



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | №21

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

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

Редакция:

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

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

Ответственный секретарь: Мария Панарина

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

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

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

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

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

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

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

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

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 31 октября 2023 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2023

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

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

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

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

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2023
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	28.02.2023
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2023
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2023
№5	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2023
№6	«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. Явлов Игорь Семенович	30.09.2023
№17	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2023
№18	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минускин Олег Николаевич	31.10.2023
№19	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2023
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.10.2023
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2023
№22	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2023
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2023



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

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

Editorial office:

Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina

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

Executive Secretary: Mariya Panarina

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

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

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

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

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

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

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

Certificate of Registration of Print Media
No.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –
subscription index 88144.
Russian Post Catalog –
subscription index П5802

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

Printing house PK "Fontografika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on October 31, 2023.
The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau
of Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

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

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

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

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

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

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

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки 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. Х.А. Агаханяна (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

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

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

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*)

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

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

Гнусяев 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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Кузденбаева Р.С., академик 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*)

Лоскутов И.А., д.м.н., руководитель офтальмологического отделения, заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

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. Вельтшца Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 терапии и профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



Editor in Chief of the Journal:

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

Editor in Chief of the Issue:

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

Editorial Review Board:

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

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

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

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

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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) (*Dermatovenereology*)

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

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

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

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

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

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

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

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhvskiy 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.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Department, Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

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, Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

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*)

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

Содержание

Новости. Открытия и события 7

Цереброваскулярные заболевания

Костенко Е.В., Кашежев А.Г., Петрова Л.В., Энеева М.А.
Медикаментозное сопровождение
реабилитации пациентов, перенесших инсульт:
роль ГАМК-ергических препаратов 8

Локшина А.Б., Захаров В.В.
Двуединство астении и когнитивных расстройств
при церебральных заболеваниях 20

Пизов Н.А.
Реабилитация после инсульта 28

Когнитивные расстройства

Преображенская И.С.
Когнитивные нарушения и депрессия 34

Головная боль и головокружение

Головачева В.А., Головачева А.А.
Лечение инсомнии у пожилых пациентов
с головной болью 44

Табеева Г.Р., Косивцова О.В.
Современные стратегии лечения приступа мигрени
и возможности дифференцированного подхода 54

Ткаченко В.Д., Макаров С.А., Корабельникова Е.А.
Влияние коррекции инсомнии на длительность
и выраженность головной боли 64

Нервно-психические расстройства

Шишкова В.Н.
Эмоциональные нарушения, связанные
со стрессом, у пациентов с сердечно-сосудистыми
заболеваниями 70

Путилина М.В., Теплова Н.В.
Возможные перспективы комбинированного
назначения антидепрессантов и антиоксидантов
у пациентов неврологического профиля 80

Пизова Н.В., Пизов А.В.
Острые стресс-индуцированные состояния
в общей практике 89

Терапия боли

Бельская Г.Н., Сахарова Е.В., Макаров Г.В.
Синдром дисфункции крестцово-подвздошного
сочленения – причина скелетно-мышечной
боли в спине 97

Каратеев А.Е.
Персонализированный подход к выбору анальгетика
для лечения скелетно-мышечной боли 106

Заболевания периферической нервной системы

Пизова Н.В.
Роль нейротропных витаминов группы В
в клинической практике 116

Нейродегенеративные заболевания

Ткачук Е.А., Астахова Т.А., Рычкова Л.В., Бугун О.В.
Особенности клинического течения
нейродегенеративного заболевания
головного мозга, обусловленного мутациями
в гене нейрофасцита и сукцинатдегидрогеназы:
клинический случай 122

Ревматология

Панина Е.В., Елисеев М.С.
Перспективы применения уратснижающей
терапии у пациентов с бессимптомной
гиперурикемией и подагрой 128

Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В.,
Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В.
Взаимосвязь сывороточного чемерина с наличием
осложнений и коморбидности у пациенток
с ревматоидным артритом 136

Гриднева Г.И., Аронова Е.С.
Эффективность тофацитиниба
при псориатическом артрите: обзор литературы
и клиническое наблюдение 143

Филатова Ю.С., Соловьев И.Н., Груздев А.М.
Остеоартрит тазобедренных суставов:
возможности локальной терапии 152

Практика

Кадырова Л.Р., Губеев Б.Э., Рахматуллина Э.Ф.
Возможности лечения ситуационной тревожности
в практике невролога 161

