4]	2,8 [2,6; 3,4]	0,029
СОЭ (мм/ч)	10,0 [10,0; 12,0]	8,0 [6,0; 10,0]	0,457
СРБ (мг/л)	3,5 [2,8; 4,8]	4,6 [4,2; 5,0]	0,049
Число сопутствующих заболеваний	1,0 [0,0; 2,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,046

Примечание. Представлены медианы и квартили.
* Значение p-сравнения между группами.

артрита в анамнезе на момент начала лечения НТК (rСп = 0,668; p < 0,05), предыдущей терапией иФНО-α (rСп = 0,720; p < 0,05), числом сопутствующих заболеваний (rСп = 0,675; p < 0,05).

Величина повышения ASDAS-СРБ за 12 мес. наблюдения коррелировала с бóльшей рентген-стадией сакроилиита (rСп = 0712; p < 0,05), отсутствием постоянного приема НПВП (rСп = -0,898; p < 0,05), наличием функциональных ограничений по BASMI на момент отмены препарата (rСп = 0,707; p < 0,05), наличием синдесмофитов (rСп = 0,689; p < 0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам длительного наблюдения в течение одного года 11 пациентов после прекращения терапии НТК вследствие достижения и поддержания ремиссии было продемонстрировано, что 54,5% сохраняют достигнутый результат, а 45,5% имеют рецидив заболевания. Похожие данные были продемонстрированы в исследовании препарата того же класса – ИКС, где рецидив через 40 нед. наблюдался в 45,3% случаев [22]. Обострение на ИКС развивалось несколько раньше – в среднем на 20-й нед. (5-й мес.) прекращения терапии [22], в то время как в данном наблюдении только к 6–8-му мес. отмены НТК.

Рецидив АС у наблюдаемых нами пациентов прежде всего был обусловлен повышением клинического параметра активности воспаления – интенсивности боли в спине, а вследствие этого и индексов ASDAS и BASDAI, хотя у 3 из 5 пациентов обострение было более выраженным и сопровождалось повышением СРБ, появлением периферического артрита, усилением активного воспаления на МРТ КПС и позвоночника. Развитие у пациентов с обострением ВЗК и эпизода иридоциклита через год после отмены НТК служит доказательством отсутствия контроля заболевания при отсутствии биологической терапии.

Ввиду малого числа наблюдений не удалось провести регрессионный анализ, хотя определенные тенденции прослеживались. Факторами, способствующими развитию обострения, послужили более старший возраст пациентов, длительность заболевания, наличие периферического артрита в анамнезе, числа сопутствующих заболеваний, предшествующая терапия иФНО-α. Пациенты с обострением имели на момент отмены НТК более высокие показатели болевого синдрома, активности и функциональных ограничений (BASDAI, ASDAS, BASMI, СРБ). Только один из пациентов с развившимся в последующем обострением в процессе лечения нетакимабом достиг неактивного заболевания (ASDAS ⩽ 1,3), у других 4 была низкая активность (ASDAS ⩽ 2,1).

В определенной мере полученные данные согласуются с результатами прерывания терапии ИКС, в котором у пациентов с обострениями также были выше ASDAS, СРБ, повышенный ИМТ ⩾ 25 кг/м^2 [22].

При отмене иФНО-α также риск рецидивов связан с первоначально высокой активностью заболевания, наличием периферического артрита, псориаза, функциональными нарушениями, образованием синдесмофитов, курением, ожирением [16, 18, 21, 32].

В данном исследовании практически все пациенты вне зависимости от развития обострения к году наблюдения имели отрицательную динамику по показателям активности BASDAI, ASDAS-СРБ, прежде всего за счет интенсивности болевого синдрома, функциональным ограничениям по BASMI. Тенденция к повышению СРБ наблюдалась, но не была достоверной. При этом 6 (54,5%) пациентов перешли из группы неактивного заболевания в низкую активность, а у одного пациента с неактивным заболеванием развился рецидив.

Ожидаемо величина повышения ASDAS-СРБ с момента отмены НТК к 12 мес. наблюдения была связана со структурными характеристиками: рентгенологической стадией сакроилиита, наличием функциональных ограничений по BASMI, наличием синдесмофитов, а также отсутствием постоянного приема НПВП, что в определенной мере согласуется с литературными данными по прекращению терапии иФНО-α [16, 21, 32].

Важно, что в данном наблюдении, несмотря на отсутствие терапии НТК в течение 12 мес. и наличие клинико-лабораторного обострения почти у половины пациентов, ни у одного из них не наблюдалось структурной прогрессии по данным рентгенографии в отношении КПС и позвоночника. Хотя делать выводы об отсутствии структурной прогрессии на фоне отмены терапии НТК на малом количестве наблюдений и в краткосрочный период крайне преждевременно.

В целом на сегодняшний день рекомендуется тактика длительной терапии иИЛ-17 нетакимабом, как и другими

ГИБП. Тем не менее длительная продолжительность ответа на лечение после отмены терапии возможна и временное прерывание лечения, например во время инфекции или перед хирургическими процедурами, вряд ли приведет к обострению у большинства пациентов. Эти результаты важны для клиницистов при принятии решений о прерывании лечения и оптимизации долгосрочного лечения АС.

ВЫВОДЫ

Примерно у половины пациентов после отмены нетакимаба вследствие достижения клинико-лабораторной ремиссии возможно сохранение результата. Обострение АС развивается в среднем к 8-му мес. без терапии. При этом у более молодых пациентов с небольшой продолжительностью АС, достижением в процессе лечения неактивного заболевания по ASDAS-СРБ, меньшими функциональными ограничениями, без периферического артрита и сопутствующей патологии возможно сохранение безбиологической ремиссии после успешной терапии НТК в течение 1 года. Однако требуется долгосрочное наблюдение за пациентами даже после достижения ремиссии для выявления и своевременного вмешательства у пациентов с высокой активностью заболевания с целью предотвращения функциональных нарушений.

Поступила / Received 28.04.2023
Поступила после рецензирования / Revised 25.05.2023
Принята в печать / Accepted 07.06.2023

Список литературы / References

1. Эрдес Ш.Ф., Бадокин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А. и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(6):657–660. Режим доступа: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2159.
Erdes Sh.F., Badokin V.V., Bochkova A.G., Bugrova O.V., Gaidukova I.Z., Godzenko A.A. et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(6):657–660. (In Russ.) Available at: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2159.
2. Эрдес Ш.Ф. Последние достижения и перспективы терапии аксиального спондилоартрита/анкилозирующего спондилита. *Современная ревматология.* 2021;15(2):94–105. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-94-105.
Erdes Sh.F. Recent advances and prospects of axial spondyloarthritis/ankylosing spondylitis treatmen. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2021;15(2):94–105. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-94-105.
3. Sofia Ramiro S., Nikiphorou E., Sepriano A., Ortolan A., Webers C., Baraliakos X. et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:19–34. https://doi:10.1136/ard-2022-223296.
4. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Лапшина С.А., Оттева Э.Н., Дубинина Т.В., Бадокин В.В. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(5):474–484. Режим доступа: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2428.
Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Lapshina S.A., Otteva E.N., Dubinina T.V., Badokin V.V. et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritides. Recommendations of the spondyloarthritis study group of experts, all-russian public organization "The association of rheumatology of Russia". *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):474–484. (In Russ.) Available at: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2428.
5. Tam L.S., Wei J.C., Aggarwal A., Baek H.J., Cheung P.P., Chiowchanwisawakit P. et al. 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(3):340–356. https://doi.org/10.1111/1756-185X.13510.
6. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(1 Suppl.):1–29. Режим доступа: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2536.
Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1 Suppl.):1–29. (In Russ.) Available at: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2536.
7. Van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R., Baraliakos X., Van den Bosch F., Sepriano A. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978–991. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770.
8. Лапшина С.А., Дубинина Т.В., Бадокин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Гайдукова И.З. и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли А в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1 Suppl.):75–79. Режим доступа: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2257.
Lapshina S.A., Dubinina T.V., Badokin V.V., Bochkova A.G., Bugrova O.V., Gaidukova I.Z. et al. Tumor necrosis factor-a inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1 Suppl.):75–79. (In Russ.) Available at: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2257.
9. Ward M.M., Deodhar A., Gensler L.S., Dubreuil M., Yu D., Khan M.A. et al. 2019 update of the American college of rheumatology/spondylitis association of America/spondyloarthritis research and treatment network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographicaxial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1599–1613. https://doi.org/10.1002/art.41042.
10. Baraliakos X., Listing J., Brandt J., Zink A., Alten R., Burmester G. et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R439–R444. https://doi.org/10.1186/ar1693.
11. Baraliakos X., Listing J., Rudwaleit M., Brandt J., Alten R., Burmester G. et al. Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2007;34(3):510–515. Available at: https://www.jrheum.org/content/34/3/510.long.
12. Zhao M.J., Zhang P.P., Fang L.K., Luo Z., Gu J., Lin Z. Possible predictors for relapse from etanercept discontinuation in ankylosing spondylitis patients in remission: a three years' following-up study. *Clin Rheumatol.* 2018;37(1):87–92. https://doi.org/10.1007/s10067-017-3763-x.
13. Chen M.H., Lee M.H., Liao H.T., Chen W.S., Lai C.C., Tsai C.Y. Health-related quality of life outcomes in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis after tapering biologic treatment. *Clin Rheumatol.* 2018;37(2):429–438. https://doi.org/10.1007/s10067-017-3965-2.
14. Landewé R., Sieper J., Mease P., Inman R.D., Lambert R.G., Deodhar A. et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet.* 2018;392(10142):134–144. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31362-X.
15. Sebastian A., Wojtala P., Lubiński Ł., Mimier M., Chlebicki A., Wiland P. Disease activity in axial spondyloarthritis after discontinuation of TNF inhibitors therapy. *Reumatologia.* 2017;55(4):157–162. https://doi.org/10.5114/reum.2017.69775.
16. Song I.H., Althoff C.E., Haibel H., Hermann K.G., Poddubnyy D., Listing J. et al. Frequency and duration of drugfree remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1212–1215. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201010.
17. Michielsens C.A.J., Boers N., den Broeder N., Wenink M.H., van der Maas A., Mahler E.A.M. et al. Dose reduction and withdrawal strategy for TNF-inhibitors in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: design of a pragmatic open-label, randomised, non-inferiority trial. *Trials.* 2020;21(1):90. https://doi.org/10.1186/s13063-019-4000-5.
18. Park J.W., Kim H.A., Shin K., Park Y.B., Kim T.H., Song Y.W., Lee E.Y. Effects of tapering tumor necrosis factor inhibitor on the achievement of inactive disease in patients with axial spondyloarthritis: a nationwide cohort study. *ArthritisRes Ther.* 2019;21(1):163. https://doi.org/10.1186/s13075-019-1943-6.
19. Michielsens C.A.J., den Broeder N., Mulder M.L.M., van den Hoogen F.H.J., Verhoef L.M., den Broeder A.A. Tumour necrosis factor inhibitor dose adaptation

in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis (TAPAS): a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(6):2307–2315. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab741.
20. Tang C., Chen F., Zheng S., Wu L., Chen S., Zhu J., Li J. [Relapse of ankylosing spondylitis and its predictors after withdrawal of tumor necrosis factor-α inhibitors: a 52-week follow-up study]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2021;41(5):633–639. https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2021.05.01.
21. Mo Q., Dong Y., Ye C., Zhong J., Cai S., Wang M., Dong L. Structural Lesion Progression of the Sacroiliac Joint and Clinical Features in axSpA During TNFi Reduction: A Retrospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:781088. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.781088.
22. Landewé R.B., Gensler L.S., Poddubnyy D., Rahman P., Hojnik M., Li X. et al. Continuing versus withdrawing ixekizumab treatment in patients with axial spondyloarthritis who achieved remission: efficacy and safety results from a placebo-controlled, randomised withdrawal study (COAST-Y). *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1022–1030. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219717.
23. Coates L.C., Pillai S.G., Tahir H., Valter I., Chandran V., Kameda H. et al. Withdrawing Ixekizumab in Patients With Psoriatic Arthritis Who Achieved Minimal Disease Activity: Results From a Randomized, Double-Blind Withdrawal Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(9):1663–1672. https://doi.org/10.1002/art.41716.
24. Мазуров В.И., Гайдукова И.З, Эрдес Ш.З., Дубинина Т.В., Пристром А.М., Кундер Е.В. и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17А, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):376–386. https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-376-386.
Mazurov V.I., Gaydukova I.Z., Erdes S., Dubinina T.V., Pristrom A.M., Kunder E.V. et al. Efficacy and safety of netakimab, anti-IL-17A monoclonal antibody, in patients with ankylosing spondylitis. Results of phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):376–386. (In Russ.) https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-376-386.
25. Хотко А.А., Круглова Л.С., Помазанова М.Ю., Хотко Р.А. Эффективность препарата нетакимаб в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми формами псориаза. *Медицинский алфавит*. 2020;(6):28–33. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-28-33.
Hotko A.A., Kruglova L.S., Pomazanova M.Yu., Hotko R.A. Effectiveness of netakimab in real clinical practice in patients with severe forms of psoriasis. *Medical Alphabet*. 2020;(6):28–33. (In Russ.) https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-28-33.
26. Коротаева Т.В., Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Бакулев А.Л., Младов В.В., Еремеева А.В., Зинкина-Орихан А.В. Эффективность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом, ранее не получавших ингибиторы фактора некроза опухоли а: субанализ результатов исследования PATERA. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):14–19. https://doi.org/10.26442/20751753.2020.7.200319.
Korotaeva T.V., Samtsov A.V., Khairutdinov V.R., Bakulev A.L., Mladov V.V., Yeremeyeva A.V., Zinkina-Orikhan A.V. Netakimab in anti-TNF-naive patients with psoriatic arthritis: subanalysis of PATERA clinical trial. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):14–19. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2020.7.200319.
27. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361–368. https://doi.org/10.1002/art.1780270401.
28. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Коротаева Т.В., Дубинина Т.В., Оттева Э.Н., Бадокин В.В. и др. Ремиссия при аксиальных спондилоартритах – определение и инструменты оценки (рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»). *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):10–14. Режим доступа: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2493.
Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Korotaeva T.V., Dubinina T.V., Otteva E.N., Badokin V.V. et al. Remission in axial spondyloarthritis: definition and evaluation tools (recommendations of the spondyloarthritis study group of Experts, All-Russian public organization "The association of rheumatology of Russia"). *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):10–14. (In Russ.) Available at: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2493.
29. Gossec L., Portier A., Landewé R., Etcheto A., Navarro-Compán V., Kroon F. et al. Preliminary definitions of 'flare' in axial spondyloarthritis, based on pain, BASDAI and ASDAS-CRP: an ASAS initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):991–996. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208593.
30. Дубинина Т.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А., Лапшина С.А., Ребров А.П., Румянцева О.А. и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344–350. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-344-350.
Dubinina T.V., Gaidukova I.Z., Godzenko A.A., Lapshina S.A., Rebrov A.P., Rumyantseva O.A. et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344–350. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-344-350.
31. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS), Ankylosing spondylitis quality of life scale (ASQoL), Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI), Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath ankylosing spondylitis metrology index (BASMI), Dougados functional index (DFI), and health assessment questionnaire for the spondylarthropathies (HAQS). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(11 Suppl.):47–58. https://doi.org/10.1002/acr.20575.
32. Carron P., Varkas G., Renson T., Colman R., Elewaut D., Van den Bosch F. High Rate of Drug-Free Remission After Induction Therapy With Golimumab in Early Peripheral Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(11):1769–1777. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29806090.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.А. Лапшина, Д.И. Абдулганиева**
Концепция и дизайн исследования – **С.А. Лапшина**
Написание текста – **С.А. Лапшина**
Сбор и обработка материала – **З.Н. Габдуллина, С.А. Лапшина, А.Р. Гараева, Е.В. Сухорукова**
Обзор литературы – **С.А. Лапшина**
Перевод на английский язык – **А.Р. Гараева**
Анализ материала – **С.А. Лапшина, А.Р. Гараева, Д.И. Абдулганиева**
Статистическая обработка – **С.А. Лапшина, А.Р. Гараева**
Редактирование – **Д.И. Абдулганиева**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Д.И. Абдулганиева, С.А. Лапшина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Svetlana A. Lapshina, Diana I. Abdulganieva**
Study concept and design – **Svetlana A. Lapshina**
Text development – **Svetlana A. Lapshina**
Collection and processing of material – **Zulfiya N. Gabdullina, Svetlana A. Lapshina, Alina R. Garaeva, Elena V. Sukhorukova**
Literature review – **Svetlana A. Lapshina**
Translation into English – **Alina R. Garaeva**
Material analysis – **Svetlana A. Lapshina, Alina R. Garaeva, Diana I. Abdulganieva**
Statistical processing – **Svetlana A. Lapshina, Alina R. Garaeva**
Editing – **Diana I. Abdulganieva**
Approval of the final version of the article – **Diana I. Abdulganieva, Svetlana A. Lapshina**

Информация об авторах:

Лапшина Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; svetlanalapshina@mail.ru
Гараева Алина Ринатовна, ординатор кафедры госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; alina-garaeva97@mail.ru
Габдуллина Зульфия Наилевна, врач-ревматолог, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, д. 138; Zulfia1893@gmail.com
Сухорукова Елена Васильевна, врач-ревматолог, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, д. 138; s-elena1407@mail.ru
Абдулганиева Диана Ильдаровна, д.м.н., профессор, главный внештатный терапевт Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующая кафедрой госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; diana_s@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana A. Lapshina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; svetlanalapshina@mail.ru
Alina R. Garaeva, Resident Physician of the Department of Hospital Therapy, 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; alina-garaeva97@mail.ru
Zulfiya N. Gabdullina, Rheumatologist, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburg Tract, Kazan, Republic of Tatarstan, 420064, Russia; Zulfia1893@gmail.com
Elena V. Sukhorukova, Rheumatologist, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburg Tract, Kazan, Republic of Tatarstan, 420064, Russia; s-elena1407@mail.ru
Diana I. Abdulganieva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Therapist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Hospital Therapy, 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; diana_s@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-227

Оригинальная статья / Original article

Предикторы повторных и впервые произошедших низкоэнергетических переломов у больных ревматоидным артритом

П.С. Коваленко✉, https://orcid.org/0000-0002-6076-4374, polina_dydykina@mail.ru
И.С. Дыдыкина, https://orcid.org/0000-0002-2985-8831, dydykina_is@mail.ru
П.О. Постникова, https://orcid.org/0000-0003-4600-7534, pko31@list.ru
С.И. Глухова, https://orcid.org/0000-0002-4285-0869, sveglukhova@yandex.ru
Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Резюме

Введение. Низкоэнергетические переломы у пациентов с ревматоидным артритом (РА) происходят чаще, чем в популяции, снижают качество и продолжительность жизни пациентов. Установление предикторов переломов позволит персонифицировать лечебно-профилактические мероприятия.

Цель. Изучить частоту, структуру, предикторы впервые возникших и повторных низкоэнергетических переломов, произошедших у пациентов с РА при многолетнем проспективном наблюдении.

Материалы и методы. В открытое проспективное неинтервенционное исследование включено 123 женщины с РА в возрасте 63,7 ± 8,3 года, длительность наблюдения составила 9,4 ± 1,8 года. Исходно и в динамике проведено лабораторное и рентгенологическое обследование (рентгеноморфометрия позвоночника, рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника (L1-4) и шейки бедра (ШБ)).

Результаты. За период наблюдения произошел 101 низкоэнергетический перелом у 63 (51%) пациентов: у 33 (52%) человек – впервые, у 25 (48%) – повторно. Два и более перелома произошли у 25 (39%) пациентов. Выявлено 32 (32%) периферических перелома, 69 (68%) – переломов позвонков. Установлена прямая связь между переломами и большей длительностью течения РА ($r = 0,231$, $p < 0,05$), с рентгенологической стадией РА исходно ($r = 0,280$, $p < 0,05$) и в динамике ($r = 0,819$, $p < 0,05$), приемом глюкокортикоидов (ГК) исходно ($r = 0,202$, $p < 0,05$) и в динамике ($r = 0,308$, $p < 0,05$), кумулятивной дозой ГК исходно ($r = 0,239$, $p < 0,05$) и в динамике ($r = 0,268$, $p < 0,05$), продолжительностью приема ГК ($r = 0,270$, $p < 0,05$), с низкоэнергетическими переломами в анамнезе ($r = 0,291$, $p < 0,05$) и обратная связь с ОП в ШБ ($r = -0,190$, $p < 0,05$).

Выводы. Установлена высокая частота повторных и впервые произошедших низкоэнергетических переломов у пациентов с РА, среди которых преобладали переломы позвонков, дистального отдела предплечья, плечевой кости и костей голени. Предикторы переломов: прием ГК, низкоэнергетические переломы в анамнезе, исходная рентгенологическая стадия РА. Разработана математическая модель оценки риска развития переломов с хорошей прогностической способностью.

Ключевые слова: проспективное многолетнее наблюдение, переломы позвонков, периферические переломы, рентгеноморфометрия, денситометрия, глюкокортикоиды

Благодарности: Исследование выполнено в рамках Государственного задания по выполнению фундаментальных научных исследований ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 2022–2024 по теме «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии». Государственная регистрация № 1021051503137-7 РК 122040400051-3.

Для цитирования: Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Постникова П.О., Глухова С.И. Предикторы повторных и впервые произошедших низкоэнергетических переломов у больных ревматоидным артритом. *Медицинский совет*. 2023;17(10):136–144. https://doi.org/10.21518/ms2023-227.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictors of repeated and first-time low-energy fractures in patients with rheumatoid arthritis

Polina S. Kovalenko✉, https://orcid.org/0000-0002-6076-4374, polina_dydykina@mail.ru
Irina S. Dydykina, https://orcid.org/0000-0002-2985-8831, dydykina_is@mail.ru
Polina S. Postnikova, https://orcid.org/0000-0003-4600-7534, pko31@list.ru
Svetlana I. Glukhova, https://orcid.org/0000-0002-4285-0869, sveglukhova@yandex.ru
Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Introduction. Low-energy fractures in patients with rheumatoid arthritis (RA) occur more often than in the general population, reduce the quality and life expectancy of patients. Establishment of predictors of fractures will allow to personalize treatment and preventive measures.

© Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Постникова П.О., Глухова С.И., 2023

Aim. To study the frequency, structure, predictors of new and repeated low-energy fractures that occurred in patients with RA during long-term prospective follow-up.
Materials and methods. 123 women with RA, aged 63.7 ± 8.3 years, were included in an open, prospective, non-interventional study, the follow-up period was 9.4 ± 1.8 years. Initially and in dynamics, laboratory and X-ray examinations were performed (X-ray morphometry of the spine, X-ray densitometry of the lumbar spine (L1-4) and femoral neck (SB)).
Results. During the follow-up period, 101 low-energy fractures occurred in 63 (51%) patients: in 33 (52%) people – for the first time, in 25 (48%) – again. Two or more fractures occurred in 25 (39%) patients. There were 32 (32%) peripheral fractures, 69 (68%) vertebral fractures. A direct relationship was established between fractures and a longer duration of RA course ($r = 0.231$, $p < 0.05$), with X-ray stage of RA at baseline ($r = 0.280$, $p < 0.05$) and over time ($r = 0.819$, $p < 0.05$), intake of glucocorticoids (GC) initially ($r = 0.202$, $p < 0.05$) and over time ($r = 0.308$, $p < 0.05$), cumulative dose of GC initially ($r = 0.239$, $p < 0.05$) and over time ($r = 0.268$, $p < 0.05$), duration of GC use ($r = 0.270$, $p < 0.05$), history of low-energy fractures ($r = 0.291$, $p < 0.05$), and feedback with OP in SB ($r = -0.190$, $p < 0.05$).
Conclusions. A high frequency of repeated and first-time low-energy fractures was established in patients with RA, among which fractures of the vertebrae, distal forearm, humerus and lower leg bones predominated. Fracture predictors: GC intake, history of low-energy fractures, baseline radiological stage of RA. A mathematical model for assessing the risk of fractures with good predictive ability has been developed.

Keywords: long-term prospective follow-up, vertebral fractures, peripheral fractures, X-ray morphometry, densitometry, glucocortic

Acknowledgment: The study was conducted as part of the Government Assignment for the implementation of academic studies of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2022–2024 on the topic: *Development of a Personalized Program for the Treatment of Refractory Rheumatoid Arthritis through the Study of Molecular Genetic and Molecular Biological Predictors. Creation and Testing of a Registry of Patients with Rheumatoid Arthritis Resistant to DMARD Therapy.* State registration No. 1021051503137-7 RK 122040400051-3

For citation: Kovalenko P.S., Dydykina I.S., Postnikova P.O., Glukhova S.I. Predictors of repeated and first-time low-energy fractures in patients with rheumatoid arthritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):136–144. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-227.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое прогрессирующее аутоиммунное ревматическое заболевание, сопровождающееся развитием эрозивного артрита, локальной и генерализованной потерей костной ткани, системным поражением внутренних органов [1]. Хроническое воспаление и длительное течение РА ассоциируется с деструкцией, деформацией и снижением функции суставов, локальным и генерализованным остеопорозом (ОП), возникновением низкоэнергетических переломов, ограничением трудоспособности пациентов [2]. Низкоэнергетические переломы и ОП рассматриваются как осложнение РА [1]. Однако в ряде исследований они изучены в структуре коморбидных заболеваний при РА и встречаются чаще, чем другие коморбидные состояния [3–5]. Низкоэнергетические переломы приводят к снижению качества жизни и являются одной из причин смерти больных РА, в связи с чем представляют особую социальную, медицинскую и экономическую значимость [6, 7]. Увеличение продолжительности жизни, доли пожилых людей, в т. ч. среди больных РА, изучение вклада возраста на течение заболевания и возникновение низкоэнергетических переломов приобретают особое значение [6, 7].

Прогрессирование локального и генерализованного ОП зависит от возраста начала РА [7–9] и, по мнению ряда авторов, этот показатель является независимым фактором, влияющим на исходы заболевания, в т. ч. возникновение низкоэнергетических переломов [2, 3, 8, 9]. Пациенты, заболевшие в молодом возрасте, чаще, чем пожилые, получают генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и базисные противовоспалительные препараты (БПВП) в адекватных дозах. При этом пожилым пациентам чаще назначают ГК, что оказывает дополнительный негативный эффект на костную ткань, увеличивает риск возникновения ОП и низкоэнергетических переломов [9, 10].

Имеются единичные проспективные исследования по изучению впервые произошедших и повторных низкоэнергетических переломов у больных РА. Они гетерогенны и имеют целый ряд ограничений: непродолжительный период наблюдения, отсутствие рентгенологической оценки деформаций и переломов позвонков исходно и в динамике и др. Преимущества и значимость проспективных многолетних наблюдений очевидны, т. к. позволяют ответить на целый ряд вопросов, которые невозможно решить в одномоментных исследованиях, в частности оценить частоту, спектр и предикторы впервые произошедших и повторных низкоэнергетических переломов у больных РА.

Цель – изучить частоту, структуру, предикторы впервые возникших и повторных низкоэнергетических переломов, произошедших у больных РА при многолетнем проспективном наблюдении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое когортное проспективное многолетнее неинтервенционное исследование включено 123 женщины, проживающие в Москве, с достоверным диагнозом «РА» в соответствии с критериями Американской

коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative) 2010 г. [11], которые были обследованы по Программе изучения вторичного остеопороза при РА в 2011–2014 гг. и включены для проспективного наблюдения.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №32 от 06.12.2012, №2 от 31.01.2013); одобрено и является фрагментом «Технологии определения предикторов неблагоприятного исхода локальной и генерализованной потери костной ткани у больных ревматоидным артритом» №0397-2020-0002/AAAA-A20-120040190015-5; получило одобрение в рамках фундаментальной темы №1021051503137-7.

До включения в исследование (исходно и в динамике) все пациенты подписали информированное согласие. В исследование не включались мужчины, а также беременные или кормящие грудью женщины, пациенты, отказавшиеся от обследования в динамике.

На всех пациентов заполнены специально разработанные опросники, уточнены индекс массы тела (ИМТ), анамнестические данные (возраст при установлении диагноза, длительность РА, сопутствующие заболевания, проводимое лечение, прием ГК в анамнезе и на момент обследования в динамике, его длительность), показатель активности РА по DAS28, функциональный класс (ФК), внесуставные проявления и осложнения РА, определена оценка состояния здоровья (HAQ), количество и локализация низкоэнергетических переломов, произошедших за период проспективного наблюдения.

Лабораторное обследование включало определение основных показателей общего, биохимического и иммунологического анализов крови, таких как С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллированному пептиду (АЦЦП).

Всем больным проведена в динамике рентгеноморфометрия грудного и поясничного отдела позвоночника с использованием полуколичественного метода Genant [12, 13]. Деформации позвонков со снижением высоты тел позвонков на 20% и более (индекс тел позвонков < 0,8) приравнивались к переломам. Выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с определением минеральной плотности костной ткани (МПК) в поясничном отделе позвоночника (L1-4) и в шейке бедра (ШБ). Исследование осуществлялось на аппарате Hologic Discovery. Диагноз «ОП» устанавливался в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ОП [13].

Статистический анализ результатов проводился с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 6.1 for Windows (StatSoft Inc., USA). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n, %). После проверки на соответствие закону нормального распределения (критерий Шапиро – Уилка) результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± CO) или медианы и межквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). При сравнении независимых групп по частотным признакам применяли критерий χ^2, по количественным – критерий Манна – Уитни. Метод ранговой корреляции Спирмена (r) использовали при изучении ассоциации признаков. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Для определения группы факторов, оказывающих влияние на развитие перелома, и для создания модели прогнозирования переломов был использован многофакторный дискриминантный анализ (пошаговым методом с исключением). Клиническую значимость полученного прогностического правила определяли с помощью построения ROC-кривой, отражающей зависимость частоты истинно положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных результатов (специфичность). Клиническую информативность прогностической силы факторов риска определяли по площади под ROC-кривой. Площадь можно считать универсальным методом оценки ROC-кривых, изменяющимся от 0,5 (отсутствие прогностической силы) до 1,0 (максимальная прогностическая сила).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст больных РА составил 63,7 ± 8,3 года, что соответствует пожилому возрасту по классификации ВОЗ, длительность заболевания составила 9,4 ± 1,8 года. За период проспективного наблюдения произошел 101 низкоэнергетический перелом у 63 (51%) больных РА, в т. ч. 69 (68%) случаев были переломами позвонков и 32 (32%) – периферические переломы, у 8 (8%) человек были зарегистрированы переломы обеих локализаций. У 33 (52%) человек переломы произошли впервые, а у 25 (48%) – повторно. У 25 (39%) пациентов произошло два и более перелома. Среди 42 пациентов, которые исходно при включении в исследование имели перело-

Таблица 1. Локализация и количество низкоэнергетических переломов, произошедших за период наблюдения
Table 1. Localization and number of low-energy fractures that occurred during the follow-up period

Локализация	Количество переломов
Позвонок	69
Дистальный отдел предплечья	8
Проксимальный отдел плечевой кости	4
Большеберцовая/малоберцовая кости	7
Проксимальный отдел бедренной кости	2
Кости таза	3
Ребро	2
Другие*	6
ВСЕГО	101

Примечание: *локтевой отросток локтевой кости, нижний край суставной впадины лопатки, диафиз локтевой кости, диафиз бедренной кости.

мы, повторно переломы произошли у 30 человек (71%). Данные о локализации переломов, произошедших за период наблюдения, представлены в *табл. 1*.

На *рис. 1* представлены изменения числа низкоэнергетических переломов основных локализаций в динамике.

Для проведения сравнительного анализа мы распределили изучаемых пациентов с РА в две группы. В группу 1 было включено 63 (51%) женщины с переломами, произошедшими за период наблюдения, в группу 2 – 60 (49%) женщин без переломов. В *табл. 2* представлены сведения о частоте вертебральных и периферических низкоэнергетических переломов в анамнезе, произошедших до включения в наблюдательное исследование, а также о низкоэнергетических переломах той и другой локализации одновременно у пациентов групп 1 и 2. Установлено, что в анамнезе у пациентов группы 1 достоверно чаще имели место периферические низкоэнергетические переломы по сравнению с пациентами группы 2. Частота вертебральных переломов в анамнезе пациентов обеих групп была сопоставима.

Результаты сравнительного анализа основных клинических, иммунологических и рентгенологических показателей пациентов групп 1 и 2 представлены в *табл. 3*.

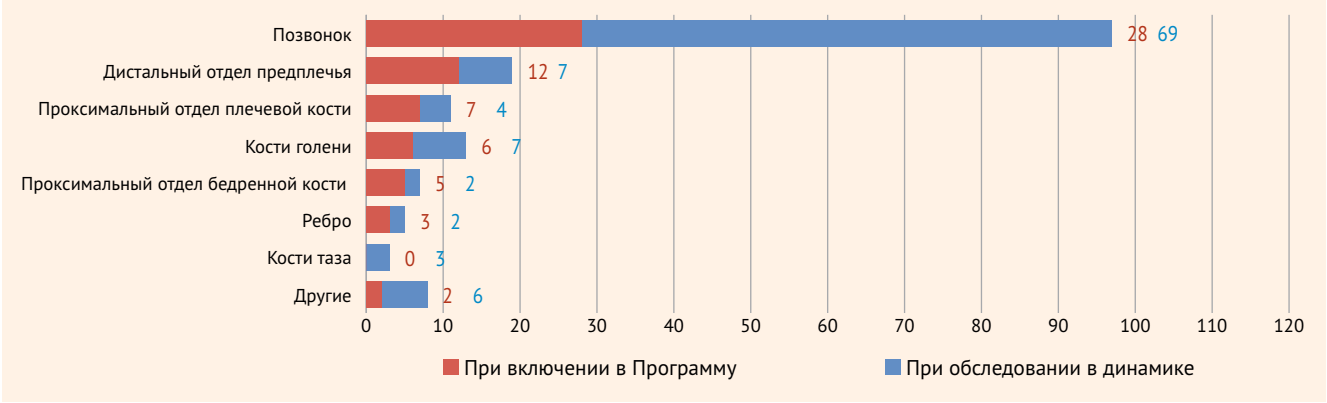
Пациенты групп 1 и 2 сопоставимы по возрасту, ИМТ, степени активности РА, показателю HAQ, количеству позитивных по РФ и АЦЦП. У пациентов группы 1 была большая длительность РА и, как следствие, чаще определялась III и IV рентгенологическая стадия РА, кроме того, у них чаще в динамике отмечалась положительная ΔHAQ: 31 (62%) vs 18 (40%) (p = 0,03), что свидетельствует о снижении качества жизни. В группе 1 менструальный цикл был сохранен только у одной женщины, в то время как в группе 2 – у семи женщин (p = 0,024).

Терапию БПВП получали 85 (69%) пациентов в течение всего периода наблюдения или более половины этого периода, в то время как 38 (31%) человек терапию БПВП не получали. Число пациентов в группе 1 и в группе 2, которые получали БПВП, не различалось и составило 42 (67%) vs 43 (72%). Длительность приема БПВП в группе 1 и в группе 2 была сопоставима и составила 154 [96; 204] мес. и 120 [84; 180] мес. (p > 0,05) соответственно.

Количество больных, получавших ГИБП при включении в наблюдательное исследование, было меньше в группе 1, чем в группе 2, и составило 7 (11%) vs 17 (28%) человек (p = 0,008), при этом при обследовании в динамике было сопоставимо: 16 (25%) vs 24 (40%) человек (p = 0,084).

Установлено, что пациенты в группе 1 чаще принимали ГК как при включении в наблюдательное исследование – 39 (62%) vs 25 (42%) (p = 0,02), так и в динамике – 36 (57%) vs 16 (27%) (p < 0,001). В группе 1 количество пациентов, принимавших ГК более 3 мес. как исходно, так и в динамике, а также общая продолжительность приема и кумулятивная доза ГК (исходно и при динамическом обследовании) были больше, чем в группе 2. Результаты представлены в *табл. 4*.

● ***Рисунок 1.*** Изменение числа низкоэнергетических переломов основных локализаций в динамике
● ***Figure 1.*** Changes in the number of low-energy fractures of the most common localizations over time



● ***Таблица 2.*** Частота низкоэнергетических переломов до включения в исследование в группе пациентов с ревматоидным артритом с/без новых случаев переломов
● ***Table 2.*** The frequency of low-energy fractures prior to the enrolment in a group of patients with rheumatoid arthritis with/without new fractures

Переломы в анамнезе до включения в исследование и их локализация	Пациенты с переломами, произошедшими за период наблюдения Группа 1 (n = 63)	Пациенты без переломов за период наблюдения Группа 2 (n = 60)	p
Вертебральные переломы, n чел. %	6 (9%)	7 (12%)	>0,05
Периферические низкоэнергетические переломы, n чел. %	18 (29%)	2 (3%)	**<0,001**
Сочетание вертебрального и периферического низкоэнергетического переломов, n чел., %	6 (9%)	3 (5%)	>0,05
ВСЕГО: Вертебральные и периферические низкоэнергетические переломы, n чел., %	30 (47%)	12 (20%)	**0,002**

● ***Таблица 3.*** Клинические, иммунологические и рентгенологические показатели пациентов с ревматоидным артритом при обследовании в динамике
● ***Table 3.*** Changes in clinical, immunological and radiological characteristics of patients with rheumatoid arthritis during examination

Изучаемый показатель при обследовании в динамике	Пациенты с переломами, произошедшими за период наблюдения Группа 1 (n = 63)	Пациенты без переломов за период наблюдения Группа 2 (n = 60)	p
Возраст, лет, M ± Δ	64,0 ± 6,7	63,3 ± 9,7	>0,05
Менопауза, n, %	62 (98%)	53 (88%)	**0,024**
ИМТ, кг/м^2 Дефицит массы тела, n, % Норма массы тела, n, % Избыток массы тела, n, % Ожирение, n, %	26,7 ± 5,8 3 (5%) 22 (35%) 24 (38%) 14 (22%)	27,7 ± 6,3 3 (5%) 22 (37%) 16 (27%) 19 (32%)	>0,05 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05
Длительность РА, лет, M±Δ	25,5 ± 9,8	21,1 ± 8,7	**0,01**
Возраст начала РА, лет, M ± Δ	38,6 ± 11,7	42,3 ± 12,6	> 0,05
РФ позитивные, n, %	42 (67%)	40 (67%)	>0,05
АЦЦП позитивные, n, %	44 (70%)	43 (71%)	>0,05
DAS28 (баллы), M ± Δ	3,69 ± 1,25	3,73 ± 1,18	>0,05
HAQ (баллы), M ± Δ	1,36 ± 0,63	1,17 ± 0,69	>0,05
0 ⩽ 1,0, баллов, n, % > 1,0 ⩽ 2,0, баллов, n, % > 2,0 ⩽ 3,0, баллов, n, %	18 (29%) 35 (55%) 10 (16%)	28 (47%) 26 (43%) 6 (10%)	**0,03** >0,05 >0,05
ΔHAQ <0 баллов, n, % =0 баллов, n, % >0 баллов, n, % от 0 до (– 0,22) баллов, n, % от (–0,36) до (–0,22), n, % от (–0,8) до (–0,36), n, % ⩽ (–0,8) баллов, n, %	(n = 50) 14 (28%) 5 (10%) 31 (62%) 6 (12%) 3 (6%) 6 (12%) 4 (8%)	(n = 45) 23 (51%) 4 (9%) 18 (40%) 8 (18%) 6 (13%) 10 (22%) 3 (7%)	 **0,02** >0,05 **0,03** >0,05 >0,05 >0,05 >0,05
СРБ, мг/л M (min; max)	7,3 (0,2; 38,3)	6,5 (0,2; 88,0)	>0,05
Рентгенологическая стадия РА I–II стадия, n, % III–IV стадия, n, %	 14 (22%) 49 (78%)	 25 (42%) 35 (58%)	 **0,02** **0,02**
Данные денситометрии исходно при включении в исследование Остеопороз, n, % Остеопения, n, % Норма, n, %	 30 (48%) 21 (33%) 12 (19%)	 14 (23%) 25 (42%) 21 (35%)	 **0,005** >0,05 **0,005**

● ***Таблица 4.*** Терапия глюкокортикоидами у пациентов с ревматоидным артритом с низкоэнергетическими переломами, произошедшими за период наблюдения и без таковых
● ***Table 4.*** Glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis patients with/without low-energy fractures that occurred during the follow-up period

Изучаемый показатель	Пациенты с переломами Группа 1 (n = 63)		Пациенты без переломов Группа 2 (n = 60)		p
	Исходно	В динамике	Исходно	В динамике	
Прием ГК на момент обследования, n, %	39 (62%)	36 (57%)	25 (42%)	16 (27%)	***0,02** ****<0,001**
Прием ГК более 3 мес., n, %	49 (78%)	45 (71%)	33 (55%)	29 (48%)	***0,008** ****0,009**
Средняя суточная доза ГК, мг, M (min; max)	4,0 (0; 20)	3,1 (0; 10)	3,1 (0; 20)	1,7 (0; 15)	***0,04** ****0,005**
Продолжительность терапии ГК, мес., Me [25%; 75%]	-	133 [26; 228]	-	43 [0; 144]	****0,003**
Кумулятивная доза ГК, (г) Me [25%; 75%]	10,1 [1,3; 19,1]	23,4 [3,6; 36,5]	1,5 [0; 12,9]	5,7 [0; 23]	***0,009** ****0,003**

Примечание: *сравнение показателей при включении в исследование;
** сравнение показателей при обследовании в динамике.

При включении в наблюдательное исследование у всех больных определена МПК. У 44 (36%) пациентов значения МПК соответствовали ОП (в это число включены 5 пациенток с сохраненным менструальным циклом, у которых установлено снижение МПК ниже ожидаемых значений соответственно возрасту), у 46 (37%) человек – остеопении, у 33 (27%) больных – возрастной норме. Анализ произошедших низкоэнергетических переломов с учетом МПК проведен у 95 женщин с менопаузой на момент включения в наблюдательное исследование. Установлено, что нормальные значения МПК в L1-4 или ШБ были достоверно чаще у женщин с РА в менопаузе без переломов, в то время как ОП в L1-4 или ШБ был достоверно чаще у женщин с переломами, произошедшими за период наблюдения. Результаты представлены в *табл. 5*.

При проведении корреляционного анализа установлена прямая связь между низкоэнергетическими переломами, произошедшими за период наблюдения, и длительностью РА (r = 0,231, p < 0,05), рентгенологической стадией РА исходно (r = 0,280, p < 0,05) и в динамике (r = 0,819, p < 0,05), приемом ГК исходно (r = 0,202, p < 0,05) и в динамике (r = 0,308, p < 0,05), кумулятивной дозой ГК исходно (r = 0,239, p < 0,05) и в динамике (r = 0,268, p < 0,05), продолжительностью приема ГК (r = 0,270, p < 0,05), наличием в анамнезе до включения в исследование низкоэнергетических переломов (r = 0,291, p < 0,05) и обратная связь со значениями МПК в области шейки бедра (r = -0,190, p < 0,05).

Для дискриминантного анализа, который проводился пошаговым методом, были отобраны предполагаемые факторы со статистически значимыми или близкими к статистически значимым различиям между группами больных с переломами, произошедшими за период наблюдения, и без таковых. В результате были выделены следующие предикторы низкоэнергетических перело-

● ***Таблица 5.*** Частота остеопороза, остеопении, нормальных значений минеральной плотности костной ткани у женщин с ревматоидным артритом в менопаузе и переломами, произошедшими за период наблюдения, и без таковых
● ***Table 5.*** Frequency of osteoporosis, osteopenia, normal bone mineral density scores in women with menopausal rheumatoid arthritis and with/without fractures that occurred during the follow-up period

Результаты денситометрии при включении в наблюдательное исследование	Женщины с РА в менопаузе, n, %		p
	С произошедшими переломами (n = 53)	Без переломов (n = 42)	
Поясничный отдел (L1-4) Остеопороз Остеопения Норма	 17 (32%) 23 (43%) 13 (25%)	 10 (24%) 22 (52%) 10 (24%)	 >0,05 >0,05 >0,05
Шейка бедра (ШБ)* Остеопороз Остеопения Норма	 11 (21%) 31 (61%) 9 (18%)	 7 (17%) 21 (50%) 14 (33%)	 >0,05 >0,05 0,082
L1-4 или ШБ Остеопороз Остеопения Норма	 26 (49%) 24 (45%) 3 (6%)	 12 (29%) 22 (52%) 8 (19%)	 **0,043** >0,05 **0,043**

Примечание: *у двух пациенток в группе с произошедшими переломами исходно были установлены эндопротезы тазобедренных суставов, расчет произведен в группе ШБ, n = 51 человек.

мов: прием ГК на момент повторного визита, низкоэнергетические переломы в анамнезе, рентгенологическая стадия РА исходно. В *табл. 6* представлены дискриминантные значения переменных, на основании которых предложена математическая модель прогнозирования риска низкоэнергетических переломов у больных РА.

Ниже представлена математическая модель прогнозирования риска низкоэнергетических переломов:

X = 1,233* a + 1,233* b + 0,441*c,

где a – прием ГК (да – 1, нет – 0), b – низкоэнергетические переломы в анамнезе (да – 1, нет – 0), c – рентгенологическая стадия РА исходно (1–4).

Значение вероятности перелома (X) сравнивается со значением дискриминантной функции, равным 2,172 (определено с помощью пошагового дискриминантного анализа для данной прогностической модели), ниже которого риск перелома расценивается как незначительный, выше – как высокий (*рис. 2*).

Для иллюстрации прогностической силы предикторов низкоэнергетических переломов у больных РА, установленных при дискриминантном анализе, построена ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности указанных факторов. Чувствительность и специфичность модели составили 68,3% и 71,7% соответственно. Площадь под кривой (AUC) составила 0,884 (95% ДИ: 0,827–0,90, p = 0,001), что указывает на хорошую прогностическую способность модели при оценке риска развития переломов у больных РА.

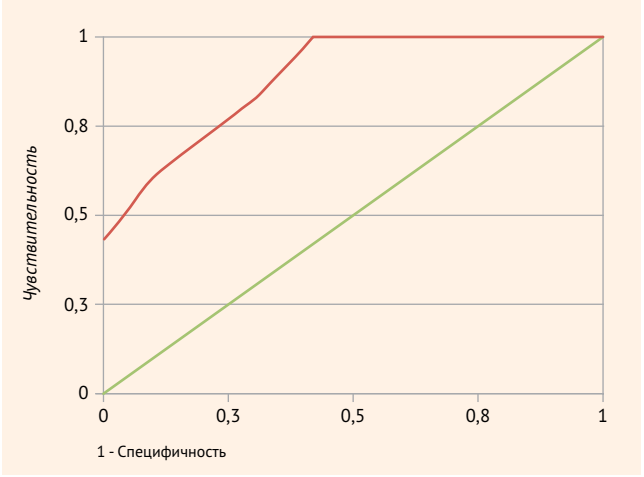
● ***Таблица 6.*** Дискриминантные значения предикторов низкоэнергетических переломов у пациентов с ревматоидным артритом
● ***Table 6.*** Discriminant values of low-energy fracture predictors in patients with rheumatoid arthritis

Переменные	Нет переломов	Есть переломы	Дискриминантное значение
Прием ГК	1,31000	0,07662	1,233
Низкоэнергетические переломы в анамнезе	0,86988	-0,36308	1,233
Рентгенологическая стадия РА исходно	4,37500	3,93414	0,441
Constant	-7,91000	-5,73827	2,172

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе частота случаев переломов, произошедших в течение 9,4 ± 1,8 года, была выше, чем в других проспективных исследованиях [14, 15], что, скорее всего, связано с большей длительностью наблюдения за женщинами, преимущественно в менопаузе, и с использованием рентгеноморфометрии при оценке переломов позвонков. Все произошедшие за этот период переломы были подтверждены рентгенограммами или медицинскими документами, в то время как в других исследованиях использовался метод самоотчета пациентов. По данным проспективного пятилетнего исследования M. Vis et al., периферические переломы как впервые возникшие, так и повторные произошли у 16 (16%) пациентов с РА, а вертебральные – у 18 (19%) пациентов [14]. В исследование COBRA, продолжительность которого была больше, чем у нас, и составила 11 лет, было включено 146 больных РА, из которых 32% были мужчины. Авторы изучали отдаленные исходы различных схем лечения РА, в т. ч. переломы. Установлено, что у 15 (10%) человек произошли перифе-

● ***Рисунок 2.*** ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности предикторов низкоэнергетических переломов у пациентов с ревматоидным артритом, полученных при проведении дискриминантного анализа
● ***Figure 2.*** ROC-curve showing the relationship between sensitivity and specificity for low-energy fracture predictors in patients with rheumatoid arthritis obtained by discriminant analysis



рические переломы, а у 20 (21%) из 93 пациентов, которым в динамике проведена рентгеноморфометрия, – переломы позвонков [15]. В исследование были включены пациенты с ранним РА (с меньшей длительностью болезни), средний возраст которых был меньше, чем в нашем исследовании.

Мы установили, что среди пациентов с переломами в анамнезе до включения в наблюдение (n = 42) переломы повторно произошли у 30 (71%) женщин. О большом количестве повторных переломов у больных РА сообщили P.H. Lin et al., которые наблюдали своих пациентов в течение трех лет. Повторные переломы произошли у 62 (51%) из 122 пациентов РА, в анамнезе которых уже были переломы [16]. По данным S.F. Yu et al., повторные переломы произошли у 40% больных, длительность наблюдения также составила три года [17].

В подавляющем большинстве исследований терапия ГК рассматривается как негативный фактор развития низкоэнергетических переломов, что подтверждает недавно опубликованный метаанализ [18]. При включении в трехлетнее выше процитированное проспективное исследование (P.H. Lin et al.) подавляющее большинство пациентов (88%) получали терапию ГК, поэтому при анализе факторов риска переломов этот показатель в группе с переломами и без переломов был сопоставим [16]. В нашем исследовании исходно ГК принимали 52%, а в течение всего периода наблюдения – 36% пациентов. Прием ГК увеличивал у наших больных шанс развития низкоэнергетических переломов. Негативное влияние ГК установлено при анализе вертебральных переломов в проспективном исследовании OSTRA, в то время как между приемом ГК и периферическими переломами связь отсутствовала. Терапию ГК получали 57% больных РА при включении в это исследование [14]. В многолетнем проспективном наблюдении за японской когортой IORRA установлено, что более высокие суточные дозы ГК ассоциируются с повышенным риском развития вертебральных переломов и переломов шейки бедра [19, 20]. По данным нашего исследования, риск развития переломов не зависел от средней суточной дозы ГК, которая у 88% была менее 7,5 мг в сутки. В нашем исследовании не было пациентов, длительно получавших высокие дозы ГК.

В нашем исследовании показано, что периферические переломы в анамнезе увеличивают риск возникновения новых случаев переломов («эффект домино»). Результаты других проспективных исследований подтверждают это положение и позволяют рассматривать низкоэнергетические переломы в анамнезе как независимый фактор риска развития новых переломов [16, 19–21].

Результаты нашего исследования позволяют рассматривать более низкие значения МПК в ШБ как предиктор развития низкоэнергетических переломов. В проспективном исследовании OSTRA показатели МПК ШБ исходно у больных с новыми случаями периферических переломов также были достоверно ниже, чем у больных без переломов. Снижение МПК ШБ определено как независимый предиктор периферических переломов [14]. По данным китайских авторов, больные РА с переломами, произошедшими за период наблюдения, исходно имели достоверно более низкие показатели МПК во всех отделах скелета. Однако при проведении многофакторного регрессионного анализа снижение МПК не было выделено как достоверный фактор риска новых переломов [16].

Обращает на себя внимание тот факт, что, по данным K. Ochi et al., только половина больных РА с низкоэнергетическими переломами имели МПК, соответствующую ОП [22]. По данным проспективного исследования корейских ученых, несмотря на то, что исходно ОП и остеопения у пациентов с переломами встречались чаще, наличие ОП не рассматривалось в качестве предиктора переломов [21]. У наших пациентов с произошедшими переломами ОП хотя бы в одном из изучаемых отделов скелета был выявлен у 49%, а остеопения – у 45% женщин, в то время как в группе без переломов – у 29 и 52% женщин соответственно.

Нам, так же как и другим исследователям, которые длительно наблюдали больных РА, не удалось установить влияние активности РА на риск развития впервые возникших и повторных переломов [14, 16, 21]. Оценка активности РА по DAS28 в двух точках (при включении и завершении исследования) не отражает динамическое изменение этого показателя и не позволяет оценить его влияние на риск переломов. Интересно, что в нашем исследовании не установлена связь между длительностью РА и произошедшими низкоэнергетическими переломами. Аналогичные результаты представили P.H. Lin et al. [16], D. Kim и et al. [21], которым также не удалось доказать, что длительность РА является независимым предиктором переломов. Наблюдение за когортой OSTRA и IORRA [14, 19, 20, 22] также не подтвердило влияние длительности РА на риск переломов. Следует отметить, что в нашем исследовании рентгенологическая стадия РА исходно, наряду с низкоэнергетическим переломом в анамнезе и приемом ГК на момент повторного визита, рассматривается как предиктор произошедших низкоэнергетических переломов при длительном наблюдении.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного проспективного многолетнего наблюдательного неинтервенционного исследования была установлена высокая частота как впервые произошедших, так и повторных низкоэнергетических переломов у больных РА. За период наблюдения, который составил 9,4 ± 1,8 года, произошел 101 низкоэнергетический перелом у 63 (51%) больных РА, в т. ч. 69 (68%) случаев вертебральных и 32 (32%) – периферических переломов. У 33 (52%) человек переломы произошли впервые, у 25 (48%) – повторно. Два и более перелома произошли у 25 (39%) пациентов. В нашем исследовании частота низкоэнергетических переломов была выше, чем в других проспективных наблюдениях, что объясняется большей длительностью исследования.

Развитие низкоэнергетических переломов, произошедших за период наблюдения, было связано с большей длительностью течения РА, с более выраженными деструктивными изменениям в кистях и стопах, приемом ГК, периферическими переломами в анамнезе и ОП в области шейки бедра. При сравнении групп больных РА с переломами, произошедшими за период наблюдения, и без таковых было установлено, что пациенты с переломами значимо чаще имели менопаузу. Многофакторный дискриминантный анализ позволил выявить предикторы переломов: прием ГК, низкоэнергетический перелом в анамнезе, рентгенологическая стадия РА. При проведении дискриминантного пошагового анализа получена математическая модель оценки риска развития переломов, чувствительность и специфичность которой составила 68,3 и 71,7% соответственно. Площадь под кривой (AUC) составила 0,884 (95% ДИ: 0,827–0,90, p = 0,001), что указывает на хорошую прогностическую способность модели, а ее внедрение будет способствовать персонифицированному подходу к терапии больных РА.

Поступила / Received 21.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2023
Принята в печать / Accepted 15.06.2023

Список литературы / References

1. Насонов Е.Л. (ред.). *Ревматология: российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с.
   Nasonov E.L. (ed.). *Rheumatology: Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)
2. Подворотова М.М., Дыдыкина И.С., Таскина Е.А., Раскина Т.А., Королева М.А., Мурадянц А.А. и др. Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой Программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение). *Научно-практическая ревматология*. 2013;(2):154–158. Режим доступа: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/781.
   Podvorotova M.M., Dydykina I.S., Taskina E.A., Raskina T.A., Koroleva M.A., Muradyants et al. Risk factors for fractures in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results of the multicenter program "Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment"). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;(2):154–158. (In Russ.) Available at: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/781.
3. Nikiphorou E., de Lusignan S., Mallen C., Roberts J., Khavandi K., Bedarida G. et al. Prognostic value of comorbidity indices and lung diseases in early rheumatoid arthritis: a UK population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(6):1296–1305. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez409.
4. Ranganath V., Maranian P., Elashoff D., Woodworth T., Khanna D., Hahn T. et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(10):1809–1817. https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket224.
5. Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В. Коморбидность при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;(3):283–289. Режим доступа: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/1940.
   Panafidina T.A., Kondratyeva L.V., Gerasimova E.V., Novikova D.S., Popkova T.V. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;(3):283–289. (In Russ.) Available at: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/1940.
6. Jin S., Hsieh E., Peng L., Yu C., Wang Y., Wu C. et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2018;29(6):1263–1275. https://doi.org/10.1007/s00198-018-4473-1.
7. Дыдыкина И.С., Кожевникова П.О. Изучение локальной и генерализованной потери костной ткани у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2019;(3):328–332. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-328-332.
   Dydykina I.S., Kozhevnikova P.O. Study of local and generalized bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;(3):328–332. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-328-332.
8. Nakajima A., Inoue E., Shimizu Y., Kobayashi A., Shidara K., Sugimoto N. et al. Presence of comorbidity affects both treatment strategies and outcomes in disease activity, physical function, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(3):441–449. https://doi.org/10.1007/s10067-014-2750-8.
9. Кожевникова П.О., Дыдыкина И.С., Лила А.М. Особенности течения ревматоидного артрита у пожилых людей. *Клиническая геронтология*. 2020;(11–12):46–52. https://doi.org/10.26347/1607-2499202011-12046-052.
   Kozhevnikova P.O., Dydykina I.S., Lila A.M. Rheumatoid arthritis in the elderly: a literature review. *Clinical Gerontology*. 2020;(11–12):46–52. (In Russ.) https://doi.org/10.26347/1607-2499202011-12046-052.
10. Innala L., Berglin E., Möller B., Ljung L., Smedby T., Södergren A. et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R94. https://doi.org/10.1186/ar4540.
11. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., Funovits J., Felson D.T., Bingham C.O. 3rd et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580–1588. https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461.
12. Genant H.K., Wu C.Y., van Kuijk C., Nevitt M.C. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8(9):1137–1148. https://doi.org/10.1002/jbmr.5650080915.
13. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;(2):4–47. https://doi.org/10.14341/osteo12930.
   Belaya Z.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V., Dedov I.I., Dzeranova L.K., Drapkina O.M. et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;(2):4–47. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/osteo12930.
14. Vis M., Haavardsholm E.A., Bøyesen P., Haugeberg G., Uhlig T., Hoff M. et al. High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTRA cohort study: a 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2011;22(9):2413–2419. https://doi.org/10.1007/s00198-010-1517-6.
15. van Tuyl L.H., Boers M., Lems W.F., Landewé R.B., Han H., van der Linden S. et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):807–812. https://doi.org/10.1136/ard.2009.108027.
16. Lin P.H., Yu S.F., Chen J.F., Chen Y.C., Lai H.M., Chiu W.C. et al. Risk factor analysis of fragility fractures in rheumatoid arthritis: A 3-year longitudinal, real-world, observational, cohort study. *PloS ONE*. 2021;16(8):e0255542. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255542.
17. Yu S.F., Chen M.H., Chen J.F., Wang Y.W., Chen Y.C., Hsu C.Y. et al. Establishment of a preliminary FRAX®-based intervention threshold for rheumatoid arthritis-associated fragility fracture: a 3-year longitudinal, observational, cohort study. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221078089. https://doi.org/10.1177/20406223221078089.
18. Wang Y., Zhao R., Gu Z., Dong C., Guo G., Li L. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2020;31(8):1401–1409. https://doi.org/10.1007/s00198-020-05360-w.
19. Ishida O., Furuya T., Inoue E., Ochi K., Ikari K., Taniguchi A. et al. Risk factors for established vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Results from a large prospective observational cohort study. *Mod Rheumatol*. 2015;25(3):373–378. https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1004276.
20. Furuya T., Inoue E., Hosoi T., Taniguchi A., Momohara S., Yamanaka H. Risk factors associated with the occurrence of hip fracture in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Osteoporos Int*. 2013;24(4):1257–1265. https://doi.org/10.1007/s00198-012-2080-0.
21. Kim D., Cho S.K., Choi C.B., Jun J.B., Kim T.H., Lee H.S. et al. Incidence and risk factors of fractures in patients with rheumatoid arthritis: an Asian prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2016;36(9):1205–1214. https://doi.org/10.1007/s00296-016-3453-z.
22. Ochi K., Furuya T., Ishibashi M., Watanabe M., Ikari K., Taniguchi A. et al. Risk factors associated with the occurrence of proximal humerus fractures in patients with rheumatoid arthritis: a custom strategy for preventing proximal humerus fractures. *Rheumatol Int*. 2016;36(2):213–219. https://doi.org/10.1007/s00296-015-3371-5.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.С. Дыдыкина**
Концепция и дизайн исследования – **И.С. Дыдыкина**
Написание текста – **П.С. Коваленко, И.С. Дыдыкина, П.О. Постникова**
Сбор и обработка материала – **П.С. Коваленко, П.О. Постникова**
Обзор литературы – **П.О. Постникова**
Перевод на английский язык – **П.С. Коваленко**
Анализ материала – **И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, П.О. Постникова**
Статистическая обработка – **П.С. Коваленко, П.О. Постникова, С.И. Глухова**
Редактирование – **И.С. Дыдыкина**
Утверждение окончательного варианта статьи – **И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, П.О. Постникова, С.И. Глухова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Irina S. Dydykina**
Study concept and design – **Irina S. Dydykina**
Text development – **Polina S. Kovalenko, Irina S. Dydykina**, **Polina S. Postnikova**
Collection and processing of material – **Polina S. Kovalenko, Polina S. Postnikova**
Literature review – **Polina S. Postnikova**
Translation into English – **Polina S. Kovalenko**
Material analysis – **Polina S. Kovalenko, Irina S. Dydykina**, **Polina S. Postnikova**
Statistical processing – **Polina S. Kovalenko, Polina S. Postnikova, Svetlana I. Glukhova**
Editing – **Irina S. Dydykina**
Approval of the final version of the article – **Polina S. Kovalenko, Irina S. Dydykina**, **Polina S. Postnikova, Svetlana I. Glukhova**

Информация об авторах:

Коваленко Полина Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; polina_dydykina@mail.ru
Дыдыкина Ирина Степановна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; dydykina_is@mail.ru
Постникова Полина Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; pko31@list.ru
Глухова Светлана Ивановна, к.ф.м.н.,старший научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита,Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; sveglukhova@yandex.ru

Information about the authors:

Polina S. Kovalenko, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of the Evolution of Rheumatoid Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; polina_dydykina@mail.ru
Irina S. Dydykina, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Laboratory of the Evolution of Rheumatoid Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; dydykina_is@mail.ru
Polina S. Postnikova, Junior Researcher at the Laboratory of the Evolution of Rheumatoid Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; pko31@list.ru
Svetlana I. Glukhova, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher at the Laboratory of the Evolution of Rheumatoid Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; sveglukhova@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-225

Обзорная статья / Review article

Практика

Молодой пациент на приеме у невролога: особенности диагностики и терапии

М.В. Путилина, https://orcid.org/0000-0002-8655-8501, profput@mail.ru

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

Резюме

Амбулаторный неврологический прием в большинстве случаев состоит из пациентов старше 45 лет. Пандемия новой коронавирусной инфекции изменила эту статистику. В поликлиники стали чаще обращаться молодые пациенты с жалобами на головную боль, чувство слабости, снижение физической активности, забывчивость, изменения концентрации внимания. COVID-19 спровоцировал развитие коагулопатий у пациентов с генетическими мутациями и признаками дисплазии. Увеличилась доля пациентов с приобретенной или врожденной тромбофилией. Большинство из них имеют те или иные проявления недифференцированной дисплазии с признаками нарушения венозного оттока и характерным цефалгическим синдромом, особенностью которого является полиморфность, непостоянство, отсутствие в большинстве случаев связи с конкретными сосудистыми и гемодинамическими факторами (исключая головную боль при венозных тромбозах), уменьшение частоты встречаемости по мере прогрессирования болезни. Наличие определенных жалоб (головная боль, астения, когнитивные нарушения) требует назначения специфической терапии. Монотерапия одним препаратом даже при наличии у него плейотропного эффекта не всегда достигает лечебных целей, так как превалирует тот или иной механизм фармакологического действия, а остальные являются вторичными, требующими усиления или другими препаратами, или немедикаментозными методами. Учитывая низкую приверженность молодых пациентов к лечению, выходом из создавшейся ситуации является использование комбинированных препаратов. Комбинированные ноотропные препараты могут использоваться как многофункциональные лекарства, потенцируя или суммируя свои эффекты, при этом снижая риск полипрагмазии и нежелательных реакций. Одна из наиболее перспективных комбинаций – препарат Пикамилон Гинкго (экстракт листьев гинкго двулопастного + никотиноил гамма-аминомасляная кислота), который зарекомендовал себя как эффективный корректор астении и когнитивных нарушений у пациентов любого возраста.

Ключевые слова: астенические расстройства, когнитивные нарушения, нарушения венозного оттока, цефалгический синдром, комбинированные ноотропные препараты, гинкго билоба, никотиноил гамма-аминомасляная кислота

Для цитирования: Путилина М.В. Молодой пациент на приеме у невролога: особенности диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(10):146–152. https://doi.org/10.21518/ms2023-225.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

A young patient at a neurologist's appointment: features of diagnostics and therapy

Marina V. Putilina, https://orcid.org/0000-0002-8655-8501, profput@mail.ru

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

Abstract

Outpatient neurological appointments in most cases consist of patients older than 45 years. The novel coronavirus pandemic has changed this statistic. Young patients began to turn to polyclinics more often with complaints of headache, feeling of weakness, decreased physical activity, forgetfulness, and changes in concentration. COVID-19 provoked the development of coagulopathy in patients with genetic mutations and signs of dysplasia. The percentage of patients with acquired or congenital thrombophilia has increased. Most of them had certain manifestations of undifferentiated dysplasia, with signs of impaired venous outflow with a characteristic cephalgic syndrome. The peculiarity of which is polymorphism, inconstancy, the absence, in most cases, of connection with specific vascular and hemodynamic factors (excluding headache in venous thrombosis), a decrease in the frequency of occurrence as the disease progresses. The presence of certain complaints (headache, asthenia, cognitive impairment) requires the appointment of specific therapy. Monotherapy with one drug, even if it has a pleiotropic effect, does not always achieve therapeutic goals, since one or another mechanism of pharmacological action prevails, and the rest are secondary, requiring enhancement or other drugs, or non-drug methods. Given the poor adherence of young patients to treatment, the way out of this situation is the use of combined drugs. Combination drugs can be used as multifunctional drugs, potentiating or summarizing their effects, while reducing the risk of polypharmacy and unwanted side reactions. One of the most promising combinations is Picamilon Ginkgo (Ginkgo biloba leaf extract + Nicotinoyl gamma-aminobutyric acid), which has established itself as an effective corrector of asthenia and cognitive impairment in patients of any age.

© Путилина М.В., 2023

Keywords: asthenic disorders, cognitive impairment, venous outflow disorders, cephalgic syndrome, combined nootropic drugs, ginkgo biloba, nicotinoyl gamma-aminobutyric acid

For citation: Putilina M.V. A young patient at a neurologist's appointment: features of diagnostics and therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):146–152. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-225.

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

ВВЕДЕНИЕ

Амбулаторный неврологический прием в большинстве случаев состоит из пациентов старше 45 лет. Пандемия новой коронавирусной инфекции изменила статистику [1, 2]. В поликлиники стали чаще обращаться молодые пациенты с жалобами на головную боль, чувство слабости, снижение физической активности, забывчивость, изменения концентрации внимания [3]. Как правило, большинство из них имеют те или иные проявления недифференцированной дисплазии с признаками нарушения венозного оттока [4, 5]. COVID-19 спровоцировал развитие коагулопатий со вторичным антифосфолипидным синдромом (АФС) у пациентов с генетическими мутациями и признаками дисплазии. Увеличилась доля выявляемости приобретенной или врожденной тромбофилии [6]. Тромбофилия любой этиологии, АФС, гипергомоцистеинемия – наиболее распространенные факторы риска развития венозных осложнений [7]. Одновременно в возрастной группе от 18 до 45 лет отмечается рост дефицита витаминов группы В, что может быть ассоциировано с гипергомоцистеинемией [8–11]. Повышение уровня гомоцистеина – фактор риска сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера [7]. Клинические симптомы дефицитных состояний (нарушения памяти, головная боль, деменция, тревога, депрессия, периферическая невропатия, анемия, дерматиты) неспецифичны, что затрудняет постановку правильного диагноза.

В реальной практике наиболее распространены диагнозы «астенические расстройства» или «состояние после перенесенной новой коронавирусной инфекции» [2]. Если при этом выявляются факторы риска нарушений церебральной гемодинамики, то оправданно рекомендуется использование профилактических стратегий (антигипертензивных препаратов, антиагрегантов, антикоагулянтов, статинов), однако наличие определенных жалоб (головная боль, астения, когнитивные нарушения) требует назначения специфической терапии [12–14]. Часто назначается сложная схема с использованием антиоксидантов, ноотропов, анксиолитиков и других препаратов, которая потенциально вызывает риск развития полипрагмазии и побочных реакций. При этом патогенетические механизмы ряда состояний, приведших к манифестации симптомов, не учитываются и, как следствие, не корригируются. Следовательно, врачу необходимо выработать алгоритм обследования молодого пациента, включающий скрининг факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и пошаговую стратегию медикаментозной терапии.

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Сбор анамнеза

Крайне важен тщательный сбор анамнеза, в частности семейного, наличие острого или перенесенного инфекционного заболевания, черепно-мозговой травмы, венозного тромбоза любой локализации, соматических заболеваний, применение лекарственных препаратов (особенно гормональных у пациенток репродуктивного возраста), способных провоцировать развитие гиперкоагуляционного состояния, так как утомляемость, головная боль, слабость могут быть симптомами различных заболеваний.

Анализ жалоб и неврологических симптомов

Жалобы являются первой анализируемой категорией. Головные боли (цефалгии), головокружение, общая слабость, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, нарушения сна, снижение работоспособности – это симптомокомплекс, характерный для астенического расстройства. В клинической картине астенических расстройств превалируют симптомы повышенной физической и психической истощаемости, гиперестезии, аффективной лабильности, тогда как другие расстройства выражены незначительно, иногда выявляются легкие когнитивные расстройства. Симптомы развиваются медленно, нарастая по интенсивности. Повышенная чувствительность (гиперестезия), проявляющаяся непереносимостью яркого света, громких звуков, резких запахов, всегда сопровождается вегетативными нарушениями [15]. Особенностью цефалгического синдрома является его полиморфность, непостоянство, отсутствие в большинстве случаев связи с конкретными сосудистыми и гемодинамическими факторами (исключая головную боль при венозных тромбозах), уменьшение частоты встречаемости по мере прогрессирования болезни, поэтому проводится тщательная дифференциальная диагностика (*табл. 1*).

Вегетативные стигмы затрудняют постановку правильного диагноза. Психовегетативный синдром характеризуется постоянными жалобами на головную боль, которая носит каскообразный или сжимающий характер, головокружение несистемного характера, парестезии, колебания артериального давления (АД), часто с коллаптоидными или обморочными состояниями. Отмечаются и кардиальные симптомы: тахикардия, кардиалгия, лабильность пульса. Возможно появление различных алгий (абдоминалгии, невралгии, арталгии), гастроинтестинальных расстройств (тошноты, диареи, метеоризма). Часто появляется покраснение или побледнение кожных покровов во время приступа, ощущение жара при нормальной температуре тела или, напротив, повышенная зябкость,

Таблица 1. Дифференциальная диагностика цефалгического синдрома у молодых пациентов
Table 1. Differential diagnosis of cephalgic syndrome in young patients

Клиническая характеристика головной боли	Возможная причина
Резкая, длительная, возникающая во время сна или под утро, часто сопровождающаяся тошнотой и рвотой, местной болезненностью при перкуссии черепа, наличие других неврологических симптомов и изменений на глазном дне	Опухоли головного мозга различной локализации
Утренняя или предутренняя боль (связанная с горизонтальным положением во время сна); распирающий, монотонный характер, «тяжесть в голове», «свинцовая голова»; ухудшается, когда пациент находится в горизонтальном положении. Боль может усиливаться после выполнения пробы Вальсальвы (натуживание, кашель, смех, напряжение), при сексуальной активности или физическом напряжении и (или) длительном пребывании на солнце без головного убора	Нарушение венозного оттока, в том числе вследствие черепно-мозговой травмы; прием некоторых лекарственных препаратов (нитраты, препараты никотиновой кислоты и папаверин, эстрогены) и (или) алкоголя
Унилатеральная локализация; пульсирующий характер; средняя или высокая интенсивность; резкое усиление при обычной физической активности (например, ходьбе). Головная боль сопровождается по крайней мере одним из следующих симптомов: тошнота и (или) рвота; фото- и (или) фонофобия. Симптомы проявляются без связи с каким-либо иным заболеванием	Мигрень

чувство нехватки воздуха, одышка, генерализованный или дистальный гипергидроз, метеозависимость. Выявляется положительный симптом Пирогова (метеопатический симптом) – изменение/ухудшение состояния пациента в зависимости от колебаний барометрического давления или появление новых, не характерных ранее признаков (например, пассивность или апатия). Преобладают измененные поведенческие реакции в виде постоянно плохого настроения в сочетании с повышенной слезливостью, сентиментальностью и капризностью, реже агрессия и раздражительность. Нарушения сна носят полиморфный характер, типично развитие тревожного сна с частыми пробуждениями и плохим засыпанием. Однако каждый из этих симптомов может быть оценен с позиций красных флагов разных форм нарушений мозгового кровообращения.

Пристального внимания заслуживают пациенты дисплastического фенотипа с жалобами на впервые возникшую, интенсивную, плохо поддающуюся лечению головную боль (или в анамнезе), с наличием изменений на глазном дне (застойные, отечные, гиперемированные диски зрительных нервов, расширенные, полнокровные вены на глазном дне) [16, 17]. Боль может быть проявлением генетических мутаций, поэтому при осмотре каждого пациента молодого и среднего возраста с невоспалительным суставным синдромом необходимо обращать внимание на возможные дополнительные признаки системной дисплазии соединительной ткани [18, 19]. Клиницисту помогут Брайтонские критерии диагностики дисплазии [20]:

- *основные критерии* (4 балла и более):
  - боль по крайней мере в 4 суставах продолжительностью более 3 мес.;
- *второстепенные критерии* (от 1 до 3 баллов):
  - боль в одном, двух или трех суставах, боль в спине (в том числе с вовлечением корешка) более 3 мес.;
  - вывих или подвывих более одного раза одного сустава или более;
  - три и более периартикулярных поражения (теннисный локоть, теносиновит, бурсит и др.);
  - марфаноидный габитус (высокий, худощавый, арахнодактилия и др.);
  - кожные аномалии: усиленный сосудистый рисунок, повышенная растяжимость, тонкая кожа, стрии, рубцы;
  - близорукость или антимонголоидный тип разреза глаз;
  - варикозное расширение вен, грыжи различной локализации, выпадение матки или прямой кишки.

Возможно наличие синдрома постуральной ортостатической тахикардии (POTS), пролапса митрального клапана, гастропареза, опущение внутренних органов (желудка, почек, матки, прямой кишки), синдрома раздраженного кишечника, желудочного рефлюкса, боли или вздутия в животе, рвоты и запоров [21]. Как правило, характер головной боли у этой категории пациентов указывает на нарушения венозного оттока [22]. Клинические особенности цефалгического синдрома представлены в *табл. 2* [23].

Диагностический скрининг

Проблема ранней диагностики и последующей терапии молодых – одна из самых трудных в работе врача, что обусловлено наличием, с одной стороны, клинических масок астенических расстройств, с другой – отсутствием четких критериев нарушений венозного оттока, неспецифичностью неврологической симптоматики, невозможностью проведения в рутинной практике генетического тестирования [24–26]. В связи с этим необходим расширенный скрининг с обязательным включением клинического анализа крови со скоростью оседания эритроцитов, определением уровня витаминов группы B и D, гомоцистеина, гормонов щитовидной железы, общего анализа мочи [27, 28].

Абсолютными показаниями к расширенному обследованию являются:

- длительный цефалгический синдром;
- подозрение на АФС;
- выявление тромбоза в молодом возрасте (до 40 лет);
- тромбоз любой локализации в анамнезе;
- планирование беременности при наличии ближайших родственников, перенесших тромбоз;
- семейный анамнез тромбофилии или АФС;
- привычное невынашивание беременности;
- наличие генетических мутаций и гипергомоцистеинемии;
- применение оральных контрацептивов.

Таблица 2. Клинические особенности цефалгического синдрома
Table 2. Clinical features of the cephalgic syndrome

Показатель	Характеристика
Характер боли	Тяжесть в голове, голова «налита свинцом», распирающая монотонная головная боль
Интенсивность	От легкой до умеренной
Зависимость от времени суток	Утренние или предутренние головные боли, в первой половине дня
Локализация	Симметричная, диффузная, реже – в теменно-затылочной области
Факторы, усиливающие или провоцирующие головную боль	• Наклоны вперед с опусканием головы; • горизонтальное положение тела; • проба Вальсальвы; • прием алкоголя, нитратов, сосудорасширяющих препаратов; • теплая ванна, горячие напитки, нахождение в душном помещении, сауне; • дневной сон; • тугой галстук или воротник
Факторы, уменьшающие головную боль	• Употребление крепкого чая, кофе, кофеин-содержащих напитков; • умывание холодной водой; • прогулка на свежем воздух; • вертикальное положение тела; • сон на высокой подушке
Симптомы, сопровождающие головную боль	• Чувство дискомфорта, усталости в глазах; • инъекция сосудов конъюнктивы; • легкая отечность лица в первой половине дня (с бледным, багрово-цианотичным оттенком); • легкая заложенность носа (вне симптомов острого респираторного заболевания); • шум в голове, в ушах

Относительными показаниями могут служить:
- повышенная/пониженная масса тела;
- малоподвижный образ жизни;
- курение;
- перенесенная коронавирусная инфекция.

При подозрении на врожденные тромбофилии дополнительно назначают исследование антитромбина III, кофактора гепарина II, протеина С, протеина S [29]. Для подтверждения диагноза АФС необходимо [30]:
- определение волчаночного антикоагулянта;
- определение антител к кардиолипину класса IgG или IgM;
- определение антител к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу;
- определение антифосфолипидных антител класса IgA, IgG и IgM;
- определение антител к аннексину V.

Нейровизуализация проводится по критериям STRIVE [31]. Следует помнить, что назначение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в базовом режиме не дает возможности постановки точного диагноза, поскольку выявляет фокальные изменения, а при поражении сосудов мелкого калибра регистрируются глобальные, затрагивающие весь мозг изменения [32, 33].

Медикаментозные стратегии

Врачу-клиницисту необходимо соблюдать следующее правило: лучше предупредить или замедлить, чем длительно и не всегда эффективно лечить [33, 34]. Астенические и когнитивные расстройства требуют комплексной коррекции патохимических нарушений и нейротрансмиттерного дисбаланса. Учитывая, что нарушения затрагивают регуляцию не только артериального, но и венозного кровотока, на фоне выраженной эндотелиальной дисфункции оптимальной стратегией терапии, вероятно, следует считать применение многофункциональных лекарственных средств. В то же время монотерапия одним препаратом, даже при наличии у него плейотропного эффекта, не всегда достигает лечебных целей, так как у лекарственных средств превалирует тот или иной механизм действия, а остальные являются вторичными, требующими усиления другими препаратами или немедикаментозными методами. Баланс достигается одновременным применением двух или трех лекарственных средств два-три раза в день [35]. В то же время у молодых пациентов отмечается низкая приверженность к лечению, половина из них не принимают лекарства в соответствии с рекомендациями врача [36]. Современной фармакологией предлагается выход из создавшейся ситуации – использование комбинированных препаратов. Комбинированные лекарственные препараты ноотропного действия могут использоваться как многофункциональные лекарства, потенцируя/суммируя эффекты, при этом снижая риск полипрагмазии и нежелательных реакций [37–40].

Одна из наиболее перспективных комбинаций – препарат Пикамилон Гинкго (экстракт листьев гинкго двулопастного 40,0 мг + никотиноил гамма-аминомасляная кислота (Пикамилон) 20,0 мг). Преимущества этого препарата объясняются рядом причин, в первую очередь наличием в составе экстракта гинкго билоба (ЭГБ), который, с одной стороны, является природным ноотропом, с другой – имеет большое разнообразие фармакологических эффектов [23, 41]. Это обусловлено действием совокупно-

сти биологически активных компонентов – флавоноидных гликозидов. ЭГБ обладает мультимодальным вазотропным действием – вазорегулирующим и реологическим. Таким образом, достигается многофакторная вазотропная фармакотерапия, благодаря чему обеспечивается адекватная регуляция сосудистого тонуса, в том числе на уровне микроциркуляторного звена. ЭГБ активирует кровообращение на уровне артериол и капилляров, уменьшая капиллярную проницаемость. Специфической особенностью ЭГБ является способность повышать венозный тонус, что отличает его от подавляющего большинства вазотропных средств. В результате активируется и приток, и отток крови в тканях головного мозга, уменьшаются проявления циркуляторной гипоксии, улучшается питание нервных клеток [41]. Гинкго билоба воздействует на высвобождение, обратный захват, катаболизм нейромедиаторов (норадреналина, дофамина, ацетилхолина) и их возможность связывания с мембранными рецепторами. ЭГБ нормализует сосудистую систему, стимулирует выработку эндотелий-зависимого релаксирующего фактора, оказывает противоотечное действие, стабилизирует мембраны тромбоцитов и эритроцитов, обладает умеренными антиагрегантными свойствами. Основными действующими веществами ЭГБ являются терпенлактоны (гинкголиды А, В и С, билобалид) и флавоногликозиды (кверцетин, кемпферол, изорамнетин). Гинкголиды действуют как антагонисты фактора активации тромбоцитов и увеличивают кровоток в микроциркуляторном русле. Флавоногликозиды обладают антиоксидантными свойствами и могут выступать в качестве ловушек для свободных радикалов. ЭГБ улучшает мозговое кровообращение, снабжение мозга кислородом и глюкозой, нормализует метаболические процессы, оказывает антигипоксическое действие, препятствует образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов мембран клеток, благодаря чему обладает выраженными антиастеническим и ноотропным эффектом (улучшает когнитивные функции).

Второе преимущество Пикамилона Гинкго связано с наличием в составе никотиноил гамма-аминомасляной кислоты (Пикамилона). Молекула Пикамилона состоит из природного тормозного нейромедиатора – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), сопряженной с никотиновым остатком [41]. Чистые молекулы, содержащие ГАМК, трудно преодолевают гематоэнцефалический барьер, поэтому они не могут попасть в мозг из кровотока. Поскольку никотиновая кислота увеличивает кровоток, ее сочетание с ГАМК позволяет Пикамилону быстро преодолевать гематоэнцефалический барьер и обеспечивать к основному ноотропному эффекту ряд дополнительных (антиоксидантный, антигипоксический, транквилизирующий и психостимулирующий) [42]. Препарат стимулирует метаболизм в нервной ткани, усиливает энергетические процессы, улучшает мышление, внимание, память, речь, способность к обучению, обладает вегетокорригирующим эффектом [43]. Пикамилон практически не имеет нежелательных лекарственных взаимодействий.

Обе составляющие комбинированного препарата Пикамилон Гинкго имеют большую доказательную базу в коррекции астенических и когнитивных расстройств [43, 44]. Однако, как уже было отмечено, каждая составляющая имеет тот или иной более выраженный лечебный эффект. Комбинация Пикамилона Гинкго основана на синергизме, причем как на суммировании (например, антиастенического и прокогнитивного эффекта), так и на потенцировании (Пикамилон потенцирует венотонический эффект ЭГБ, а ЭГБ усиливает антиоксидантный/антигипоксантный эффект Пикамилона). Данные заключения подтверждены результатами многоцентрового рандомизированного открытого сравнительного исследования по оценке клинической эффективности препарата Пикамилон Гинкго и монопрепарата ЭГБ [45]. Препарат Пикамилон Гинкго продемонстрировал высокую клиническую эффективность у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями (показатели шкалы MMSE улучшились на 4 балла от исходного уровня). Положительная динамика симптомов в группе Пикамилона Гинкго достоверно превосходила значения в группе монотерапии гинкго билоба (разница по шкале MMSE между группами составила 1 балл, p = 0,007). Для всех пациентов с сосудистыми факторами риска, а особенно с артериальной гипертензией, крайне важно влияние назначенной терапии на динамику цифр АД. У молодых пациентов колебания АД связаны как с проявлениями астении, так и с манифестацией некоторых заболеваний. Причем цифры АД могут самопроизвольно нормализоваться или, наоборот, резко измениться в сторону как повышения (эндокринные расстройства), так и понижения (венозная дисциркуляция), поэтому сложно назначить базовую антигипертензивную терапию. Любые колебания АД могут привести к развитию болезни малых сосудов с выраженными когнитивными нарушениями [46]. Применение Пикамилона Гинкго у коморбидных пациентов с гипертонической болезнью не требовало коррекции базовой терапии. Еще одна проблема, с которой сталкивается врач при назначении ноотропной терапии, – это усиление симптомов депрессии или тревоги. Пикамилон Гинкго не повышает риск депрессии и способствует нормализации психоэмоционального фона [45].

Таким образом, комбинированный препарат Пикамилон Гинкго обладает сосудорасширяющим, ноотропным, транквилизирующим, психостимулирующим, венотоническим, антиагрегантным, антигипоксическим, антиоксидантным, нейрометаболическим, антиастеническим, противотревожным эффектом. Он улучшает кровообращение в сосудах сетчатки и зрительного нерва (особенно важно для пациентов с диспластическим фенотипом), уменьшает угнетающее действие этанола на центральную нервную систему, что позволяет рекомендовать комбинированный препарат молодым пациентам в качестве не только патогенетического, но и профилактического средства. Рекомендованная схема терапии – 1 капсула 3 раза в сутки в течение 3 мес., при необходимости возможно проведение повторного курса лечения через 5–6 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молодому пациенту с жалобами на головную боль, усталость, общую слабость, перепады настроения обязательно должна быть проведена тщательная дифференциальная диагностика. Для этого могут потребоваться консультации иммунолога, кардиолога, эндокринолога, гинеколога, уролога и прочих специалистов. Необходимо сделать биохимический анализ крови, анализ мочи, ультразвуковое исследование, электрокардиограмму, МРТ головного мозга, флюорографию. Дальнейший выбор метода лечения проводится с учетом безопасности и комфортности для пациента. Базовая стратегия должна основываться на принципах патогенетической и симптоматической терапии с учетом синергизма лекарственных средств и персональных особенностей. Профилактическая стратегия заключается в организации правильного режима труда и отдыха пациента (нормированный рабочий день, возможность нормального сна, борьба с гипоксией и гиподинамией, отказ от вредных привычек), использование коротких курсов ноотропной терапии в период стрессовых ситуаций. Это определяет обоснованность и целесообразность применения комбинированных препаратов, обладающих сочетанием терапевтически значимых эффектов. Благодаря уникальной синергической комбинации двух компонентов Пикамилон Гинкго у молодых пациентов позволяет достичь повышения стрессоустойчивости, коррекции астенических и вегетативных нарушений, воздействовать на различные когнитивные процессы, включая скорость обработки информации, тормозной контроль, объемную память, когнитивную гибкость, креативность, замедление памяти и беглость речи. Назначение препарата в рекомендованной дозе позволяет избежать полипрагмазии, нежелательных эффектов и не вызывает привыкания и зависимости.

Поступила / Received 23.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2023
Принята в печать / Accepted 14.06.2023

Practice

Список литературы / References

1. QuickStats: Percentage of Adults Aged ⩾18 Years Who Had Lower Back Pain in the Past 3 Months, by Sex and Age Group – National Health Interview Survey, United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;68(5152):1196. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm685152a5.
2. Путилина М.В., Мутовина 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 Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(1):84–90. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202212201184.
3. Devita M., Bordignon A., Sergi G., Coin A. The psychological and cognitive impact of COVID-19 on individuals with neurocognitive impairments: research topics and remote intervention proposals. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(3):733–736. https://doi.org/10.1007/s40520-020-01637-6.
4. LaPrade M.D., Melugin H.P., Hale R.F., Leland D.P., Bernard C.D., Sierra R.J. et al. Incidence of Hip Dysplasia Diagnosis in Young Patients With Hip Pain: A Geographic Population Cohort Analysis. *Orthop J Sports Med.* 2021;9(3):2325967121989087. https://doi.org/10.1177/2325967121989087.
5. Bai C., Wang Z., Stone C., Zhou D., Ding J., Ding Y. et al. Pathogenesis and Management in Cerebrovenous Outflow Disorders. *Aging Dis.* 2021;12(1):203–222. https://doi.org/10.14336/AD.2020.0404.
6. Mu S., Li J., Lin K., Fang Y., Lin F., Li Z. et al. Predictive Factors for Early-Onset Seizures in Patients With Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Front Neurol.* 2022;13:842807. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.842807.
7. Tinelli C., Di Pino A., Ficulle E., Marcelli S., Feligioni M. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies. *Front Nutr.* 2019;6:49. https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00049.
8. Calderón-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(1):5–13. https://doi.org/10.1111/cns.13207.
9. Plantone D., Pardini M., Rinaldi G. Riboflavin in Neurological Diseases: A Narrative Review. *Clin Drug Investig.* 2021;41(6):513–527. https://doi.org/10.1007/s40261-021-01038-1.
10. Xu J., Patassini S., Begley P., Church S., Waldvogel H.J., Faull R.L.M. et al. Cerebral deficiency of vitamin B5 (d-pantothenic acid; pantothenate) as a potentially-reversible cause of neurodegeneration and dementia in sporadic Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;527(3):676–681. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.015.
11. Путилина М.В., Ермошкина Н.Ю., Сидельникова Л.В. Венозный инфаркт головного мозга у пациентки с тромбофилией на фоне приема гормональных препаратов. *Медицинский алфавит.* 2020;(11):10–16. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-10-16.
Putilina M.V., Ermoshkina N.Yu., Sidelnikova L.V. Venous cerebral infarction in patient with thrombophilia while taking hormonal drugs. *Medical Alphabet.* 2020;(11):10–16. (In Russ.) https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-10-16.
12. Madison J.A., Duarte-García A., Zuo Y., Knight J.S. Treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome in adults and children. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(3):215–227. https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000702.
13. Chaturvedi S., Braunstein E.M., Brodsky R.A. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost.* 2021;19(3):607–616. https://doi.org/10.1111/jth.15082.
14. Путилина М.В., Баранова О.А. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы «ГЛОБУС» (определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(5):33–38. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-ipsikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201456.
Putilina M.V., Baranova O.A. The results of the multicenter observational program "GLOBUS" on the study of the prevalence of vertigo and treatment schemes in outpatient clinics. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(5):33–38. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-ipsikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201456.
15. Григорьев К.И., Поважная Е.Л. Проблема повышенной метеочувствительности у детей и подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018;63(3):84–90. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-84-90.
Grigoryev K.I., Povazhnaya E.L. The problem of increased meteosensitivity in children and adolescents. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2018;63(3):84–90. (In Russ.) https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-84-90.
16. Федин А.И., Ермошкина Н.Ю., Путилина М.В., Васильев Ю.Д., Козлов М.Б., Сидельникова Л.В., Снигерева Т.Ю. Особенности клиники и диагностики церебральных венозных тромбозов. *Клиническая физиология кровообращения.* 2014;(1):33–43. Режим доступа: https://cfc-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=938&ID=18300.
Fedin A.I., Ermoshkina N.Yu., Putilina M.V., Vasiliev Yu.D., Kozlov M.B., Sidelnikova L.V., Snigereva T.Yu. Clinical and diagnostic features of cerebral venous thrombosis. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya.* 2014;(1):33–43. (In Russ.) Available at: https://cfc-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=938&ID=18300.
17. Grahame R., Bird H.A., Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol.* 2000;27(7):1777–1779. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10914867/.
18. Сатыбалдыев А.М. Синдром гипермобильности суставов в ревматологии. *Современная ревматология.* 2017;11(2):68–74. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-68-74.
Satybaldyev A.M. Joint hypermobility syndrome in rheumatology. *Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(2):68–74. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-68-74.
19. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Магомедова Д.Н. Гипермобильный синдром: клиника, диагностика, подходы к терапии. *РМЖ.* 2009;(4):288–290. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Gipermobilynyy_sindrom__klinika_diagnostika_podhody_k_terapii/.
Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Magomedova D.N. Hypermobility syndrome: clinic, diagnosis, approaches to therapy. *RMJ.* 2009;(4):288–290. (In Russ.)

Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Gipermobilnyy_sindrom__klinika_diagnostika_podhody_k_terapii/.
20. Pantoja Zarza L., Díez Morrondo C., Alexis D. Hyperlax Ehlers-Danlos syndrome: benign hypermobility? *Reumatol Clin.* 2014;10(3):189–190. https://doi.org/10.1016/j.reuma.2013.06.001.
21. Tofts L.J., Elliott E.J., Munns C., Pacey V., Sillence D.O. The differential diagnosis of children with joint hypermobility: a review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009;7:1. https://doi.org/10.1186/1546-0096-7-1.
22. Li M., Su C., Fan C., Chan C.C., Bai C., Meng R. Internal jugular vein stenosis induced by tortuous internal carotid artery compression: two case reports and literature review. *J Int Med Res.* 2019;47(8):3926–3933. https://doi.org/10.1177/0300060519860678.
23. Путилина М.В., Теплова Н.В. Алгоритмы рациональной терапии при хронической ишемии головного мозга. *Нервные болезни.* 2019;(1):10–16. https://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12074.
Putilina M.V., Teplova N.V. Rational therapeutic algorithms in chronic cerebral ischemia. *Nervous Diseases.* 2019;(1):10–16. (In Russ.) https://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12074.
24. Napoletano F., Schifano F., Corkery J.M., Guirguis A., Arillotta D., Zangani C., Vento A. The Psychonauts' World of Cognitive Enhancers. *Front Psychiatry.* 2020;11:546796. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.546796.
25. Jarvis S., Livingston J., Childs A.M., Fraser L. Outpatient appointment non-attendance and unplanned health care for children and young people with neurological conditions: a retrospective cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(7):840–846. https://doi.org/10.1111/dmcn.14070.
26. Sodavarapu S., Ali S.W., Goyal M. Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Bilateral Abducens Palsy in a Patient with Heterozygous Prothrombin G20210A Mutation. *Cureus.* 2019;11(11):e6124. https://doi.org/10.7759/cureus.6124.
27. 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 Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(10):122–130. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130.
28. Tinelli C., Di Pino A., Ficulle E., Marcelli S., Feligioni M. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies. *Front Nutr.* 2019;6:49. https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00049.
29. Garcia-Horton A., Kovacs M.J., Abdulrehman J., Taylor J.E., Sharma S., Lazo-Langner A. Impact of thrombophilia screening on venous thromboembolism management practices. *Thromb Res.* 2017;149:76–80. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.023.
30. Chaturvedi S., Braunstein E.M., Brodsky R.A. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost.* 2021;19(3):607–616. https://doi.org/10.1111/jth.15082.
31. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., Cordonnier C., Fazekas F., Frayne R. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822–838. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
32. Mahammedi A., Wang L.L., Williamson B.J., Khatri P., Kissela B., Sawyer R.P. et al. Small Vessel Disease, a Marker of Brain Health: What the Radiologist Needs to Know. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43(5):650–660. https://doi.org/10.3174/ajnr.A7302.
33. 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 Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(11):65–73. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165.
34. Tordoff J.M., Brenkley C., Krska J., Smith A. Exploring Medicines Burden Among Adults in New Zealand: A Cross-Sectional Survey. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:2171–2184. https://doi.org/10.2147/PPA.S231202.
35. Dalton A.R., Soljak M., Samarasundera E., Millett C., Majeed A. Prevalence of cardiovascular disease risk amongst the population eligible for the NHS Health Check Programme. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(1):142–150. https://doi.org/10.1177/1741826711428797.
36. Гогниева Д.Г., Щекочихин Д.Ю., Гаврилова Е.В., Сыркина Е.А., Богданова Р.С., Сыркин А.Л., Копылов Ф.Ю. Проблема приверженности к лечению в общей медицинской практике. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019;12(6):510–515. https://doi.org/10.17116/kardio201912061510.
Gognieva D.G., Shchekochikhin D.Yu., Gavrilova E.V., Syrkina E.A., Bogdanova R.S., Syrkin A.L., Kopylov F.Yu. The problem of adherence to treatment in general medical practice. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2019;12(6):510–515. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/kardio201912061510.
37. Crupi R., Impellizzeri D., Cuzzocrea S. Role of Metabotropic Glutamate Receptors in Neurological Disorders. *Front Mol Neurosci.* 2019;12:20. https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00020.
38. Путилина М.В. Особенности комбинированной нейропротекторной терапии острых нарушений мозгового кровообращения. *РМЖ.* 2009;(4):261–266. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Osobennosti_kombinirovannoy__neyroprotektornoy_terapii_ostryh__narusheniy_mozgovogo_krovoobrascheniya/.
Putilina M.V. Features of combined neuroprotective therapy for acute cerebrovascular accidents. *RMJ.* 2009;(4):261–266. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Osobennosti_kombinirovannoy__neyroprotektornoy_terapii_ostryh__narusheniy_mozgovogo_krovoobrascheniya/.
39. Medrano M., Molina-Hidalgo C., Alcantara J.M.A., Ruiz J.R., Jurado-Fasoli L. Acute Effect of a Dietary Multi-Ingredient Nootropic as a Cognitive Enhancer in Young Healthy Adults: A Randomized, Triple-Blinded, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *Front Nutr.* 2022;9:858910. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.858910.
40. Malík M., Tlustoš P. Nootropics as Cognitive Enhancers: Types, Dosage and Side Effects of Smart Drugs. *Nutrients.* 2022;14(16):3367. https://doi.org/10.3390/nu14163367.
41. Бурчинский С.Г. Препараты гинкго билоба: по пути открытий в клинической нейрофармакологии. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2017;(4). Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article/44865.
Burchinsky S.G. Ginkgo biloba preparations: toward discoveries in the clinical neuropharmacology. *International Neurological Journal.* 2017;(4). (In Russ.) Available at: http://www.mif-ua.com/archive/article/44865.
42. Byun J.I., Shin Y.Y., Chung S.E., Shin W.C. Safety and Efficacy of Gamma-Aminobutyric Acid from Fermented Rice Germ in Patients with Insomnia Symptoms: A Randomized, Double-Blind Trial. *J Clin Neurol.* 2018;14(3):291–295. https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.3.291.
43. Митрохин К.В., Баранишин А.А. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов – аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-ергическую связь. *Анестезиология и реаниматология.* 2018;(6):22–30. https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201806122.
Mitrokhin K.V., Baranishin A.A. Classification and brief description of drug analogues, derivatives of gamma-aminobutyric acid and toxic substancesinfluencing GABA-ergic connections. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2018;(6):22–30. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201806122.
44. Смирнова А.А., Живолупов С.А. Патогенетические механизмы когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии и перспективы их коррекции с помощью ноотропных и нейропротекторных средств. *Медицинский совет.* 2023;(6):85–93. https://doi.org/10.21518/ms2023-099.
Smirnova A.A., Zhivolupov S.A. Pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in cerebrovascular pathology and prospects for their correction using nootropic and neuroprotective agents. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;(6):85–93. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-099.
45. Захаров В.В., Бородулина И.В., Вахнина Н.В. Лечение больных с хронической ишемией головного мозга: опыт применения комбинированного нейропротективного препарата Пикамилон Гинкго. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(9):95–103. https://doi.org/10.17116/jnevro202212209195.
Zaharov V.V., Borodulina I.V., Vakhnina N.V. Treatment of patients with chronic cerebral ischemia: experience of using the combined neuroprotective drug Picamilon Ginkgo. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(9):95–103. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202212209195.
46. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. *Consilium Medicum.* 2017;19(2):71–79. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/upload/iblock/321/321a55a22e6fafb6c3d1cab9526979a3.pdf.
Putilina M.V. Patient comorbidity in clinical practice. *Consilium Medicum.* 2017;19(2):71–79. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/upload/iblock/321/321a55a22e6fafb6c3d1cab9526979a3.pdf.

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

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

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-195

Оригинальная статья / Original article

Практика

Общеинфекционные и неврологические проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19

О.И. Игнатьева[1], https://orcid.org/0000-0002-4058-291X, ignat-oi@yandex.ru

В.Ф. Павелкина[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-9582-9986, pavelkina@rambler.ru

В.Н. Игнатьев[1], https://orcid.org/0000-0001-5522-0359, ignat-vn@yandex.ru

А.А. Еровиченков[2], https://orcid.org/0000-0002-5087-6946, alexerov1@list.ru

[1] Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевистская, д. 68

[2] Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); 117218, Россия, Москва, ул. Кржижановского, д. 29, корп. 5

Резюме

Введение. В настоящее время обозначены наиболее важные проблемы клинической характеристики и своевременной диагностики новой коронавирусной инфекции COVID-19. В отечественной системе здравоохранения выявление и лечение пациентов с COVID-19 проводится в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции». Основные клинические ее проявления характеризуются типичными симптомами острого респираторного вирусного заболевания: подъемом температуры тела, сухим кашлем, заложенностью носа, головной болью и др.

Цель. Изучить характер общеинфекционных и неврологических клинических проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19, ассоциированной с дельта-штаммом коронавируса SARS-CoV-2, при среднетяжелом и тяжелом течении.

Материалы и методы. Нами проанализировано течение заболевания у 50 пациентов, получавших стационарное лечение в ковидном госпитале г. Саранска. Использовались опросники для анализа жалоб и анамнеза болезни, данные медицинских карт стационарного больного. Для оценки интенсивности неспецифических неврологических нарушений, снижения обоняния, вкуса и слуха использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ), где 0 баллов – отсутствие неврологического нарушения, 10 баллов – выраженное нарушение. Представленные данные позволили провести анализ общеинфекционных, неспецифических и специфических неврологических проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19 в остром периоде у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением, выявить их особенности.

Результаты. При среднетяжелом течении заболевания преобладали характерные симптомы респираторной инфекции в сочетании со снижением настроения и тревожностью. Из неспецифических неврологических нарушений беспокоили нарушения сна, головокружение; из специфических проявлений превалировало нарушение обоняния и вкуса. При тяжелом течении к вышеупомянутым симптомам присоединялись миалгии, головная боль, одышка и чувство нехватки воздуха, желудочно-кишечные нарушения.

Выводы. Тяжесть течения коронавирусной инфекции COVID-19, ассоциированной с дельта-штаммом коронавируса SARS-CoV-2, определяется степенью выраженности общеинфекционных проявлений, вовлечением нижних дыхательных путей, желудочно-кишечными расстройствами.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, общеинфекционные проявления, неспецифические и специфические неврологические проявления, инсомния, гипосмия, гипогевзия

Для цитирования: Игнатьева О.И., Павелкина В.Ф., Игнатьев В.Н., Еровиченков А.А. Общеинфекционные и неврологические проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Медицинский совет*. 2023;17(10):154–162. https://doi.org/10.21518/ms2023-195.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии интересов

General infectious and neurological manifestations of new coronavirus infection COVID-19

Olga I. Ignatieva[1], https://orcid.org/0000-0002-4058-291X, ignat-oi@yandex.ru

Vera F. Pavelkina[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-9582-9986, pavelkina@rambler.ru

Vladimir N. Ignatiev[1], https://orcid.org/0000-0001-5522-0359, ignat-vn@yandex.ru

Alexander A. Erovichenkov[2], https://orcid.org/0000-0002-5087-6946, alexerov1@list.ru

[1] National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russia

[2] Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); 29, Bldg. 5, Krzhizhanovsky St., Moscow, 117218, Russia

Abstract

Introduction. The most important problems of clinical characterization and timely diagnosis of a new coronavirus infection COVID-19 have been identified. The detection and treatment of patients with COVID-19 in the domestic health care system are

© Игнатьева О.И., Павелкина В.Ф., Игнатьев В.Н., Еровиченков А.А., 2023

carried out according to the Provisional Methodical Recommendations "Prevention, Diagnostics and Treatment of New Coronavirus Infection". Its basic clinical manifestations are characterized by typical symptoms of acute respiratory viral disease: fever, dry cough, stuffy nose, headache, etc.

Objective. To study the nature of clinical manifestations of new coronavirus infection COVID-19, associated with delta strain of SARS-CoV-2 coronavirus with moderate and severe course.

Materials and methods. We analyzed the course of the disease in 50 patients treated as inpatients at Saransk Covid Hospital. Questionnaires to analyze complaints and anamnesis of diseases, data of medical records of in-patients were used. We used visual analog scale (VAS) to estimate the intensity of non-specific neurological disturbances, decreased sense of smell, taste and hearing, where 0 point means no neurological disturbance, 10 points – expressed disturbance. The presented data allowed to analyze the general, nonspecific and specific neurological manifestations of the new coronavirus infection COVID-19 in the acute period in patients with moderate and severe course and to reveal their peculiarities.

Results. At a moderately severe course of the disease, the characteristic symptoms of respiratory infection in combination with depressed mood and anxiety predominated. Of nonspecific neurological disorders, sleep disturbances, dizziness, and of specific manifestations, impaired sense of smell and taste prevailed. At a severe course the above symptoms were joined by myalgia, headache, dyspnea and shortness of breath, gastrointestinal disorders.

Conclusions. The severity of the course of COVID-19 coronavirus infection, associated with the delta strain of SARS-CoV-2 coronavirus, is determined by the severity of the generalized manifestations, involvement of the lower respiratory tract, gastrointestinal disorders.

Keywords: coronavirus infection COVID-19, general infectious manifestations, nonspecific and specific neurological manifestations, insomnia, hyposmia, hypoevesia

For citation: Ignatieva O.I., Pavelkina V.F., Ignatiev V.N., Erovichenkov A.A. General infectious and neurological manifestations of new coronavirus infection COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):154–162. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-195.

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

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 является наиболее актуальной проблемой современной медицины. Прогрессирование пандемии сопровождается не только мутацией вируса, но и некоторым изменением клинических проявлений [1, 2]. В настоящее время в мире насчитается свыше 360 млн человек, перенесших данное заболевание, в Российской Федерации – более 11 млн.

Патогенез COVID-19 предполагает два пути попадания в клетку: местом прикрепления вируса служит рецептор к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ2) или трансмембранный гликопротеин CD147. S-белок короны вирусов по своей структуре имитирует АПФ2, благодаря этому вирусные частицы успешно связываются с его рецепторами (их больше всего на поверхности клеток легких – альвеолоцитов), после чего впрыскивают свою РНК внутрь клетки. При использовании трансмембранного гликопротеина CD147 механизм проникновения в клетку такой же, как и при проникновении через АПФ2. Попав в клетку, РНК запускает процесс репликации вируса. В отличие от других патогенных коронавирусов, вызывающих сезонное ОРВИ, SARS-CoV-2 реплицируется в верхних дыхательных путях без выраженной клинической картины [3, 4].

Распространившийся в России весной 2021 г. штамм SARS-CoV-2 «дельта плюс» имеет мутацию в спайковом белке шипа вируса, в результате которой вирус быстрее связывается с клетками легких человека. Распространение вируса происходит в разных возрастных группах, включая лиц от 12 до 20 лет, чего не наблюдалось в первую волну пандемии. Инкубационный период может составлять всего 1–3 дня. Также отмечается повышенная по сравнению с другими штаммами вирусная нагрузка. Период выведения возбудителя из организма составляет 13–15 дней, в то время как для других штаммов он составляет 7–9 дней [3, 5, 6].

Анализ течения болезни в крупных когортах пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, показывает, что в большинстве случаев (около 80%) заболевание протекает в бессимптомной, малосимптомной (легкой) или среднетяжелой и тяжелой форме острого катарального заболевания верхних дыхательных путей. Возникают характерные проявления острого респираторного заболевания: повышение температуры тела, утомляемость и сухой кашель; могут отмечаться различные боли, заложенность носа, насморк, фарингит или диарея [7, 8].

В остром периоде заболевания при наличии сухого кашля, лихорадки, дыхательной недостаточности больные предъявляют жалобы на подавленность, утомляемость, упадок сил, снижение активности, невозможность сосредоточения, нарастающую тревогу, ощущение стягивания, болезненность мышц, головную боль без тошноты, рвоты, несистемное головокружение, неустойчивость при ходьбе, расстройство обоняния, вкуса [3].

Клинические проявления при COVID-19 варьируют по степени выраженности от минимальных до выраженных, наиболее часто диагностируются умеренные. Важным направлением является своевременное выявление пациентов с начальными проявлениями новой коронавирусной инфекции, их изоляция и раннее начало лечения, вследствие чего прерывается эпидемиологическая цепочка ее дальнейшего распространения. Это обусловливает также повышение эффективности терапии пациентов с тяжелыми формами, которая не всегда достигает желаемого эффекта [9–12].

Тяжелое течение заболевания наблюдается примерно у 15% пациентов, которое сопровождается поражением легких (пневмонией) с дыхательной недостаточностью, но чаще заканчивается выздоровлением. Наконец, приблизительно в 5% случаев прогрессирование заболевания достигает критической глубины из-за поражения не только легких, но и других органов с развитием их функциональной недостаточности и крайне высоким риском смерти (около 50%) [13–17].

Основными факторами риска развития тяжелых форм COVID-19 являются сопутствующие заболевания: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма и хроническое обструктивное заболевание легких, деменция [3, 5, 15–19].

Все больше внимания уделяется неврологическим проявлениям новой коронавирусной инфекции. Основной путь проникновения вируса SARS-CoV2 в центральную нервную систему (ЦНС) – нейрональный. Вероятно, вирус мигрирует, заражая сенсорные и двигательные нервные окончания, путем ретроградного транспорта за счет моторных белков – динеина и кинезина. Удачной анатомической локализацией обладают обонятельные нервы и обонятельные луковицы в полости носа и переднего мозга, которые превращаются в эффективный транспортный канал между эпителием носа и ЦНС. При этом не исключается проникновение вируса в ЦНС через системный кровоток и его прохождение через гематоэнцефалический барьер [9, 20].

Все встречавшиеся в практике поражения нервной системы, вызванные COVID-19, можно разделить на группы: проявления со стороны ЦНС (головная боль и головокружение, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), энцефалопатия, энцефалит, острый миелит и др.), поражения со стороны периферической нервной системы (аносмия, агевзия, синдром Гийена – Барре и др.), поражение скелетных мышц (миопатии), изменение течения неврологических заболеваний на фоне инфекции [9, 20, 21].

По данным литературы, клинические проявления со стороны нервной системы при среднетяжелом и тяжелом течении характеризуются преобладанием неспецифических проявлений в виде головной боли, головокружения и специфических – нарушения обоняния и вкуса [22].

Особенности коагулопатии при тяжелом течении коронавирусной инфекции создают условия для развития - По данным международного наблюдательного ретроспективного исследования, частота инсультов составила 1,48% на 119 967 госпитализаций COVID-19 [24]. С инсультами может быть связано развитие спутанности и потери сознания у 8–15% больных. Эти симптомы могут быть обусловлены также и регионарным воспалением, венозным застоем, отеком, гипоксией мозга, повышением интракраниального давления, возникновением эпилептического статуса [25, 26].

Целью настоящего исследования являлось изучение общеинфекционных и неврологических клинических проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19, ассоциированной с дельта-штаммом коронавируса SARS-CoV-2, при среднетяжелом и тяжелом течении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано течение заболевания у 50 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, получавших стационарное лечение в ковидном госпитале в период с июня по сентябрь 2021 г., не требовавших круглосуточного наблюдения реаниматологом. В исследование вошли 17 мужчин в возрасте от 22 до 63 лет с поражением легочной ткани от 25 до 60% и 33 женщины от 23 до 72 лет с поражением легких по КТ от 10 до 75%. По степени тяжести наблюдали 27 (54%) пациентов со среднетяжелым течением, 23 (46%) – с тяжелым. Диагноз был верифицирован методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением РНК вируса в мазке из носоглотки у 100% больных. Среднетяжелое течение соответствовало критериям: повышение температуры тела > 38 °С, ЧДД > 22/мин, одышка при физических нагрузках, изменения при КТ 1–2, SpO2 < 95%, СРБ сыворотки крови > 10 мг/л. Тяжелое течение соответствовало признакам в виде: ЧДД > 30/мин, SpO2 ⩽ 93%, нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/ч), изменения в легких при КТ 3–4, лактат артериальной крови > 2 ммоль/л.

Использовались опросники для анализа жалоб и анамнеза болезни, медицинские карты стационарного больного. Для оценки интенсивности неспецифических неврологических нарушений, снижения обоняния, вкуса и слуха использовалась ВАШ, где 0 баллов – отсутствие неврологического нарушения, 10 баллов – выраженное нарушение.

Числовые показатели описывали, учитывая частоту того или иного признака. Частотные признаки (число лиц с наличием или отсутствием признака) выражали в абсолютных цифрах и процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сборе эпидемиологического анамнеза установлено, что в 70% случаев больные с COVID-19 до начала заболевания имели контакт с больными родственниками. Инкубационный период составлял от 2 до 10 сут., в среднем 3–4 дня.

В анамнезе у пациентов были перенесенные детские инфекции, чаще ветряная оспа, а также сезонные ОРВИ (1–2 раза в год у 44 человек – 88%; 3–4 раза в год у 6 пациентов – 12%). У пациентов среднетяжелого течения сопутствующая патология выявлена в 74% (гипертоническая болезнь – 67%, сахарный диабет – 15%, ожирение – 15%); у больных с тяжелой формой – в 100% (гипертоническая болезнь – 87%, сахарный диабет – 52%, ожирение – 35%).

В подавляющем большинстве случаев (80%) пациенты поступили на стационарное лечение на 7–8-й день заболевания в связи с нарастанием температуры тела до фебрильных цифр и/или появлением одышки.

В начале заболевания все пациенты (100%) отмечали общеинфекционные проявления, которые соответствовали симптомам ОРВИ. Наблюдались повышение темпера-

туры тела до субфебрильных цифр, общая слабость, которую характеризовали как «выраженную» с ограничением функции передвижения (*табл.*).

Среди общеинфекционных симптомов миалгия занимала второе место по частоте (80%) и составила 100% у тяжелых пациентов и 63% – у среднетяжелых. Боль локализовалась чаще в продольных мышцах спины на уровне грудного и поясничного отделов позвоночника, в икроножных мышцах. Головная боль в дебюте заболевания беспокоила 26 заболевших лиц (74% у тяжелых и 22% у среднетяжелых

● ***Таблица.*** Клинические проявления COVID-19
● ***Figure***. Clinical manifestations of COVID-19

Симптомы	Всего (n = 50)		Среднетяжелое течение (n = 27)		Тяжелое течение (n = 23)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Общеинфекционные						
Повышение температуры тела	50	100	27	100	23	100
Общая слабость	50	100	27	100	23	100
Миалгия	40	80	17	63	23	100
Головная боль	26	52	6	22	20	74
На уровне верхних дыхательных путей						
Боль в горле	17	34	9	33	8	35
Сухость полости носа	15	30	8	30	7	30
Заложенность носа	13	26	6	22	7	30
Заложенность ушей	12	24	6	22	6	26
Насморк	12	24	6	22	6	26
На уровне нижних дыхательных путей						
Сухой кашель + затрудненное дыхание + заложенность в грудной клетке	50	100	27	100	21	100
Одышка + чувство нехватки воздуха	40	80	17	63	23	100
Глазные						
Слезотечение	11	22	11	41	-	-
Светобоязнь	5	10	5	19	-	-
Кожные						
Сыпь на коже	4	8	4	15	-	-
Желудочно-кишечные						
Диарея	16	32	4	15	12	52
Тошнота/рвота	16	32	4	15	12	52
Боль в животе	14	28	2	7	12	52
Неспецифические неврологические						
Инсомния	50	100	27	100	23	100
Головокружение	21	42	8	30	13	57
Шум в голове	16	32	-	-	16	70
Шум в голове + звон в ушах	4	8	-	-	4	17
Психопатологические						
Снижение настроения, тревожность	40	80	21	78	19	82
Немотивированное снижение настроения	24	48	13	48	11	48
Суицидальные мысли	2	4	-	-	2	9
Специфические неврологические						
Гипосмия	33	66	18	67	15	65
Гипогевзия	31	62	17	63	14	61
Гипоакузия	10	20	5	19	5	22

больных), появлялась на 1–2-й или 4–5-й день. Степень ее интенсивности по ВАШ варьировалась от 5 до 8 баллов, длительность симптома составила 5 дней.

Нередко отмечались клинические проявления со стороны верхних дыхательных путей. Боль в горле не зависела от степени тяжести. Ее констатировали 17 больных (34%), появление симптома отмечалось на 1–5-й день заболевания, чаще на 1–2-й день, купировалась она самостоятельно через 3–5 дней. Сухость полости носа отметили 15 больных (30%), возникала на 2–3-й день и сохранялась 2–5 дней. На заложенность носа указывали 13 пациентов (26%); появление симптома связывали с 1–5-м днем заболевания, продолжительность составила 3–5 дней. Заложенность ушей отметили 12 человек (24%). Обнаруживался этот симптом на 4-й день и длился 5–6 дней. У одной из пациенток с тяжелым течением наблюдалась заложенность ушей, которая началась со 2-го дня заболевания и сохранялась в течение 14 дней.

Насморк наблюдался у 12 больных (24%), у 10 пациентов сочетался с заложенностью носа и ушей. Появление симптома констатировали на 1–2-й день, продолжительность его была 3–5 дней. Вышеуказанные симптомы не зависели от степени тяжести.

Поражение нижних дыхательных путей проявлялось у всех пациентов (100%) кашлем, затрудненным дыханием, заложенностью в грудной клетке. У 80% (у всех с тяжелым течением, у 17 – при среднетяжелом) больных респираторные нарушения сопровождались одышкой, чувством «нехватки воздуха». По данным КТ легких выявлялась внегоспитальная двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, высокой вероятности COVID-19 – в 100% случаев. Объем поражения легочной ткани при среднетяжелом течении составил от 35 до 50%, при тяжелом – от 60 до 75%.

Глазная симптоматика характеризовалась слезотечением и светобоязнью в группе со среднетяжелым течением. Слезотечение было у 11 больных (22%); данный симптом регистрировался на 1–2-й день, продолжительность составила 4–5 дней, купировался самостоятельно. Этот симптом в сочетании со светобоязнью отмечали 3 человека. Светобоязнь без слезотечения беспокоила 5 больных (10%), появлялась на 2–3-й день, продолжительность составила 1–4 дней. По данным различных исследований, поражение глаз при коронавирусной инфекции протекает с клиническими признаками конъюнктивита в виде гиперемии слизистой, слезотечения, светобоязни, боли в глазах, хемоза.

Клинические наблюдения за больными COVID-19 показали, что возможно развитие кожных проявлений, связанных с этим заболеванием. Сыпь на коже без зуда отметили 4 человека (8%) со среднетяжелым течением, появлялась она на 4–14-й день, сохранялась 2–3 дня. Очаги беловатого или розоватого цвета сыпи, напоминающей крапивницу, располагались преимущественно на теле и ладонях, в межпальцевых промежутках. Сыпь исчезала самостоятельно, без лечения.

Течение заболевания сопровождалось развитием симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Диарея наблюдалась у 16 пациентов (32%), преимущественно при тяжелом течении (52%), у 11 из них до приема антибиотиков. Жидкий стул появлялся на 2–5-й день заболевания продолжительностью до 4–7 дней. У двух больных отмечалось преходящее нарушение стула в течение дня, у одной пациентки диарея сохранялась 12 дней. Тошнота, не связанная с приемом пищи или лекарственных препаратов, беспокоила 16 человек (32%). Начало симптома констатировали на 2–3-й день заболевания, продолжительность его составляла в среднем 2 дня. На тошноту и рвоту указывали 6 человек, рвоту без предшествующей тошноты – 1. Боль в животе (без острой хирургической патологии) наблюдалась у 14 больных (28%), преимущественно с тяжелым течением (52%), в сочетании с рвотой – у 3 человек. Ранее немотивированного появления болей в животе пациенты не отмечали. Начиналась боль на 2–5-й день заболевания, продолжительность ее составила от 3 до 5 дней.

У всех 50 пациентов отмечались неспецифические неврологические нарушения различной степени интенсивности и проявления. Самым частым симптомом была инсомния (нарушения процесса засыпания, прерывистый сон, раннее пробуждение) – у 100%. Рядом авторов показано различное влияние коронавируса (ковид-ассоциированного стресса) на нарушения сна пациентов и их психическое здоровье. Распространенность нарушений сна широко варьировалась по результатам одних авторов от 2,3 до 76,6%.

Вторым по частоте среди неспецифических неврологических нарушений регистрировалось головокружение несистемного характера с появлением неустойчивости и пошатывания при ходьбе и обнаруживалось у 21 человека (42%), преимущественно у лиц с тяжелым течением (57%). Головокружение чаще начиналось с первого дня болезни, степень интенсивности которого по ВАШ составляла от 3 до 9 баллов, чаще 3–6, продолжительностью 1–4 дня. Более длительное головокружение в сочетании со значительной общей слабостью приводило к нарушению передвижения.

Среди неспецифических неврологических проявлений при тяжелом течении часто беспокоили шум в голове, у некоторых – в сочетании со звоном в ушах выраженной степени. В этой же группе были выявлены пациенты со снижением настроения, сопровождающимся суицидальными мыслями. Шум в голове наблюдался у 16 пациентов, начинался на 1–3-й день заболевания, степень интенсивности в среднем составила 4–6 баллов, продолжительность 5–6 дней. У 2 больных отмечался шум по типу «нестерпимого» выраженностью 9–10 баллов, у одной пациентки – в сочетании с «нежеланием жить». Шум в голове в сочетании со звоном в ушах наблюдался у 4 больных (8%). Этот симптом появлялся на 1–2-й день интенсивностью от 4 до 10 баллов по ВАШ, продолжительностью от 5 до 14 дней. На «нестерпимый» звон в ушах (10 баллов по ВАШ) в сочетании с «нестерпимым» шумом в голове указывал один пациент.

В результате заболевания COVID-19 возможно развитие психопатологических проявлений. Так, снижение

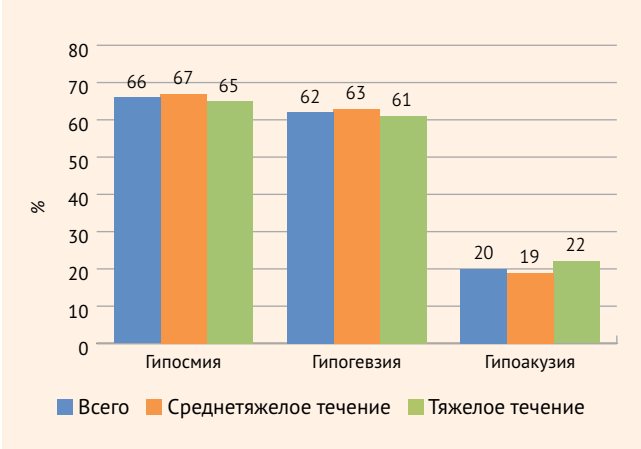
настроения и тревожность наблюдались у 40 пациентов (80%) и не зависели от степени тяжести, причем немотивированное снижение настроения заметили 24 человека (48%). В 60% случаев манифестация симптомов отмечалась с первого дня заболевания, когда диагноз COVID-19 был обоснован только клинически. Остальные больные наблюдали снижение настроения и тревожность уже после подтверждения диагноза. Интенсивность проявлений данных симптомов варьировалась на уровне 4–5 баллов. У двух человек с высоким уровнем тревожности (10 баллов по ВАШ) периодически возникали навязчивые мысли о нежелании жить и суициде, при этом они с трудом могли переключить внимание на что-то другое. Обе больные – женщины пожилого возраста с тяжелым течением болезни. Продолжительность этого состояния была от 7 до 10 дней. У одной из пациенток (женщина средних лет с тяжелым течением заболевания) отмечено неоднократное проявление аутоскопических галлюцинаций, которые описаны как «я вижу себя со стороны», «я стою в полуметре от себя».

Поражение нервной системы у пациентов характеризовалось патологией периферической нервной системы, случаев ОНМК не зафиксировано. Из специфических неврологических нарушений обнаруживалось снижение функций нескольких черепных нервов (*рис.*). Гипосмия наблюдалась у 33 человек (66%) одинаково часто при среднетяжелом и тяжелом течении. Появление гипосмии манифестировало со 2–3-го дня от начала заболевания с интенсивностью 1–2 балла по ВАШ, улучшение функции начиналось с 10–14-го дня заболевания; отсутствие динамики в эти сроки отмечалось у лиц с тяжелым течением болезни.

Нарушение вкуса по типу гипогевзии фиксировалось у 31 человека (62%), независимо от тяжести течения, на 2–3-й день от манифестации коронавирусной инфекции с интенсивностью 5–6 баллов и продолжительностью 7–12 дней. Больные делали акцент на то, что еда становилась безвкусной, будто резиновой.

В результате повреждения вирусной инфекцией SARS-CoV-2 нервной ткани возможно развитие нейропатии слухового нерва, сопровождающейся гипоакузией, с возможным развитием глухоты. Нарушение слуха в нашей выборке было у 10 больных (20%), одинаково часто в обеих группах. Гипоакузия появлялась на 3–8-й день заболевания с интенсивностью от 3 до 8 баллов по ВАШ и продолжительностью до 8 дней. В доступных литературных источниках не найдены данные по распространенности данного симптома при COVID-19.

Рисунок. Специфические неврологические проявления
Figure 1. Specific neurological manifestations



Целью настоящего исследования являлось изучение общеинфекционных и неврологических клинических проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19, ассоциированной с дельта-штаммом коронавируса SARS-CoV-2, при среднетяжелом и тяжелом течении. Инкубационный период составил в среднем 3–4 дня; большинство больных имели контакт с родственниками. На стационарное лечение пациенты поступали к концу первой недели заболевания в связи с нарастанием общеинфекционных проявлений. Основными факторами риска развития тяжелых форм COVID-19 явились такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь и ожирение.

По данным литературы, клинические проявления COVID-19, вызванной дельта-штаммом коронавируса SARS-CoV-2, при среднетяжелом и тяжелом течении в начале заболевания характеризуются общеинфекционными симптомами новой коронавирусной инфекции с присоединением в последующем поражения нижних дыхательных путей. Вовлечение в патологический процесс легких является наиболее частым серьезным проявлением инфекционного процесса; примерно у 15% пациентов наблюдается тяжелое течение заболевания, которое сопровождается поражением легких (пневмонией) с дыхательной недостаточностью [3, 6].

В нашем исследовании при среднетяжелом и тяжелом течении болезни в дебюте также превалировали проявления респираторной инфекции (повышение температуры тела до субфебрильных цифр, общая слабость, миалгия) в сочетании с симптомами поражения верхних дыхательных путей, а также сухого кашля, затрудненного дыхания и заложенности в грудной клетке. По данным литературных источников, удельный вес миалгий и утомляемости у госпитализированных пациентов в зависимости от возраста и выраженности респираторного синдрома составляет от 14,4 до 100%, головной боли – 3,4–41% [27, 28]. В острый период инфекции у большинства пациентов цефалгия может рассматриваться как головная боль, связанная с острой вирусной инфекцией [29]. У пациентов с тяжелым течением уже в дебюте заболевания присоединялись головная боль и миалгия, преобладало поражение нижних дыхательных путей, сопровождающееся одышкой и чувством «нехватки воздуха». Наши данные согласуются с результатами других исследователей, которые также отмечают появление першения или боли в горле, заложенность носа, ушей и/или насморка при разном течении заболевания [3, 30].

В группе со среднетяжелым течением отмечены случаи глазных и кожных нарушений. Распространенность коронавирусных глазных проявлений составляет, по разным данным, от 0,8 до 32%, чаще среди пациентов с тяжелым течением (2,3%) заболевания [12]. Имеется ряд клинических

наблюдений, описывающих дерматозы и кожные сыпи при COVID-19: ангииты кожи, папулосквамозные сыпи и розовый лишай, кореподобные сыпи и инфекционные эритемы, папуловезикулезные высыпания, токсидермии, крапивница. Встречаемость кожных проявлений, по данным разных авторов, составляет от 3 до 20% [3, 6].

Клиническими наблюдениями других авторов установлено, что на фоне развития COVID-19 появляются диарея и другие симптомы, свойственные вирусным поражениям кишечника. Это связано с тем, что тонкая кишка также содержит большое количество АПФ2-рецепторов в мембране энтероцита и может вовлекаться в процесс, являясь входными воротами или депо SARS-CoV-2. По данным этих исследователей, желудочно-кишечные проявления встречаются достаточно часто: тошнота/рвота – у 16% пациентов, абдоминальная боль – у 12% больных, диарея – в 31% случаев [3, 11]. В группе наших больных при тяжелом течении в развернутой клинической картине в три раза чаще наблюдались желудочно-кишечные (тошнота/рвота, абдоминальная боль, диарея), чем в группе со среднетяжелым проявлением, заболевания.

Из неспецифических неврологических нарушений у всех пациентов наблюдались нарушения сна, при тяжелом течении COVID-19 чаще беспокоило головокружение. По данным других исследователей, удельный вес инсомнии составляет 30,5% [27, 28]. Увеличение распространенности нарушений сна, наблюдаемое в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, имеет комплексную природу и включает в себя как непосредственно связанные с заболеванием факторы, так и изменение внешних условий: изменение стиля жизни в условиях самоизоляции, снижение физической активности, нарушение гигиены сна, повышение уровня стресса в связи с угрозой жизни и здоровью [31]. Головокружение при COVID-19 развивается на фоне гипоксического состояния в острый период интоксикации. Выраженность и продолжительность его зависят также от сопутствующей неврологической патологии, в частности от наличия повышенного внутричерепного давления, хронической вертебробазилярной недостаточности, гипертонической или диабетической макро- и микроангиопатии и пр. В литературных источниках указано, что головокружение в общесоматической практике является одной из самых частых причин обращения в систему первичной медицинской помощи: при данном заболевании оно встречается в 7–9% случаях [27, 28, 32]. В этой же группе отмечены шум в голове, звон в ушах. По мнению ряда авторов, шум в голове и звон в ушах могут являться признаком поражения церебральных сосудов на фоне вирусной инфекции. С развитием гипоксии связана гибель клеток головного мозга и возникновение неврологических заболеваний. Чем продолжительнее и тяжелее кислородное голодание, тем более выражены неврологические проявления [9, 20, 22].

Согласно литературным данным, значительный уровень стресса наблюдается в период заболевания, особенно у старшего контингента. У 50% заболевших лиц COVID-19 наблюдается депрессия, 55% – тревожность, около 70% – психосоматическая симптоматика. Пациенты с положительным ПЦР-тестом имели более серьезную степень депрессии, а у больных с отрицательным ПЦР-тестом наблюдалось больше соматических симптомов: 67,92% этих же пациентов страдали от бессонницы, примерно 25% имели суицидальные мысли [22]. Психопатологические (снижение настроения, тревожность, мысли о суициде) проявления в группе подтверждают эти данные.

За счет прямого поражения SARS-CoV2 периферической нервной системы у пациентов в группе со среднетяжелым и тяжелым течением наблюдались выраженные нарушения обоняния и вкуса, которые снижали качество жизни; отмечены случаи снижения слуха. Известно, что диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости может привести к поражению головного мозга [21]. Изменение обоняния (аносмия) у больных на ранней стадии заболевания может свидетельствовать как о поражении ЦНС вирусом, проникающим через обонятельный нерв, так и о морфологически продемонстрированном вирусном поражении клеток слизистой оболочки носа, не исключена роль васкулита [1, 9, 20, 22]. По данным отдельных авторов, удельный вес нарушений обоняния и вкуса составляет 19,7% (гипосмии – 1,8–30,0%; гипогевзии – 5,6%; дисгевзии – 8,5%; агевзии – 1,7%) [27, 28]. Другие исследователи указывают появление гипосмии в разгар болезни в 89%, гипогевзии – в 74% случаях легкого и среднетяжелого течения COVID-19 [19]. Вышеуказанные неврологические нарушения при отсутствии положительной динамики требуют нейропротекторной терапии на разных этапах реабилитации [23].

ВЫВОДЫ

Таким образом, инфекция, вызванная дельта-штаммом коронавируса SARS-CoV-2, в целом характеризуется более коротким инкубационным периодом, разнообразными клиническими проявлениями, сопровождается развитием значительного числа тяжелых случаев с поражением нижних дыхательных путей, бóльшей частотой головной боли, миалгии, желудочно-кишечных расстройств, гипосмии и гипогевзии, что отмечено в других исследованиях [33]. Анализ клинических проявлений заболевания в зависимости от степени тяжести позволит улучшить их диагностику и лечение, прогнозировать исход. Своевременную медикаментозную коррекцию, направленную на снижение выраженности неспецифических и специфических клинических проявлений, в первую очередь со стороны нервной системы, следует рассматривать как необходимый компонент терапии. Учитывая сроки купирования некоторых симптомов COVID-19, целесообразными видятся длительные курсы реабилитации. Проведение дальнейших исследований, направленных на изучение особенностей течения новой коронавирусной инфекции, представляется актуальной научно-практической задачей.

Поступила / Received 23.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 08.06.2023
Принята в печать / Accepted 13.06.2023

Список литературы / References

1. Новикова И.А. Генетическая характеристика вируса SARS-CoV-2. *Живые и биокосные системы*. 2021;(35). Режим доступа: https://jbks.ru/archive/issue-35/article-4.
   Novikova I.A. Genetic characterization of SARS-CoV-2. *Live and Bio-abiotic Systems*. 2021;(35). (In Russ.) Available at: https://jbks.ru/archive/issue-35/article-4.
2. Болдырева М.Н. Вирус SARS-CoV-2 и другие эпидемические коронавирусы: патогенетические и генетические факторы развития инфекций. *Иммунология*. 2020;41(3):197–205. https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-197-205.
   Boldyreva M.N. SARS-CoV-2 virus and other epidemic coronaviruses: pathogenetic and genetic factors for the development of infections. *Immunologiya*. 2019;41(3):197–205. (In Russ.) https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-197-205.
3. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Юсубалиева Г.М., Лесняк В.Н., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Клиническая практика*. 2020;11(11):7–20. https://doi.org/10.17816/clinpract26339.
   Baklaushev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A., Lesnyak V.N., Yusubalieva G.M., Sotnikova A.G. COVID-19. Aetiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(1):7–20. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/clinpract26339.
4. Рева И.В., Ямамото Т., Гордзиевская К.В., Рассказова М.Е., Вершинина С.С., Фисенко А.Ю. и др. Патогенез коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), вызванной severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS COV-2). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2020;(9):23–29. https://doi.org/10.17513/mjpfi.13122.
   Reva I.V., Yamamoto T., Gordzievskaya K.V., Rasskazova M.E., Vershinina S.S., Fisenko A.Yu. et al. COVID-19 pathogenesis caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS COV-2). *International Journal of Applied and Basic Research*. 2020;(9):23–29. (In Russ.) https://doi.org/10.17513/mjpfi.13122.
5. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Ежов М.В., Комаров А.Л., Певзнер Д.В. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Кардиология*. 2021;61(2):4–14. https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1532.
   Boytsov S.A., Pogosova N.V., Paleev F.N., Ezhov M.V., Komarov A.L., Pevsner D.V. et al. Clinical Characteristics and Factors Associated with Poor Outcomes in Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19. *Kardiologiia*. 2021;61(2):4–14. (In Russ.) https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1532.
6. Хирманов В.Н. COVID-19 как системное заболевание. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;(1):5–14. https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-1-5-15.
   Hirmanov V.N. COVID-19 as a systemic disease. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;(1):5–14. (In Russ.) https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-1-5-15.
7. Zhu J., Zhong Z., Ji P., Li H., Li B., Pang J. et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Community Health*. 2020;8(2):e000406. https://doi.org/10.1136/fmch-2020-000406.
8. Никонова А.А., Файзулоев Е.Б., Грачева А.В., Исаков И.Ю., Зверев В.В. Генетическое разнообразие и эволюция биологических свойств коронавируса SARS-CoV-2 в условиях глобального распространения. *Acta Naturae*. 2021;13(3):77–89. https://doi.org/10.32607/actanaturae.11337.
   Nikonova A.A., Faizuloev E.B., Gracheva A.V., Isakov I.Yu., Zverev V.V. Genetic Diversity and Evolution of the Biological Features of the Pandemic SARS-CoV-2. *Acta Naturae*. 2021;13(3):77–89. (In Russ.) https://doi.org/10.32607/actanaturae.11337.
9. Войтенков В.В., Екушева Е.В. К вопросу о нейротропности и нейроинвазивности коронавирусов. *Клиническая практика*. 2020;2(11):81–86. https://doi.org/10.17816/clinpract34890.
   Voitenkov V.B., Ekusheva E.V. Concerning the Neurotropy and Neuroinvasiveness of Coronaviruses. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):81–86. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/clinpract34890.
10. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
11. Саидов С.С., Сметнева Н.С., Давыдова С.С., Калинина Н.Н., Чекальников Д.А. Распространенность симптомов поражения желудочно-кишечного тракта среди клинических проявлений COVID-19. *Вестник медицинского института «Реавиз»: Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2021;51(3):5–12. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.3.COVID.1.
    Saidov S.S., Smetneva N.S., Davydova S.S., Kalinina N.N., Chekalnikov D.A. Prevalence of symptoms of gastrointestinal tract among clinical manifestations of COVID-19. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2021;(3):5–12. (In Russ.) https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.3.COVID.1
12. Газизова И.Р., Дешева Ю.А., Гаврилова Т.В., Черешнев В.А. Распространенность конъюнктивитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и меры профилактики. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2020;20(2):92–96. https://doi.org/10.32364/2311-7729-2020-20-2-92-96.
    Gazizova I.R., Desheva Yu.A., Gavrilova T.V., Chereshnev V.A. The prevalence of conjunctivitis in patients with novel coronavirus (COVID-19) and preventive measures. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2020;20(2):92–96. (In Russ.) https://doi.org/10.32364/2311-7729-2020-20-2-92-96.
13. Биличенко Т.Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(5):237–244. https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244.
    Bilichenko T.N. Risk factors, immunological mechanisms and biological markers of severe COVID-19 course (study overview). *RMJ. Medical Review*. 2021;5(5):237–244 (In Russ.) https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244.
14. Liang W., Liang H., Ou L., Chen B., Chen A., Li C. et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020;180(8):1081–1089. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033.
15. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., Rajagopalan H., O'Donnell L., Chernyak Y. et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:1966. https://doi.org/10.1136/bmj.m1966.
16. Bertsimas D., Lukin G., Mingardi L., Nohadani O., Orfanoudaki A., Stellato B. et al. COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study. *PLoS ONE*. 2020;15(12):e0243262. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243262.
17. Tian W., Jiang W., Yao J., Nicholson C.J., Li R.H., Sigurslid H.H. et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1875–1883. https://doi.org/10.1002/jmv.26050.
18. Bode B., Garrett V., Messler J., McFarland R., Crowe J., Booth R. et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813–821. https://doi.org/10.1177/1932296820924469.
19. Игнатьев В.Н., Павелкина В.Ф., Малашкина А.С. Структура сопутствующей патологии при тяжелом течении COVID-19. В: Игнатьев В.Н. (ред.). *Инфекционно-воспалительные заболевания как междисциплинарная проблема: материалы V Межрегиональной научно-практической конференции. Саранск, 20 мая 2021 г.* Саранск: Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева; 2021. С. 81–85. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=46324100&pff=1.
    Ignatev V.N., Pavelkina V.F., Malashkina A.S. The structure of concomitant pathology in severe COVID-19. In: Ignatev V.N. (ed.). *Infectious and inflammatory diseases as an interdisciplinary problem: proceedings of the 5th Interregional Research and Practical Conference*. Saransk, May 20, 2021, Saransk: National Research Ogarev Mordovia State University; 2021, pp. 81–85. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=46324100&pff=1.
20. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Вознюк И.А., Лащ Н.Ю., Сиверцева С.А. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):7–16. https://doi.org/10.17116/jnevro20201200617.
    Gusev E.I., Martynov M.Yu., Boyko A.N., Voznyuk I.A., Latsh N.Yu., Sivertseva S.A. et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):7–16. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro20201200617.
21. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клиническая практика*. 2020;11(2):60–80. https://doi.org/10.17816/clinpract34851.
    Belopasov V.V., Yachou Y., Samoilova E.M., Baklaushev V.P. The nervous system damage in COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):60–80. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/clinpract34851.
22. Шепелева И.И., Чернышева А.А., Кирьянова Е.М., Сальникова Л.И., Гурина О.И. COVID-19: поражение нервной системы и психолого-психиатрические осложнения. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2020;30(4):76–82. Режим доступа: https://psychiatr.ru/magazine/scp/124/1893.
    Shepeleva I.I., Chernysheva A.A., Kiryanova E.M., Salnikova L.I., Gurina O.I. The nervous system damages and psychological and psychiatric complications on the COVID-19 pandemic. *Russian Society of Psychiatrists*. 2020;30(4):76–82. (In Russ.) Available at: https://psychiatr.ru/magazine/scp/124/1893.
23. Демьяновская Е.Г., Крыжановский С.М., Васильев А.С., Шмырев В.И. Неврологические аспекты COVID-19. Тактика ведения пациентов неврологом с учетом эпидемиологической ситуации. *Лечащий врач*. 2021;(2):54–60. https://doi.org/10.26295/OS.2021.63.96.011.
    Demianovskaia E.G., Kryzhanovskiy S.M., Vasilev A.S., Shmyrev V.I. Neurological aspects of COVID-19. Management of patients with neurological diseases considering epidemiological situation. *Lechaschi Vrach*. 2021;(2):54–60. (In Russ.) https://doi.org/10.26295/OS.2021.63.96.011.

24. Li B., Yang J., Zhao F., Zhi L., Wang X., Liu L. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531–538. https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9.
25. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775.
26. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–95. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017.
27. Толибов Д.Б., Балахонская А.Н., Игнатьева О.И., Бойнова И.В., Игнатьев В.Н. Ретроспективный анализ постковидных неврологических проявлений у лиц молодого возраста. В: Игнатьев В.Н. (ред.). *Инфекционно-воспалительные заболевания как междисциплинарная проблема: материалы V Межрегиональной научно-практической конференции. Саранск, 20 мая 2021 г.* Саранск: Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева; 2021. С. 172–184. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=46324116.
Tolibov D.B., Balakhonskaya A.N., Ignateva O.I., Boynova I.V., Ignatev V.N. Posthoc analysis of post-COVID-19 neurological manifestations in adolescents. In: Ignatev V.N. (ed.). *Infectious and inflammatory diseases as an interdisciplinary problem: proceedings of the 5th Interregional Research and Practical Conference.* Saransk, May 20, 2021, Saransk: National Research Ogarev Mordovia State University; 2021, pp. 172–184. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=46324116.
28. Paranjpe I., Russak A.J., De Freitas J.K., Lala A., Miotto R., Vaid A. et al. Clinical Characteristics of Hospitalized COVID-19 Patients in New York City. *medRxiv.* 2020;10(11):e040736. https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20062117.
29. Табеева Г.Р. Головные боли, ассоциированные с COVID-19. *Медицинский совет.* 2023;17(3):61–67. https://doi.org/10.21518/ms2023-051.
Tabeeva G.R. Headaches associated with COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):61–67. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-051.
30. Балыкова Л.А., Павелкина В.Ф., Амплеева Н.П., Селезнева Н.М. Эффективность этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции препаратом Арепливир (фавипиравир) в зависимости от времени начала лечения (клиническое наблюдение). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020;9(Прил. 3):18–24. Режим доступа: https://infect-dis-journal.ru/en/jarticles_infection/728.html?SSr=180134b1d012ffffffff27c__07e706080c1236-6dd5.
Balykova L.A., Pavelkina V.F., Ampleeva N.P., Selezneva N.M. The efficacy of etiotropic therapy for a new coronavirus infection with Areplevir (favipiravir), depending on the time of initiation of treatment (clinical observation). Details of multiple organ damage. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2020;9(3 Suppl.):18–24. (In Russ.) Available at: https://infect-dis-journal.ru/en/jarticles_infection/728.html?SSr=180134b1d012ffffffff27c__07e706080c1236-6dd5.
31. Спектор Е.Д., Полуэктов М.Г. Психиатрические и неврологические аспекты нарушения сна после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19). *Медицинский совет.* 2022;16(2):70–75. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-70-75.
Spektor E.D., Poluektov M.G. Psychiatric and neurological aspects of sleep disturbance after coronavirus infection (COVID-19). *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(2):70–75. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-70-75.
32. 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.
Esin R.G., Khaibullina D.K., Esin O.R. Dizziness: efficient approach to treatment and prevention. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):77–82. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-082.
33. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Музыка А.Д. Эволюция клинико-патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(11):626–634. https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-11-626-634.
Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Muzyka A.D. Evolution of the clinical and pathogenetic characteristics of the coronavirus disease COVID-19. *RMJ. Medical Review.* 2022;6(11):626–634. (In Russ.) https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-11-626-634.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **О.И. Игнатьева, В.Н. Игнатьев**
Написание текста – **О.И. Игнатьева, В.Ф. Павелкина**
Сбор и обработка материала – **О.И. Игнатьева, В.Н. Игнатьев**
Обзор литературы – **О.И. Игнатьева, В.Н. Игнатьев, А.А. Еровиченков**
Редактирование – **В.Ф. Павелкина, А.А. Еровиченков**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Olga I. Ignatieva, Vladimir N. Ignatiev**
Text development – **Olga I. Ignatieva, Vera F. Pavelkina**
Collection and processing of material – **Olga I. Ignatieva, Vladimir N. Ignatiev**
Literature review – **Olga I. Ignatieva, Vladimir N. Ignatiev, Alexander A. Erovichenkov**
Editing – **Vera F. Pavelkina, Alexander A. Erovichenkov**

Информация об авторах:

Игнатьева Ольга Ивановна, к.м.н., доцент, доцент кафедры психиатрии, наркологии и неврологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевистская, д. 68; ignat-oi@yandex.ru

Павелкина Вера Федоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, дерматовенерологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевистская, д. 68; pavelkina@rambler.ru

Игнатьев Владимир Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, дерматовенерологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевистская, д. 68; ignat-vn@yandex.ru

Еровиченков Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделом, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН; 117218, Россия, Москва, ул. Кржижановского, д. 29, корп. 5; alexerov1@list.ru

Information about the authors:

Olga I. Ignatieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Neurology, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russia; ignat-oi@yandex.ru

Vera F. Pavelkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases with courses in Epidemiology, Phthisiology, Dermatovenerology, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russia; pavelkina@rambler.ru

Vladimir N. Ignatiev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases with courses in Epidemiology, Phthisiology, Dermatovenerology, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russia; ignat-vn@yandex.ru

Alexander A. Erovichenkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); 29, Bldg. 5, Krzhizhanovsky St., Moscow, 117218, Russia; alexerov1@list.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-213

Оригинальная статья / Original article

Блефароспазм: анализ типичной врачебной практики и эффективность терапии

В.А. Толмачева[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-8115-2668, vtolmacheva@yandex.ru

Д.В. Романов[1,2], https://orcid.org/0000-0002-1822-8973, dm.v.romanov@mail.ru

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

[2] Научный центр психического здоровья; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Резюме

Введение. Блефароспазм (БС) – форма фокальной дистонии, при которой эффективна ботулинотерапия (БТ), однако данных о типичной практике ведения пациентов и эффективности длительной БТ при БС в нашей стране недостаточно.

Цель. Проанализировать типичную врачебную практику ведения пациентов с БС и эффективность длительной БТ.

Материалы и методы. В исследование включены 50 пациентов с идиопатическим БС, средний возраст – 58 лет (из них 37 женщин). Всем пациентам проводилось лечение ботулиническим токсином типа А. Анализировались типичная врачебная практика, ошибочные диагнозы, время установления правильного диагноза, тяжесть дистонии и качество жизни до БТ и в течение трехлетнего проспективного наблюдения. Тяжесть дистонии определяли при помощи индекса нетрудоспособности при БС (BSDI), качество жизни – на основании опросника EQ-5D.

Результаты. Правильный диагноз установлен в среднем через 3 года. Большинство пациентов (84%) при появлении симптомов обращались к офтальмологу. Заболевания глаз и миастения – наиболее частые первичные ошибочные диагнозы при БС, по поводу которых назначалась неадекватная симптоматическая терапия. Через 1 мес. после БТ отмечено снижение индекса нетрудоспособности в среднем с 13,6 ± 5,1 до 2,7 ± 2,3 балла ($p < 0,001$) по BSDI и повышение качества жизни с 59,9 ± 8,2 до 82,6 ± 6,4 балла ($p < 0,001$) по EQ-5D. Проводимые в течение 3 лет повторные инъекции БТ (2–6 раз в год) также приводили к существенному положительному эффекту без значимых нежелательных явлений. Через 3 года снижение индекса нетрудоспособности достигло 10,7 ± 4,7 балла, а повышение качества жизни – 81,8 ± 5,9 балла по EQ-5D ($p < 0,001$).

Заключение. Отмечена низкая информированность врачей, особенно офтальмологов, о симптомах БС, широкое использование неэффективных лекарственных средств. Длительное регулярное (2–6 раз в год) использование БТ уменьшает проявления заболевания, повышает качество жизни пациентов и не имеет существенных побочных эффектов.

Ключевые слова: фокальная мышечная дистония, блефароспазм, ботулинотерапия, качество жизни, индекс нетрудоспособности, BSDI, EQ-5D

Для цитирования: Толмачева В.А., Романов Д.В. Блефароспазм: анализ типичной врачебной практики и эффективность терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(10):163–167. https://doi.org/10.21518/ms2023-213.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Blepharospasm: an analysis of typical medical practice and the effectiveness of therapy

Violetta A. Tolmacheva[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-8115-2668, vtolmacheva@yandex.ru

Dmitry V. Romanov[1,2], https://orcid.org/0000-0002-1822-8973, dm.v.romanov@mail.ru

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

[2] Mental Health Research Center; 34, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Introduction. Blepharospasm (BS) is a form of focal dystonia in which botulinum therapy (BT) has been used successfully, however, data on typical practice of patient management and the effectiveness of long-term BT in BS in our country are insufficient.

Aim. To analyse the typical medical practice of management of patients with BS and the effectiveness of long-term BT.

Materials and methods. A total of 50 patients with idiopathic BS, mean age 58 years (of which 37 were women) were included in the study. All patients were treated with botulinum toxin type A. Typical medical practice, erroneous diagnosis, time required to reach a correct diagnosis, severity of dystonia, and quality of life before BT and during a three-year prospective observation were analysed. The severity of dystonia was determined using the BS Disability Index (BSDI), and the quality of life was measured using the EQ-5D questionnaire.

Results. The correct diagnosis was reached, on average, in 3 years. Upon onset of symptoms the majority of patients (84%) visited an ophthalmologist. Eye diseases and myasthenia gravis were the most common primary erroneous diagnosis in BS, which were treated with inadequate symptomatic therapy. After one-month BT, it was noted that the disability index decreased from an average of 13.6 ± 5.1 to 2.7 ± 2.3 scores ($p < 0.001$) according to BSDI and the quality of life increased from 59.9 ± 8.2 to 82.6 ± 6.4 scores ($p < 0.001$) according to the results of EQ-5D. Repeated BT injections (2–6 times a year) conducted for 3 years also resulted

© Толмачева В.А., Романов Д.В., 2023

in essentially positive effect without significant adverse events. At the end of three years, the disability index decreased to 10.7 ± 4.7 scores, and the improvement in the quality of life reached 81.8 ± 5.9 scores according to the results of EQ-5D ($p < 0.001$). **Conclusion.** The low awareness of doctors, especially ophthalmologists, about the symptoms of BS and the widespread use of ineffective drugs was noted. The long-term regular (2–6 times a year) use of BT reduces the symptoms of the disease, improves the quality of life of patients and has no significant side effects.

Keywords: focal muscular dystonia, blepharospasm, botulinum therapy, quality of life, disability index, BSDI, EQ-5D

For citation: Tolmacheva V.A., Romanov D.V. Blepharospasm: an analysis of typical medical practice and the effectiveness of therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):163–167. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-213.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мышечные дистонии – группа заболеваний, характеризующихся избыточными мышечными сокращениями, приводящими к возникновению нефизиологичных повторяющихся движений или поз [1]. Именно фокальные формы с вовлечением какой-либо одной области тела представляют самые распространенные подтипы дистонии. Одной из наиболее часто встречающихся форм фокальной дистонии является блефароспазм (БС). Он характеризуется хроническим прерывистым или стойким непроизвольным закрытием век вследствие спазмов круговых мышц глаза [2–5]. Это крайне инвалидизирующее двигательное расстройство с тяжелыми функциональными и социальными нарушениями в виде прекращения работы и раннего выхода на пенсию [6]. Дебютирует БС обычно в позднем возрасте, на пятом или шестом десятилетии жизни, и чаще поражает женщин [7]. Как правило, заболевание начинается с учащения моргания, особенно на различные раздражители, такие как яркий свет или стресс, ощущения инородного тела (песка) в глазах, сухости глаза или, наоборот, избыточного слезотечения. БС может прогрессировать до фактически постоянного непроизвольного закрытия век, приводящего к функциональной слепоте с тяжелой социальной и профессиональной инвалидностью [7, 8].

Основой диагностики БС является клиническая оценка жалоб и наблюдение. Низкая осведомленность неврологов и врачей смежных специальностей, к которым часто обращаются такие пациенты, нередко является причиной ошибочной диагностики. Более того, не существует общепринятых четких критериев, которые могли бы помочь врачу в диагностике БС [9]. В результате такие пациенты могут длительное время наблюдаться с ошибочным диагнозом и не получать адекватного лечения. Отягощающим фактором при ведении этих пациентов является использование препаратов, заведомо неэффективных для лечения фокальной дистонии. Ботулинотерапия (БТ), использование ботулинического токсина типа А, существенно снижает проявления БС и представляет основной эффективный метод терапии.

Существует мало данных о типичной практике ведения пациентов с БС в нашей стране и эффективности длительной терапии.

Целью исследования было провести анализ типичной врачебной практики ведения пациентов с БС и эффективности длительной БТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 50 пациентов с диагнозом БС, которые наблюдались и получали лечение БТ в Клинике нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова: 13 (26%) мужчин и 37 (74%) женщин в возрасте от 38 до 77 лет (средний возраст 57,96 ± 8,6 года). Диагноз устанавливался в соответствии с критериями 2013 г. [10]. Средняя продолжительность заболевания составила 6,84 ± 4,5 года. Анализировалась типичная тактика ведения пациентов до установления диагноза БС.

Пациенты получали повторные курсы инъекций БТ (incobotulinumtoxinA) с интервалом 6–24 нед. Тяжесть дистонии при БС определяли при помощи индекса нетрудоспособности при БС (Blepharospasm Disability Index – BSDI) [11]; качество жизни оценивали на основании опросника EQ-5D (EuroQol-5D) [12]. Тестирование проводилось в трех контрольных точках: 1-я – на момент первичного осмотра, 2-я – через 1 мес. после проведения БТ и 3-я – через 3 года наблюдения.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отмечена поздняя диагностика БС даже при наличии типичной клинической картины. От момента появления первых жалоб до установления диагноза в среднем проходило более 3 лет – от 6 мес. до 8 лет, в среднем 37,9 ± 18,7 мес. Лечение БС после постановки диагноза с использованием БТ начиналось через 7,42 ± 4,7 года.

При появлении первых симптомов пациенты прежде всего обращались к офтальмологу – 42 чел. (84%) и терапевту – 8 чел. (16%). Ни одному из пациентов не был правильно поставлен диагноз при первичном обращении. Наиболее частыми диагнозами при первичном обращении были воспалительные заболевания глаз и синдром сухого глаза. В *табл. 1* представлены диагнозы, которые пациенты получили при первичном обращении.

У большинства (48 пациентов, 96% случаев) до установления диагноза была проведена без достаточных оснований магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, которая не помогла в установлении диагноза. Прежде чем попасть к неврологу, некоторые пациенты поменяли до 7 врачей.

● ***Таблица 1.*** Диагнозы пациентов с блефароспазмом при первичном обращении к врачу
● ***Table 1.*** Diagnosis of patients with blepharospasm during initial presentation

Диагноз	Пациенты, n (%)
Коньюнктивит/кератит/блефарит	26 (52%)
Синдром сухого глаза	13 (26%)
Синдром Шегрена	1 (2%)
Дисфункция носослезного канала	2 (4%)
Миастения	4 (8%)
Хроническая ишемия головного мозга	3 (6%)
Психическое расстройство	1 (2%)

● ***Таблица 2.*** Применение лекарственных препаратов для уменьшения выраженности блефароспазма до ботулинотерапии
● ***Table 2.*** Drugs used to reduce the severity of blepharospasm before botulinum therapy

Лекарственные средства	Пациенты, n (%)
Капли для глаз	42 (84%)
Транквилизаторы	46 (92%)
Системные миорелаксанты	28 (56%)
Сосудистые и ноотропные препараты	31 (62%)
Антидепрессанты	24 (48%)
Нейролептики	12 (24%)
Глюкокортикоиды	1 (2%)

● ***Таблица 3.*** Тяжесть блефароспазма и качество жизни пациентов на фоне ботулинотерапии
● ***Table 3.*** The severity of blepharospasm and the quality of life of patients during botulinum therapy

Шкала	Первичный осмотр	Через 1 месяц после проведения ботулинотерапии	Через 3 года наблюдения перед очередной сессией ботулинотерапии
BSDI	13,64 ± 5,10	2,72 ± 2,25*	10,72 ± 4,73
EQ-5D	59,90 ± 8,20	82,60 ± 6,40*	81,80 ± 5,95*

* $p < 0,001$.

До начала применения БТ пациентам назначались лекарственные средства (как правило, в комбинации), которые представлены в *табл. 2*.

Чаще всего из системных лекарственных средств использовались психотропные (транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики), сосудистые препараты и миорелаксанты. Один пациент прошел годовой курс терапии гормонами вследствие ошибочно установленного диагноза «синдром Шегрена». Двум пациентам в нашем исследовании было предложено оперативное вмешательство для восстановления хода носослезного канала.

В результате БТ всем пациентам удалось достигнуть стойкого положительного эффекта как после первой инъекции, так и на фоне длительного наблюдения и повторных инъекций БТ (*табл. 3*).

ОБСУЖДЕНИЕ

БС представляет достаточно распространенное заболевание [13, 14], однако разнообразие его проявлений часто недооценивается, что приводит к его низкой выявляемости. Ранняя диагностика БС актуальна, так как разработан метод эффективного лечения [15]. В литературе имеется информация по наблюдению пациентов с БС [16–18], однако отсутствуют сведения по ведению таких пациентов в нашей стране. По данным нашего исследования длительность течения заболевания от появления жалоб и постановки диагноза БС в среднем составила около 3 лет. Вероятно, это связано с тем, что симптомы, которые возникают в начале заболевания, часто сопровождаются ощущением инородного тела, раздражением глаза и слезотечением. В результате пациент обращается за помощью к офтальмологу и длительное время наблюдается, нередко меняя несколько врачей, прежде чем попадет к неврологу, специализирующемуся на диагностике БС. Схожая маршрутизация отмечена и в исследованиях других авторов [17, 18], при этом исходная диагностическая точность составила всего 19% в одном исследовании [18] и 10% – в другом [19].

Следствием неправильной диагностики является отсутствие рекомендованного лечения и прогрессирование заболевания с формированием функциональной слепоты, выраженной инвалидизацией и снижением качества жизни пациента.

По нашим данным, пациент начинает получать необходимое лечение в среднем почти через 7 лет после появления первых симптомов БС. Самыми частыми ошибочными диагнозами были заболевания, связанные с патологией глаз. Пациенты в этой группе, как правило, длительно наблюдаются у офтальмолога и проходят лечение с использованием различных глазных капель и проведением других лечебных мероприятий, имеющихся в арсенале врача-офтальмолога.

Вторым по частоте ошибочным первичным диагнозом была миастения. БС действительно может напоминать миастению, при которой наблюдаются трудности открывания глаз, облегчение симптомов после сна, светобоязнь. С учетом того что БТ может усугубить мышечную слабость при миастении, необходимо предварительное дообследование. Пациенты, которым изначально ставился диагноз «миастения», прошли дополнительные диагностические процедуры, включающие электромиографию и анализ крови на наличие антител к ацетилхолиновым рецепторам. Высокая частота ошибочных диагнозов показана и в других работах [17–20]. В нашем исследовании, в отличие от проведенных в других странах, проявления БС до сих пор иногда связывают с хронической ишемией

головного мозга. Эти пациенты, как правило, дольше не попадают к неврологу и продолжают лечиться не предназначенными для БС лекарственными препаратами.

У подавляющего большинства пациентов к моменту начала исследования была проведена МРТ головного мозга. Как известно, МРТ не является инструментом при БС, позволяющим подтвердить или опровергнуть диагноз [10, 21]. Выявление же сосудистых очагов или врожденных особенностей развития сосудов нередко вызывает дополнительное беспокойство пациента.

Отсутствие правильного диагноза неизбежно приводит не только к прогрессированию БС, но и назначению препаратов, которые не показаны при данном состоянии. Все пациенты принимали минимум два и максимум пять лекарственных препаратов одновременно.

Для лечения фокальной мышечной дистонии и в частности БС терапией первой линии является БТ [15, 21–24]. Преимуществами БТ являются высокоэффективное локальное воздействие на вовлеченную в гиперкинез мышцу и безопасность ввиду отсутствия системного влияния на организм. В нашем исследовании через 1 мес. после проведения БТ отмечено значительное снижение тяжести симптомов и улучшение качества жизни. У пациентов был индивидуальный график введения ботулотоксина в зависимости от длительности эффекта – от 6 до 24 нед. Через 3 года от начала БТ перед проведением очередной сессии инъекций, т. е. в момент окончания эффекта от предыдущего введения ботулинического токсина, повторное тестирование показало, что тяжесть дистонии не нарастает с течением времени и качество жизни также остается на высоком уровне. Некоторое снижение тяжести дистонии по сравнению с первоначальной оценкой, которое наблюдается по прошествии 3 лет наблюдения и до проведения очередной сессии БТ, вероятно, также связано с тем, что многие пациенты, имея положительный опыт лечения, не дожидаются нарастания симптомов до максимума и приходят, когда начинают чувствовать дискомфорт.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отмечена недостаточная информированность врачей о БС. В среднем этот диагноз устанавливается через 3 года. До начала БТ проходит еще больше времени, в период которого пациент принимает бесполезное, а в ряде случаев и небезопасное лечение. Длительное регулярное (2–6 раз в год) использование БТ уменьшает проявления заболевания, повышает качество жизни пациентов и не имеет существенных побочных эффектов.

Поступила / Received 24.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2023
Принята в печать / Accepted 20.06.2023

Список литературы / References

1. Jinnah H.A. The Dystonias. *Continuum (Minneap Minn).* 2019;25(4):976–1000. https://doi.org/10.1212/con.0000000000000747.
2. Berardelli A., Rothwell J.C., Day B.L., Marsden C.D. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain.* 1985;108(Pt 3): 593–608. https://doi.org/10.1093/brain/108.3.593.
3. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: a double-blind crossover study. *Ann Neurol.* 1982;11(1):41–47. https://doi.org/10.1002/ana.410110108.
4. Grandas F., Elston J., Quinn N., Marsden C.D. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(6):767–772. https://doi.org/10.1136/jnnp.51.6.767.
5. Tolosa E., Martí M.J. Blepharospasm-oromandibular dystonia syndrome (Meige's syndrome): clinical aspects. *Adv Neurol.* 1988;49:73–84. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3278555/.
6. Zoons E., Dijkgraaf M.G., Dijk J.M., van Schaik I.N., Tijssen M.A. Botulinum toxin as treatment for focal dystonia: a systematic review of the pharmaco-therapeutic and pharmaco-economic value. *J Neurol.* 2012;259(12):2519–2526. https://doi.org/10.1007/s00415-012-6510-x.
7. Jankovic J., Havins W.E., Wilkins R.B. Blinking and blepharospasm. Mechanism, diagnosis, and management. *JAMA.* 1982;248(23):3160–3164. https://doi.org/10.1001/jama.1982.03330230060037.
8. Tucha O., Naumann M., Berg D., Alders G.L., Lange K.W. Quality of life in patients with blepharospasm. *Acta Neurol Scand.* 2001;103(1):49–52. https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2001.00109.x.
9. Logroscino G., Livrea P., Anaclerio D., Aniello M.S., Benedetto G., Cazzato G. et al. Agreement among neurologists on the clinical diagnosis of dystonia at different body sites. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(3):348–350. https://doi.org/10.1136/jnnp.74.3.348.
10. Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B., Delong M.R., Fahn S., Fung V.S. et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord.* 2013;28(7):863–873. https://doi.org/10.1002/mds.25475.
11. Albanese A., Sorbo F.D., Comella C., Jinnah H.A., Mink J.W., Post B. et al. Dystonia rating scales: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2013;28(7):874–883. https://doi.org/10.1002/mds.25579.
12. Feng Y.S., Kohlmann T., Janssen M.F., Buchholz I. Psychometric properties of the EQ-5D-5L: a systematic review of the literature. *Qual Life Res.* 2021;30(3):647–673. https://doi.org/10.1007/s11136-020-02688-y.
13. Steeves T.D., Day L., Dykeman J., Jette N., Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2012;27(14):1789–1796. https://doi.org/10.1002/mds.25244.
14. Kilic-Berkmen G., Defazio G., Hallett M., Berardelli A., Ferrazzano G., Belvisi D. et al. Diagnosis and classification of blepharospasm: Recommendations based on empirical evidence. *J Neurol Sci.* 2022;439:120319. https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120319.
15. Duarte G.S., Rodrigues F.B., Marques R.E., Castelão M., Ferreira J., Sampaio C. et al. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11(11):CD004900. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004900.pub3.
16. Scorr L.M., Cho H.J., Kilic-Berkmen G., McKay J.L., Hallett M., Klein C. et al. Clinical Features and Evolution of Blepharospasm: A Multicenter International Cohort and Systematic Literature Review. *Dystonia.* 2022;1:10359. https://doi.org/10.3389/dyst.2022.10359.
17. Hwang W.J. Demographic and clinical features of patients with blepharospasm in southern Taiwan: a university hospital-based study. *Acta Neurol Taiwan.* 2012;21(3):108–114. Available at: http://www.ant-tnsjournal.com/Mag_Files/21-3/002.pdf.
18. Wakakura M., Yamagami A., Iwasa M. Blepharospasm in Japan: A Clinical Observational Study From a Large Referral Hospital in Tokyo. *Neuroophthalmology.* 2018;42(5):275–283. https://doi.org/10.1080/01658107.2017.1409770.
19. Huang X.F., Wang K.Y., Liang Z.H., Du R.R., Zhou L.N. Clinical Analysis of Patients with Primary Blepharospasm: A Report of 100 Cases in China. *Eur Neurol.* 2015;73(5-6):337–341. https://doi.org/10.1159/000381707.
20. Peckham E.L., Lopez G., Shamim E.A., Richardson S.P., Sanku S., Malkani R. et al. Clinical features of patients with blepharospasm: a report of 240 patients. *Eur J Neurol.* 2011;18(3):382–386. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03161.x.
21. Jinnah H.A. Medical and Surgical Treatments for Dystonia. *Neurol Clin.* 2020;38(2):325–348. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.01.003.
22. Simpson D.M., Hallett M., Ashman E.J., Comella C.L., Green M.W., Gronseth G.S. et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016;86(19):1818–1826. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002560.
23. Jankovic J. Botulinum toxin: State of the art. *Mov Disord.* 2017;32(8):1131–1138. https://doi.org/10.1002/mds.27072.
24. Hassell T.J.W., Charles D. Treatment of Blepharospasm and Oromandibular Dystonia with Botulinum Toxins. *Toxins (Basel).* 2020;12(4):269. https://doi.org/10.3390/toxins12040269.

Информация об авторах:

Толмачева Виолетта Александровна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; vtolmacheva@yandex.ru

Романов Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; ведущий научный сотрудник отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, Научный центр психического здоровья; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34; dm.v.romanov@mail.ru

Information about the authors:

Violetta A. Tolmacheva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; vtolmacheva@yandex.ru

Dmitry V. Romanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Psychiatry and Psychosomatics, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher, Department of Borderline Mental Pathology and Psychosomatic Disorders, Mental Health Research Center; 34, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; dm.v.romanov@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-237

Оригинальная статья / Original article

Практика

Опыт эффективной коррекции основных проявлений постковидного синдрома

В.Н. Шишкова[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-1042-4275, veronika-1306@mail.ru
В.А. Шишков[1], https://orcid.org/0009-0007-3490-4349, shishkov-1306@mail.ru
Д.Б. Устарбекова[1], https://orcid.org/0000-0002-3184-6397, diana.ust@gmail.com
Е.В. Машковцева[2,3], https://orcid.org/0000-0001-5899-5491, mashkovtseva@icmph.ru
Я.Р. Нарциссов[2,4], https://orcid.org/0000-0001-9020-7686, yn_brg@icmph.org

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

[2] Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии; 115404, Россия, Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14

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

[4] Группа биомедицинских исследований «БиДиФарма ГмбХ»; 22962, Германия, Зик, Бюльтбек, д. 5

Резюме

Введение. Постковидный синдром является актуальной проблемой в связи с высокой частотой встречаемости независимо от тяжести перенесенной инфекции и возраста пациента.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения биологически активной добавки к пище Метабовит® Здоровый сон у пациентов с постковидным синдромом.

Материалы и методы. В исследование были включены 50 пациентов с постковидным синдромом. После рандомизации в 1-й группе к терапии был добавлен Метабовит® Здоровый сон, содержащий глицин и цинк, по 2 таблетки 3 раза в день, во 2-й группе пациенты получали базовую терапию хронических заболеваний. Длительность наблюдения составила 21 день. До и после окончания наблюдения всем пациентам было проведено клиническое и нейропсихологическое обследование, включавшее анализ жалоб, тест «таблицы Шульте», тест вербальных ассоциаций, тест слежения, самоопросник MFI-20, тест Ридера, опросник на уровень жизненного истощения, госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS).

Результаты. В группе пациентов, получавших Метабовит® Здоровый сон по 2 таблетки 3 раза в день, в сравнении с группой контроля достоверно ($p < 0,001$) уменьшился общий балл по самоопроснику MFI-20 на 16 [-19; -8] баллов до 59 [52; 63] баллов, уменьшилось время выполнения теста «таблицы Шульте» более чем на 13 сек, в тесте слежения выполнение части А стало быстрее на 26 сек, а части В – на 40 сек, в тесте вербальных ассоциаций большинство пациентов достигли нормативных значений, уровень стресса снизился почти на 25% у мужчин и на 11% у женщин, показатель жизненного истощения уменьшился на 22%, уровень тревоги (шкала HADS) снизился на 5 [-7; -3] баллов, что привело к нормализации данного показателя практически у всех участников группы. У пациентов в группе контроля значимых изменений в изученных показателях к концу наблюдения выявлено не было.

Выводы. В группе пациентов, получавших биологически активную добавку к пище Метабовит® Здоровый сон, отмечена значимая положительная динамика и регресс большинства симптомов постковидного синдрома.

Ключевые слова: постковидный синдром, глицин, цинк, биологически активная добавка к пище, когнитивные нарушения, тревога, нарушения сна, астения

Для цитирования: Шишкова В.Н., Шишков В.А., Устарбекова Д.Б., Машковцева Е.В., Нарциссов Я.Р. Опыт эффективной коррекции основных проявлений постковидного синдрома. *Медицинский совет*. 2023;17(10):168–176. https://doi.org/10.21518/ms2023-237.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of effective correction of the main manifestations of postcovid syndrome

Veronika N. Shishkova[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-1042-4275, veronika-1306@mail.ru
Vsevolod A. Shishkov[1], https://orcid.org/0009-0007-3490-4349, shishkov-1306@mail.ru
Diana B. Ustarbekova[1], https://orcid.org/0000-0002-3184-6397, diana.ust@gmail.com
Elena V. Mashkovtseva[2,3], https://orcid.org/0000-0001-5899-5491, mashkovtseva@icmph.ru
Yaroslav R. Nartsissov[2,4], https://orcid.org/0000-0001-9020-7686, yn_brg@icmph.org

[1] National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia

[2] Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology; 24, Bldg. 14, 6th Radialnaya St., Moscow, 115404, Russia

© Шишкова В.Н., Шишков В.А., Устарбекова Д.Б., Машковцева Е.В., Нарциссов Я.Р., 2023

[3] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia
[4] Biomedical Research Group, BiDiPharma GmbH; 5, Bültbek, Siek, 22962, Germany,

Abstract
Introduction. Postcovid syndrome is an urgent problem, due to its high frequency regardless of the severity of the infection and the age of the patient.
Aim. To evaluate the efficacy and safety of the use of a dietary supplement Metabovit® Healthy Sleep with Glycine and Zinc in patients with postcovid syndrome.
Materials and methods. 50 patients with postcovid syndrome were included in the study, after randomization, Metabovit® Healthy Sleep was added to therapy in group 1 (2 tablets 3 times a day), in group 2 patients received basic therapy for chronic diseases. The duration of observation was 21 days. Before and after the end of the study all patients underwent clinical and neuropsychological examination, which included: complaint analysis, the "Schulte tables" test, a verbal association test, a Trail Making Test, an MFI-20 self-questionnaire, a Reader test, a questionnaire on the level of life exhaustion, a hospital scale of anxiety and depression (HADS).
Results. In the group of patients receiving Metabovit® Healthy Sleep 2 tablets 3 times a day, in comparison with the control group, the overall MFI-20 self-questionnaire score sugnificantly ($p < 0.001$) decreased by 16 [-19, -8] to 59 [52; 63] points performance time of "Schulte tables" test decreased by more than 13 seconds; performance time of the Trail Making Test was 26 seconds faster in part A and 40 seconds faster in part B, in the verbal association test, the results reached normative values for most participants; stress levels decreased by almost 25% in men and 11% in women; the indicator of life exhaustion decreased by 22%; the level of anxiety (HADS score) decreased by 5 [-7; -3] points which led to the normalization of this indicator in almost all participants of the group. By the end of the study, no significant changes in the studied parameters were detected in patients of the control group.
Conclusion. In the group of patients who received the Metabovit® Healthy Sleep dietary supplement, there was a significant positive dynamics and regression of most of the symptoms of postcovid syndrome, in comparison with the control group.

Keywords: postcovid syndrome, glycine, zinc, dietary supplement, cognitive impairment, anxiety, sleep disorders, asthenia

For citation: Shishkova V.N., Shishkov V.A., Ustarbekova D.B., Mashkovtseva E.V., Nartsissov Y.R. Experience of effective correction of the main manifestations of postcovid syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):168–176. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-237.

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

ВВЕДЕНИЕ

С момента начала пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, во всем мире зарегистрировано уже более 600 млн случаев заражения новой коронавирусной инфекцией, и это число продолжает постоянно расти[1]. Наиболее распространенное осложнение данного инфекционного заболевания – развитие постковидного синдрома, включающего разнообразный спектр жалоб и нарушений [1]. Согласно определению, манифестация постковидного синдрома может произойти в течение первых 12 нед. после реконвалесценции. В большинстве случаев основные жалобы пациентов включают сильную слабость, утомляемость, головную боль, различные нарушения сна, снижение физической и/или интеллектуальной работоспособности [2]. Однако наиболее часто пациенты с постковидным синдромом предъявляют жалобы на проблемы когнитивного спектра: ухудшение памяти, снижение концентрации внимания, некоторая «замедленность мышления», ощущение «тумана в голове» в сочетании со слабостью, повышенная утомляемость, раздражительность, неустойчивость настроения и высокая тревожность [3–6]. Следует отметить, что частота и выраженность симптомов постковидного синдрома не имеют прямой связи с тяжестью течения инфекционного заболевания или с возрастом пациента, поэтому перенесенная даже в легкой или бессимптомной форме новая коронавирусная инфекция может стать причиной ухудшения самочувствия и значимого снижения качества жизни в любом возрасте [7, 8].

Несмотря на достигнутый прогресс в лечении острой стадии вирусной инфекции SARS-CoV-2, исследования по изучению методов терапии и профилактики постковидных последствий продолжаются. Основные методы терапии постковидного синдрома находятся в настоящее время на этапе активного обсуждения. Заслуживают внимания результаты наблюдений, в которых изучали эффективность различных немедикаментозных методов: физиотерапии, рефлексотерапии, лечебной гимнастики, массажа, приборов виртуальной реальности и нейропсихологических тренингов [8, 9]. Предлагаемые современные принципы медикаментозной терапии постковидного синдрома включают комплексный патогенетический и симптоматический подходы в коррекции нарушений, большое значение при этом придается методам, способным влиять на текущее состояние и облегчать основные симптомы, значительно улучшая качество жизни [10–12]. Принимая во внимание преобладание в клинической картине постковидного синдрома астенических и когнитивных расстройств в сочетании с эмоциональными нарушениями, в большинстве случаев направленность медикаментозной терапии должна соответствовать данному клиническому спектру.

[1] World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.

Учитывая растущую потребность в своевременной терапии и профилактике симптомов постковидного периода, все большую актуальность приобретают поиск и разработка безопасных и эффективных средств для широкого круга пациентов. Перспективными в данном направлении могут стать комбинированные биологически активные добавки к пище, содержащие глицин и цинк. Глицин является заменимой аминокислотой, составляющей структурную основу большинства белковых молекул и других биологически активных веществ в организме человека. Также глицин является одним из основных нейромедиаторов, непосредственно участвует в процессах высшей нервной деятельности, поэтому постоянно необходим человеку в достаточной концентрации для нормального функционирования центральной нервной системы (ЦНС) [13, 14]. В исследованиях было показано, что терапия глицином помогает человеку справиться с эмоциональным стрессом любого генеза, о чем свидетельствует эффективность приема глицина при невротических реакциях, бессоннице, а также в состояниях, которые сопровождаются сильным эмоциональным напряжением, агрессивностью и дисфорией [15–19]. Кроме того, глицин помогает увеличить интеллектуальную работоспособность, облегчает период подготовки к ответственным мероприятиям (экзамены, отчеты, проверки и др.), а также уменьшает токсическое действие алкоголя на головной мозг [15].

Цинк представляет собой уникальный эссенциальный, т. е. жизненно необходимый человеку микроэлемент, конкурирующий по своей физиологической значимости только с железом, магнием и йодом. Цинк является структурным компонентом более 300 ферментов, участвует в биосинтезе нуклеиновых кислот, аминокислот, белков, гормонов (например, инсулин, кортикостероиды, тестостерон), участвует в формировании полноценного и адекватного иммунного ответа, в т. ч. при новой коронавирусной инфекции [20–23]. Установлено, что цинк, как один из ключевых микроэлементов, играет важную роль при различных патологических состояниях. В частности, показана связь низких уровней цинка с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа, а также с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта и снижением иммунитета [24–26]. Нарушение гомеостаза цинка может вызвать серьезные повреждения нейронов. Индуцированная дефицитом цинка гибель клеток и изменения цинкового статуса головного мозга связаны с широким спектром заболеваний, включая многие нейродегенеративные расстройства, в т. ч. болезнь Альцгеймера, и аффективные расстройства, включая депрессию, а также болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, расстройства аутического спектра [27–30]. Следует отметить, что рекомендуемый адекватный уровень суточного потребления цинка для взрослого человека составляет от 12 до 25 мг, а необходимое для нормального функционирования организма количество глицина составляет от 4 до 10 г в сутки [31]. Также было показано, что дефициты эссенциальных микроэлементов и аминокислот, например цинка и глицина, представляют собой одну из частых причин развития неблагоприятных последствий, в т. ч. могут приводить к постстрессорным дисфункциональным нарушениям различного генеза [17, 18, 20, 22]. Принимая во внимание вышесказанное, можно предположить, что комбинация глицина и цинка может быть перспективна в отношении коррекции основных проявлений постковидного синдрома, однако в настоящее время не было проведено подобных исследований.

Таким образом, **целью** настоящего контролируемого рандомизированного клинического исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения комбинации глицина с цинком в виде биологически активной добавки к пище Метабовит® Здоровый сон у пациентов с постковидным синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 50 пациентов, обратившихся в амбулаторно-поликлинические учреждения здравоохранения г. Москвы за консультацией к врачу-терапевту с жалобами на слабость, повышенную утомляемость, нарушения памяти, концентрации внимания и невозможность сосредоточиться, снижение интеллектуальной работоспособности. Им был установлен диагноз постковидного синдрома на основании характерных жалоб и анамнеза перенесенной в течение последних 6 мес. новой коронавирусной инфекции, подтвержденной результатом ПЦР-теста, выпиской из стационара или записью в амбулаторной карте. Все пациенты были ознакомлены с содержанием исследования, от каждого было получено информированное согласие на участие.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет с установленным постковидным синдромом
- Подписавшие информированное согласие.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Наличие симптомов клинической депрессии на момент обращения (более 11 баллов по шкале HADS)
- Состояния хронического алкоголизма, лекарственной и наркотической зависимости
- Установленные иные психиатрические заболевания
- Терминальные стадии поражения почек и печени
- Ранее установленная гиперчувствительность к глицину и цинку
- Беременность, период кормления ребенка грудью
- Отказ пациента от участия в исследовании
- Одновременное участие пациента в других клинических исследованиях.

Исходно всем включенным в исследование пациентам было проведено клиническое обследование, включавшее:

- Оценку анамнестических данных: наследственность, перенесенные заболевания
- Физикальное обследование и антропометрию (измерение роста, веса, расчет индекса массы тела (ИМТ)), измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Перед проведением рандомизации пациентам было выполнено нейропсихологическое обследование с целью оценки тяжести проявлений постковидного синдрома, включавшее следующие методики:

- Тест на уровень стресса (тест Ридера в адаптации О. Копиной)
- Опросник на уровень жизненного истощения (ЖИ, The Maastricht Questionnaire)
- Тест «таблицы Шульте»
- Тест вербальных ассоциаций (категориальные ассоциации)
- Тест слежения (Trail Making Test, TMT-тест)
- Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)).

Далее пациенты были рандомизированы методом генерации случайных чисел в две группы, где в первой была назначена комбинация глицина и цинка в форме биологически активной добавки к пище Метабовит® Здоровый сон», содержащей в каждой таблетке 148 мг глицина и 3 мг цинка, прием осуществлялся по 2 таблетки 3 раза в день, таблетки держались во рту до полного рассасывания. В группе контроля пациенты получали только базовую терапию хронических заболеваний. Длительность наблюдения в обеих группах составила 21 день. Исследование было выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). Протокол исследования был одобрен ЛЭК, от каждого пациента было получено информированное согласие.

Для статистической обработки данных применяли программу SPSS 20.0. Количественные данные представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me – медиана (Median), Q25 – 25-й процентиль, Q75 – 75-й процентиль; номинальные и категориальные данные – n/f, где n – абсолютное число, f – доля (частота). Для оценки достоверности различий количественных данных использовали U-критерий Манна – Уитни (для несвязанных групп) и критерий Уилкоксона (для связанных групп); для сравнения долей (частот) использовали критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 50 пациентов с основными клиническими проявлениями постковидного синдрома. Клинико-демографические характеристики участников представлены в *табл. 1*, исходные данные нейропсихологического обследования представлены в *табл. 2*.

Как видно из представленных данных, исходно группы пациентов были сопоставимы по всем клинико-антропометрическим характеристикам, а также по базовому уровню когнитивных и эмоциональных нарушений. Можно также отметить, что большинство участников исследования составили лица среднего возраста, с избыточной массой тела, при этом женщин было включено 30%. Проведенное общее нейропсихологическое обследование участников исследования продемонстрировало отклонение от референсных значений в подавляющем большинстве применяемых диагностических методик. Так, при проведении теста слежения было отмечено увеличение времени выполнения обеих частей с одновременным снижением скорости выполнения теста «таблицы Шульте» и низким показателем в тесте вербальных ассоциаций у большинства участников исследования. Обращает на себя внимание исходно высокий балл по самоопроснику MFI-20, а также высокий уровень психоэмоционального напряжения, жизненного истощения и тревоги у большинства обследованных участников исследования. Дополнительной выявленной жалобой у пациентов с высоким уровнем тревоги, психоэмоционального стресса и жизненного истощения стала инсомния, основными проявлениями которой были трудности засыпания, частые ночные пробуждения и «поверхностный» сон, не дающий ощущения полноценного отдыха. Таким образом, анализ результатов исходно проведенного нейропсихологического обследования пациентов с постковидным синдромом продемонстрировал снижение отдельных параметров когнитивного спектра, таких как концентрация внимания, темп нервно-психических

Таблица 1. Клинико-антропометрические данные участников

Table 1. Clinical and anthropometric data

Группа	Глицин + Zn	Контроль	p
Количество n, чел.	25	25	
Возраст, лет	45 [40; 51]	48 [45; 50]	0,090[1]
Пол: • жен. • муж.	7/0,28 18/0,72	8/0,32 17/0,68	0,758[2]
Рост, см	176 [165; 178]	175 [164; 179]	0,946[1]
Вес, кг	86 [74; 95]	84 [76; 87]	0,490[1]
ИМТ, кг/м^2	28,6 [25,0; 31,3]	28,3 [26,1; 30,0]	0,698[1]
Систолическое АД, мм рт. ст.	148 [132; 155]	145 [142; 160]	0,593[1]
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 [76; 90]	85 [80; 87]	0,646[1]
Холестерин, ммоль/л	5,0 [4,1; 5,4]	5,1 [4,2; 5,7]	0,984[1]
Сахарный диабет (СД): • нет • да	19/0,76 6/0,24	13/0,52 12/0,48	0,078[2]
Курение: • нет • да	13/0,52 12/0,48	16/0,64 9/0,36	0,728[2]
Артериальная гипертензия: • нет • да	15/0,60 10/0,40	18/0,72 7/0,28	0,371[2]
Гастроэнтерологические заболевания: • нет • да	19/0,76 6/0,24	22/0,88 3/0,12	0,163[3]

Примечание: Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей Me [Q25; Q75], или количество/частота; [1] U-критерий Манна – Уитни; [2] Критерий χ^2 Пирсона; [3] Точный критерий Фишера.

процессов, память и управляющие функции, в сочетании с высоким уровнем психоэмоционального напряжения, утомляемости и тревоги. Полученные нами результаты подтверждают ранее опубликованные данные об основных симптомах когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с постковидным синдромом [4–8]. Данные предварительного обследования, ввиду отсутствия значимых различий до начала терапии, позволили провести дальнейшее изучение динамики характеристик основных клинических проявлений постковидного синдрома в двух группах пациентов. Результаты нейропсихологического исследования в группах через 21 день от момента начала наблюдения представлены в *табл. 3*.

Как видно из представленных данных, в группе пациентов, получавших комбинацию глицина и цинка в виде биологически активной добавки к пище Метабовит® Здоровый сон по 2 таблетки 3 раза в день в течение 21 дня, отмечалась достоверная положительная динамика во всех основных проявлениях постковидного синдрома.

Таблица 2. Результаты нейропсихологического исследования исходно
Table 2. Results of basic neuropsychological tests

Группа	Глицин + Zn	Контроль	p
Опросник ЖИ, баллы	9 [7; 11]	9 [7; 10]	0,180
Тест Ридера, баллы • муж. • жен.	 2,43 [1,71; 3,14] 2,00 [1,50; 2,00]	 2,57 [2,19; 2,86] 1,78 [1,37; 2,03]	 0,684 0,463
Тест Шульте (эффективность работы), сек	58,6 [51,4; 75,4]	53,6 [49,8; 60]	0,236
Тест ассоциации (категориальный), слов	12 [11; 15]	11 [9; 14]	0,093
Trial Making Test (A), сек	65 [60; 90]	70 [60; 110]	0,226
Trial Making Test (B), сек	140 [120; 160]	140 [120; 170]	0,953
MFI-20, баллы	75 [64; 82]	75 [63; 79]	0,620
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (тревога), баллы	11 [9; 12]	10 [8; 12]	0,605
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (депрессия), баллы	6 [4; 7]	6 [4; 7]	0,821

Примечание: Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей Me [Q25; Q75]. Для сравнения групп использовался U-критерий Манна – Уитни.

Таблица 3. Результаты нейропсихологического исследования через 21 день
Table 3. Results of neuropsychological tests after 21 days

Группа	Глицин + Zn	Контроль	p
Опросник ЖИ, баллы	7 [6; 8]	9 [7; 10]	0,003
Тест Ридера, баллы • муж. • жен.	 1,84 [1,57; 2,43] 1,78 [1,71; 3,21]	 2,52 [2,01; 2,75] 2,21 [1,85; 2,55]	 0,025 0,003
Тест Шульте (эффективность работы), сек	43,0 [39,5; 46,3]	52,5 [46,7; 6366]	<0,001
Тест ассоциации (категориальный), слов	20 [19; 22]	10 [9; 13]	<0,001
Trial Making Test (A), сек	44 [39; 50]	68 [63; 110]	<0,001
Trial Making Test (B), сек	97 [78; 135]	135 [122; 167]	<0,001
MFI-20, баллы	59 [52; 63]	72 [63; 80]	<0,001
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (тревога), баллы	6 [5; 7]	9 [8; 12]	<0,001
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (депрессия), баллы	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0,685

Примечание: Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей Me [Q25; Q75]. Для сравнения групп использовался U-критерий Манна – Уитни.

Таблица 4. Оценка изменений результатов нейропсихологического исследования к 21-му дню
Table 4. Assessment of changes in the results of neuropsychological tests by day 21

Группа	Глицин + Zn		Контроль	
	Δ_{21-0}	P_{21-0}	Δ_{21-0}	P_{21-0}
Опросник ЖИ, баллы	-3 [-3; -2]	<0,001	0 [-2; 2]	0,624
Тест Ридера, баллы • муж. • жен.	 -0,47 [-0,97; -0,17] -0,39 [-0,89; -0,19]	 0,013 0,015	 0,00 [-0,17; 0,22] 0,07 [-0,09; 0,18]	 0,236 0,275
Тест Шульте (эффективность работы), сек	-13,9 [-32,5; -7,7]	<0,001	0,2 [-4,1; 2,0]	0,276
Тест ассоциации (категориальный), слов	7 [4; 11]	<0,001	0 [-1; 1]	0,842
Trial Making Test (A), сек	-26 [-44; -12]	<0,001	-2 [-7; 3]	0,126
Trial Making Test (B), сек	-40 [-50; -30]	<0,001	-5 [-9; 12]	0,492
MFI-20, баллы	-16 [-19; -8]	<0,001	-1 [-3; 3]	0,710
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (тревога), баллы	-5 [-7; -3]	<0,001	-1 [-1; 1]	0,493
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (депрессия), баллы	0 [-2; 0]	0,197	0 [-1; 1]	0,498

Примечание: Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей Me [Q25; Q75]. Δ_{21-0} – разница между значением параметра на 21-й день и 0-й день; p_{21-0} – достоверность различия между данными группы в начале и в конце. Для сравнения групп использовался критерий Уилкоксона.

Так, выраженность симптомов астении, которая определялась по самоопроснику MFI-20, снизилась на 16 баллов в группе пациентов, получавших биологически активную добавку к пище Метабовит® Здоровый сон, и только на 1 балл – в группе контроля ($p < 0,001$). Исследование характеристик внимания и работоспособности в тесте «таблицы Шульте» продемонстрировало значимое улучшение результатов теста - более чем на 13 сек – у пациентов, получавших комбинацию Метабовит® Здоровый сон в течение 21 дня, по сравнению с пациентами контрольной группы ($p < 0,001$), у которых не было отмечено достоверного изменения в данном параметре. В тесте слежения было отмечено уменьшение времени выполнения в частях А и В участниками обеих групп, однако в контрольной группе изменения были небольшими и не достигли статистической значимости к концу наблюдения. В группе пациентов, получавших комбинированную биологически активную добавку к пище, через 21 день выполнение части А стало быстрее на 26 сек, а части В – на 40 сек, что является достоверным улучшением как в отношении исходного уровня ($p < 0,001$), так и при сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). В тесте вербальных ассоциаций было отмечено значительное улучшение у участников исследования, получавших Метабовит® Здоровый сон, у большинства результаты достигли нормативных значений в отличие от участников группы контроля, где отсутствовала положительная динамика в данном тесте. Высокие уровни эмоционального напряжения, жизненного истощения и тревоги, выявленные исходно у большинства обследованных участников исследования, через 21 день наблюдения претерпели следующие изменения в группах: в исследуемой группе уровень стресса, измеренный в тесте Ридера, снизился почти на 25% у мужчин и на 11% у женщин, а показатель жизненного истощения уменьшился на 22% по отношению к исходным значениям ($p < 0,001$). Также положительная динамика в данной группе была отмечена и в показателях тревоги, измеренной по шкале HADS, где в сравнении с исходным уровнем показатель тревоги снизился на 5 [-7; -3] баллов, что привело к нормализации данного показателя практически у всех участников группы. У пациентов в группе контроля значимых изменений в эмоциональном статусе к концу наблюдения выявлено не было. Таким образом, в группе пациентов, получавших в течение 21 дня биологически активную добавку к пище Метабовит® Здоровый сон по 2 таблетке 3 раза в день, была отмечена значимая положительная динамика в состоянии и регресс большинства симптомов постковидного синдрома в сравнении с группой контроля. Необходимо также отметить, что прием биологически активной добавки к пище Метабовит® Здоровый сон сопровождался значительным улучшением самочувствия пациентов и уменьшением субъективных жалоб не только на утомляемость, плохую концентрацию внимания, но и на качество сна. Так, большинство пациентов, ранее испытывавших трудности с засыпанием и жаловавшихся на частые ночные пробуждения, отметили существенное улучшение параметров ночного отдыха и дневного самочувствия. Оценка переносимости биологически активной добавки к пище Метабовит® Здоровый сон в течение 21 дня не выявила ни у одного из участников исследования нежелательных явлений, связанных с ее приемом, включая аллергические реакции и непереносимость.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обобщая полученные при проведении настоящего контролируемого исследования данные, следует отметить сопоставимость полученных нами результатов с описанными ранее в исследованиях, проведенных у пациентов с расстройством адаптации или цереброваскулярной патологией, получавших терапию глицином [15, 18, 20, 21]. Доказанное участие глицина в формировании процессов торможения в ЦНС является основой для создания различных терапевтических стратегий, направленных на снижение выраженности тревожных расстройств и уменьшение проявления психоэмоционального стресса [31]. Принимая во внимание значимые изменения в эмоциональном статусе, а также расстройства сна, часто встречающиеся у пациентов в постковидном периоде, можно предположить, что дополнительный прием таких важных метаболитов для нормального функционирования ЦНС, как глицин и цинк, может способствовать более быстрому восстановлению. Так, было показано, что прием однократно перед сном высоких доз (3 г) глицина значимо улучшает субъективную и объективную оценку качества сна у пациентов с инсомнией [16]. Восполнение дефицита цинка и глицина проявляется развитием стойкого противотревожного эффекта, который сопровождается нормализацией ритма «сон – бодрствование» [31–33]. Добавление глицина в ежедневный рацион может способствовать снижению повышенного артериального давления, особенно на фоне метаболического синдрома, что связано, с одной стороны, с его антиоксидантным действием, способствующим снижению образования свободных радикалов и увеличению доступности оксида азота, а с другой – с участием в таких важнейших метаболических процессов, как синтез структурных белков коллагена и эластина, в т. ч. в стенках сосудов, что способствует улучшению их эластических свойств и снижению повреждающего эффекта гипертензии [17]. Глицин также оказывает нейропротективное действие в отношении окислительного стресса, вызванного широким спектром токсических соединений, в т. ч. и лекарственных средств [18]. Важнейшим открытием последних лет стало описание прямого действия глицина на дилатацию микрососудов артериол и капилляров, что является основным аспектом гемодинамического воздействия данной аминокислоты на состояние ЦНС [34, 35]. Воздействуя на систему микроциркуляции, регулируя кровоток в артериолах и капиллярах, прием глицина приводит к экспериментально подтвержденному увеличению содержания глюкозы в нейрональной ткани и улучшению ее функционирования [36–39]. Таким образом, в настоящем исследовании у пациентов с основными проявлениями постковидного

синдрома, получавших эффективную дозу глицина в составе биологически активной добавки к пище Метабовит® Здоровый сон, были получены положительные эффекты в отношении как когнитивного спектра жалоб, так и эмоциональных нарушений. Применение цинка в комбинации с глицином в форме таблеток для рассасывания в полости рта обладает дополнительным неоспоримым преимуществом – увеличением биодоступности даже в состояниях, когда усвоение компонентов нарушено (изменение кислотности желудочного сока, отсутствие приема пищи и т. д.) [31]. Учитывая накопленный к настоящему времени опыт положительного воздействия данных микронутриентов на процессы восстановления и поддержания нормального функционирования ЦНС, адекватное ежедневное получение цинка и глицина может иметь ключевое значение, особенно для пациентов с постковидным синдромом, испытывающих последствия дистресса от встречи с новой коронавирусной инфекцией и находящихся в напряженном психоэмоциональном состоянии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать применение биологически активной добавки к пище Метабовит® Здоровый сон в дозе 2 таблетки 3 раза в день на протяжении 21 дня с целью улучшения самочувствия и облегчения основных симптомов у пациентов с постковидным синдромом.

Поступила / Received 20.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 09.06.2023
Принята в печать / Accepted 14.06.2023

Список литературы / References

1. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., Graham M.S., Penfold R.S., Bowyer R.C. et al. Attributes and predictors of Long-COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626–631. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y.
2. 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.
3. Шишкова В.Н., Драницына Б.Г. Постковидные когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;(12):45–49. https://doi.org/10.17116/jnevro202212212145.
Shishkova V.N., Dranitsina B.G. Postcovid cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;(12):45–49. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202212212145.
4. Davis H.E., Assaf G.S., Mccorkell L., Wei H., Low R.J., Re'em Y. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021;38:101019. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019.
5. Simani L., Ramezani M., Alavi I., Sagharichi V., Aalipour V.F., Ghorbani F., Pakdaman H. Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19. *J Neurovirol.* 2021;27(1):154–159. https://doi.org/10.1007/s13365-021-00949-1.
6. Nakamura Z.M., Nash R.P., Laughon S.L., Rosenstein D.L. Neuropsychiatric complications of COVID-19. *Curr Psychiatry Rep.* 2021;23(5):25. https://doi.org/10.1007/s11920-021-01237-9.
7. Fernandez-de-las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gomez-Mayordomo V., Rodríuez-Jiménez J., Palacios-Ceña M., Velasco-Arribas M. et al. Long-term post-COVID symptoms and associated risk factors in previously hospitalized patients: A multicenter study. *J Infect.* 2021;83(2):237–279. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.04.036.
8. Halpin S.J., Mcivor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., McLean L. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021;93(2):1013–1022. https://doi.org/10.1002/jmv.26368.
9. Humphreys H., Kilby L., Kudiersky N., Copeland R. Long COVID and the role of physical activity: a qualitative study. *BMJ Open.* 2021;11(3):e047632. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047632.
10. Шишкова В.Н., Имамгаязова К.Э., Капустина Л.А. Коррекция психоэмоциональных нарушений и краткосрочный прогноз у пациентов с COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(5):63–68. https://doi.org/10.17116/jnevro202212205163.
Shishkova V.N., Imamgayazova K.E., Kapustina L.A. Correction of psychoemotional disorders and short-term prognosis in patients with COVID-19. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2022;122(5):63–68.* (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202212205163.
11. Шишкова В.Н. Вопросы коррекции симптомов постковидной астении. *Терапия.* 2022;(5):151–156. https://doi.org/10.18565/therapy.2022.5.151-156.
Shishkova V.N. Aspects of post-COVID asthenia symptoms correction. *Therapy.* 2022;(5):151–156. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/therapy.2022.5.151-156.
12. Верткин А.Л., Шишкова В.Н., Сычева А.С., Кебина А.Л., Носова А.В., Урянская К.А. и др. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. *Терапия.* 2020;(7):154–163. https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.146-155.
Vertkin A.L., Shishkova V.N., Sycheva A.S., Kebina A.L., Nosova A.V., Uryanskaya K.A. et al. Options of metabolic support in case of coronaviral infection. *Therapy.* 2020;(7):154–163. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.146-155.
13. Гельдыш Т.Г., Сложенкина М.И., Спесивцева Е.В., Криницкая Н.В. Использование глицина в качестве пищевой добавки в продуктах для питания школьников и подростков. *Известия высших учебных заведений. Пищевая технология.* 2006;(4):67–70. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-glitsina-v-kachestve-pischevoy-dobavki-v-produktah-dlya-pitaniya-shkolnikov-i-podrostkov?ysclid=ljbqg0n9dq806773954.
Geldysh T.G., Slozhenkina M.I., Spesivtseva E.V., Krinitskaya N.V. The use of glycine as a food additive in foods for schoolchildren and adolescents. *Izvestia Vuzov. Food Technology.* 2006;(4):67–70. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-glitsina-v-kachestve-pischevoy-dobavki-v-produktah-dlya-pitaniya-shkolnikov-i-podrostkov?ysclid=ljbqg0n9dq806773954.
14. Лысиков Ю.А. Аминокислоты в питании человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;(2):88–105. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/aminokisloty-v-pitanii-cheloveka?ysclid=ljbqnk0n16857877554.
Lysikov Yu.A. Amino acids in human nutrition. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2012;(2):88–105. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/aminokisloty-v-pitanii-cheloveka ?ysclid=ljbqnk0n16857877554.
15. Григорова О.В., Ромасенко Л.В., Файзуллоев А.З., Вазагаева Т.И., Максимова Л.Н., Нарциссов Я.Р. Применение Глицина в лечении пациентов, страдающих расстройством адаптации. *Практическая медицина.* 2012;(2):178–182. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-glitsina-v-lechenii-patsientov-stradayuschih-rasstroystvom-adaptatsii?ysclid=ljbqt3o1yz749309271.
Grigorova O.V., Romasenko L.V., Fayzulloev A.Z., Vazagaeva T.I., Maksimova L.N., Narcissov Ya.R. The use of Glycine in the treatment of patients suffering from adaptation disorder. *Practical medicine.* 2012;(2):178–182. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-glitsina-v-lechenii-patsientov-stradayuschih-rasstroystvom-adaptatsii?ysclid=ljbqt3o1yz749309271.
16. Bannai M., Kawai N. New therapeutic strategy for amino acid medicine: glycine improves the quality of sleep. *J Pharmacol Sci.* 2012;118(2):145–148. https://doi.org/10.1254/jphs.11r04fm.
17. Razak M.A., Begum P.S., Viswanath B., Rajagopal S. Multifarious Beneficial Effect of Nonessential Amino Acid, Glycine: A Review. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1716701. https://doi.org/10.1155/2017/1716701.
18. Pérez-Torres I., Zuniga-Munoz A.M., Guarner-Lans V. Beneficial Effects of the Amino Acid Glycine. *Mini Rev Med. Chem.* 2017;17(1):15–32. https://doi.org/10.2174/1389557516666160609081602.
19. Григорова О.В., Ромасенко Л.В., Вазагаева Т.И., Максимова Л.Н., Нарциссов Я.Р. Эффективность терапии тревоги у пациентов, страдающих расстройством адаптации, на модели терапии глицином с учетом плацебо-реактивности. *Российский психиатрический журнал.* 2012;(4):45–52. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-terapii-trevogi-u-patsientov-stradayuschih-rasstroystvom-adaptatsii-na-modeli-terapii-glitsinom-s-uchetom-platsebo?ysclid=ljbrhac6bj548941965.
Grigorova O.V., Romasenko L.V., Vazagaeva T.I., Maksimova L.N., Narcissov Ya.R. Effectiveness of anxiety therapy in patients suffering from adaptation disorder on a glycine therapy model taking into account placebo-reactivity. *Russian Journal of Psychiatry.* 2012;(4):45–52. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-terapii-trevogi-u-patsientov-stradayuschih-rasstroystvom-adaptatsii-na-modeli-terapii-glitsinom-s-uchetom-platsebo?ysclid=ljbrhac6bj548941965.

20. Prasad A. Discovery of Human Zinc Deficiency: Its Impact on Human Health and Disease. *Adv Nutr.* 2013;4(2):176–190. https://doi.org/10.3945/an.112.003210.
21. Hara T., Takeda T., Takagishi T., Fukue K., Kambe T., Fukada T. Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis. *J Physiol Sci*. 2017;67(2):283–301. https://doi.org/10.1007/s12576-017-0521-4.
22. Pfaender S., Sauer A.K., Hagmeyer S., Mangus K., Linta L., Liebau S. et al. Zinc deficiency and low enterocyte zinc transporter expression in human patients with autism related mutations in SHANK3. *Sci Rep*. 2017;7:45190. https://doi.org/10.1038/srep45190.
23. Asl S.H., Nikfarjam S., Majidi Zolbanin N., Nassir R., Jafari R. Immunopharmacological perspective on zinc in SARS-CoV-2 infection. *Int Immunopharmacol*. 2021;96:107630. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107630.
24. Fathi M., Alavinejad P., Haidari Z., Amani R. The effects of zinc supplementation on metabolic profile and oxidative stress in overweight/obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;62:126635. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126635.
25. Barbara M., Mindikoglu A.L. The role of zinc in the prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabol Open*. 2021;11:100105. https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100105.
26. Osuna-Padilla I.A., Briceño O., Aguilar-Vargas A., Rodríguez-Moguel N.C., Villazon-De la Rosa A., Pinto-Cardoso S. et al. Zinc and selenium indicators and their relation to immunologic and metabolic parameters in male patients with human immunodeficiency virus. *Nutrition*. 2020;70:110585. https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110585.
27. Pang W., Leng X., Lu H., Yang H., Song N., Tan L. et al. Depletion of intracellular zinc induces apoptosis of cultured hippocampal neurons through suppression of ERK signaling pathway and activation of caspase-3. *Neurosci Lett*. 2013;552:140–145. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.07.057.
28. Faber S., Zinn G.M., Kern J.C., Skip Kingston H.M. The plasma zinc/serum copper ratio as a biomarker in children with autism spectrum disorders. *Biomarkers*. 2009;14(3):171–180. https://doi.org/10.1080/13547500902783747.
29. Faghfouri A.H., Zarezadeh M., Aghapour B., Izadi A., Rostamkhani H., Majnouni A. et al. Clinical efficacy of zinc supplementation in improving antioxidant defense system: A comprehensive systematic review and time-response meta-analysis of controlled clinical trials. *Eur J Pharmacol*. 2021;907:174243. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174243.
30. Vela G., Stark P., Socha M., Sauer A., Hagmeyer S., Grabrucker A. Zinc in Gut-Brain Interaction in Autism and Neurological Disorders. *Neural Plast*. 2015;2015:972791. https://doi.org/10.1155/2015/972791.
31. 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;(5):404–415. https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-5-404-415.
Shishkova V.N., Nartsissov Y.R., Titova V.Y., Sheshegova E.V. Molecular mechanisms defining application of glycine and zinc combination in correction of stress and anxiety main manifestations. *Farmatsiya i Farmakologiya*. 2022;(5):404–415. (In Russ.) https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-5-404-415.
32. Машковцева Е.В., Нарциссов Я.Р. Молекулярные механизмы возможного применения метаболитов для профилактики, лечения и реабилитации пациентов с COVID-19. *Молекулярная медицина*. 2021;(6):11–18. Режим доступа: https://molmedjournal.ru/ru/24999490-2021-06-02.
Mashkovtseva E.V., Nartsissov Y.R. Molecular mechanism of possible use of metabolites for prevention, therapy and rehabilitation of patients with COVID-19. *Molecular Medicine*. 2021:(6):11–18. (In Russ.) Available at: https://molmedjournal.ru/ru/24999490-2021-06-02.
33. Самушия М.А., Крыжановский С.М., Рагимова А.А., Беришвили Т.З., Чорбинская С.А., Иванникова Е.И. Психоэмоциональные расстройства и нарушения сна у пациентов с COVID-19. *Журнал неврологиии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021;121(4-2):49–54. https://doi.org/10.17116/jnevro202112104249.
Samushia M.A., Kryzhanovsky S.M., Ragimova A.A., Berishvili T.Z., Chorbinskaya S.A., Ivannikova E.I. COVID-19 effect on mental health and sleep disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4-2):49–54. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202112104249.
34. Подопригора Г.И., Нарциссов Ю.Р., Александров П.Н. Влияние глицина на микроциркуляцию в пиальных сосудах головного мозга крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2005;139(6):675–677. https://doi.org/10.1007/s10517-005-0375-2.
Podoprigora G.I., Nartsissov Y.R., Aleksandrov P.N. Effect of glycine on microcirculation in pial vessels of rat brain. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2005;139(6):675–677. (In Russ.) https://doi.org/10.1007/s10517-005-0375-2.
35. Podoprigora G.I., Blagosklonov O., Angoué O., Boulahdour H., Nartsissov Y.R. Assessment of microcirculatory effects of glycine by intravital microscopy in rats. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2012;2012:2651–2654. https://doi.org/10.1109/EMBC.2012.6346509.
36. Нарциссов Я.Р., Тюкина Е.С., Бороновский С.Е., Шешегова Е.В. Моделирование пространственно-временных распределений концентраций метаболитов в фантомах биологических объектов на примере пиальных оболочек головного мозга крыс. *Биофизика*. 2013;58(5):887–896. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=20700840.
Nartsissov Y.R., Tyukina E.S., Boronovsky S.E., Sheshegova E.V. Computer modeling of spatial-time distribution of metabolite concentrations in phantoms of biological objects by example of rat brain pial. *Biofizika*. 2013;58(5):703–711. (In Russ.) https://doi.org/10.1134/S0006350913050102.
37. Nartsissov Y.R. The Effect of Flux Dysconnectivity Functions on Concentration Gradients Changes in a Multicomponent Model of Convectional Reaction Diffusion by the Example of a Neurovascular Unit. *Scientific.Net*. 2021;413:19–28. https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/DDF.413.19.
38. Nartsissov Y.R. Application of a multicomponent model of convectional reaction-diffusion to description of glucose gradients in a neurovascular unit. *Front Physiol*. 2022;13:843473. https://doi.org/10.3389/fphys.2022.843473.
39. Blagosklonov O., Podoprigora G.I., Davani S., Nartsissov Y.R., Comas L., Boulahdour H., Cardot J.C. FDG-PET scan shows increased cerebral blood flow in rat after sublingual glycine application. *Nucl Instrum Methods Phys Res A*. 2007;571(1-2):30–32. https://doi.org/10.1016/j.nima.2006.10.022.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.Н. Шишкова, Я.Р. Нарциссов**
Концепция и дизайн исследования – **В.Н. Шишкова, В.А. Шишков, Е.В. Машковцева**
Написание текста – **В.Н. Шишкова, В.А. Шишков**
Сбор и обработка материала – **В.Н. Шишкова, В.А. Шишков, Д.Б. Устарбекова**
Обзор литературы – **В.Н. Шишкова, Д.Б. Устарбекова**
Перевод на английский язык – **В.А. Шишков, Е.В. Машковцева**
Анализ материала – **В.Н. Шишкова, В.А. Шишков**
Статистическая обработка – **В.Н. Шишкова**
Редактирование – **В.Н. Шишкова, Е.В. Машковцева**
Утверждение окончательного варианта статьи – **В.Н. Шишкова, Я.Р. Нарциссов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Veronika N. Shishkova, Yaroslav R. Nartsissov**
Study concept and design – **Veronika N. Shishkova, Vsevolod A. Shishkov, Elena V. Mashkovtseva**
Text development – **Veronika N. Shishkova**
Collection and processing of material – **Veronika N. Shishkova, Vsevolod A. Shishkov, Diana B. Ustarbekova**
Literature review – **Veronika N. Shishkova, Diana B. Ustarbekova**
Translation into English – **Vsevolod A. Shishkov, Elena V. Mashkovtseva**
Material analysis – **Veronika N. Shishkova, Vsevolod A. Shishkov**
Statistical processing – **Veronika N. Shishkova**
Editing – **Veronika N. Shishkova, Elena V. Mashkovtseva**
Approval of the final version of the article – **Veronika N. Shishkova, Yaroslav R. Nartsissov**

Информация об авторах:

Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н., руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3; veronika-1306@mail.ru

Шишков Всеволод Алексеевич, стажер отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3; shishkov-1306@mail.ru

Устарбекова Диана Бийсултановна, аспирант отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3; diana.ust@gmail.com

Машковцева Елена Валерьевна, к.ф.-м.н., директор, Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии; 115404, Россия, Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14; доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики имени С.А. Гаспаряна медико-биологического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; mashkovtseva@icmph.ru

Нарциссов Ярослав Рюрикович, к.ф.-м.н., доцент по специальности «Биофизика», заведующий сектором математического моделирования и статистической обработки результатов, Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии; 115404, Россия, Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14; руководитель группы, Группа биомедицинских исследований «БиДиФарма ГмбХ»; Германия, Зик, Бюльтбек, д. 5; yn_brg@icmph.org

Information about the authors:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia; veronika-1306@mail.ru

Vsevolod A. Shishkov, Trainee of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia; shishkov-1306@mail.ru

Diana B. Ustarbekova, Postgraduate Student of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia; diana.ust@gmail.com

Elena V. Mashkovtseva, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Director, Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology, 24, Bldg. 14, 6th Radialnaya St., Moscow, 115404, Russia; Associate Professor of the Department of Medical Cybernetics and Informatics named after S.A. Gasparyan of the Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; mashkovtseva@icmph.ru

Yaroslav R. Nartsissov, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor in Biophysics, Head of the Sector of Mathematical Modeling and Statistical Processing of Results, Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology; 24, Bldg. 14, 6th Radialnaya St., Moscow, 115404, Russia; Group Leader, Biomedical Research Group, BiDiPharma GmbH; 5, Bültbek, Siek, 22962, Germany; yn_brg@icmph.org