Перетечикова А.В., Воскресенская О.Н.
Клинические проявления и вероятные предикторы
формирования постковидного синдрома
в неврологической практике 168

Шишкова В.Н.
Новый взгляд на коррекцию психоэмоциональных
факторов риска у пациентов с сердечно-сосудистыми
заболеваниями в среднем и молодом возрасте 175

Content

News, discoveries and events 7

Cerebrovascular diseases

Kostenko E.V., Kashezhev A.G., Petrova L.V., Eneeva M.A.
Medical support of rehabilitation of stroke patients:
the role of GABA-ergic drugs 8

Lokshina A.B., Zakharov V.V.
The duality of asthenia and cognitive impairments
in cerebral diseases 20

Pizov N.A.
Rehabilitation after stroke 28

Cognitive disorders

Preobrazhenskaya I.S.
Cognitive impairment and depression 34

Headache and dizziness

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.
Treatment of insomnia in elderly patients
with headaches 44

Tabeeva G.R., Kosivtsova O.V.
Modern strategies for the treatment of migraine attacks
and the possibility of a differentiated approach 54

Tkachenko V.D., Makarov S.A., Korabelnikova E.A.
The effect of insomnia correction on the duration
and severity of headaches 64

Neuropsychiatric disorders

Shishkova V.N.
Stress-related emotional disturbances in patients
with cardiovascular diseases 70

Putilina M.V., Teplova N.V.
Possible prospects for the combined administration
of antidepressants and antioxidants
in neurological patients 80

Pizova N.V., Pizov A.V.
Acute stress-induced disorders in general practice 89

Pain therapy

Belskaya G.N., Sakharova E.V., Makarov G.V.
Sacroiliac joint syndrome is the cause
of musculoskeletal back pain 97

Karateev A.E.

Personalized approach to choosing an analgesic
for the treatment of musculoskeletal pain 106

Peripheral nervous system diseases

Pizova N.V.
The role of neurotropic B vitamins
in clinical practice 116

Neurodegenerative diseases

Tkachuk E.A., Astakhova T.A., Rychkova L.V., Bugun O.V.
Features of the clinical course of neurodegenerative brain
disease caused by mutations in the neurophacitis
and succinate dehydrogenase gene: clinical case 122

Rheumatology

Panina E.V., Eliseev M.S.
Prospects for prescription of urate-lowering
therapy in patients with asymptomatic
hyperuricemia and gout 128

**Papichev E.V., Akhverdyan Yu.R., Polyakova Yu.V.,
Sivordova L.E., Zavodovsky B.V.**
Association of serum chemerin levels with complications
and comorbidity in rheumatoid arthritis 136

Gridneva G.I., Aronova E.S.
Efficacy of tofacitinib in psoriatic arthritis: literature
review and case report 143

Filatova Yu.S., Solovyov I.N., Gruzdev A.M.
Osteoarthritis of the hip joints: possibilities
of local therapy 152

Practice

Kadyrova L.R., Gubeev B.E., Rakhmatullina E.F.
Treatment options for situational anxiety
in the neurology physician practice 161

Peretechikova A.V., Voskresenskaya O.N.
Clinical manifestations and possible predictors
of the formation of post-COVID syndrome
in neurological practice 168

Shishkova V.N.
New insight into the management of psycho-emotional
risk factors in patients with cardiovascular diseases
in middle and young age 175

Медикаментозное сопровождение реабилитации пациентов, перенесших инсульт: роль ГАМК-ергических препаратов

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

А.Г. Кашежев¹, <https://orcid.org/0000-0001-7483-1796>, kashezhevalim@gmail.com

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

М.А. Энеева¹, <https://orcid.org/0000-0002-3747-2111>, eneeva.m@yandex.ru

¹ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105005, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, д. 53, стр. 1

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

Резюме

Введение. Актуальность нейропротекторной терапии у пациентов, перенесших церебральный инсульт (ЦИ), обусловлена его широкой распространенностью, а также необходимостью максимально возможного восстановления поврежденных структур и функций центральной нервной системы (ЦНС).

Цель. Оценить клиническую эффективность и переносимость никотиноил гамма-аминомасляной кислоты (Пикамилон) в комплексной реабилитации пациентов в позднем восстановительном (ПВП) и резидуальном периодах (РП) ишемического инсульта (ИИ) в амбулаторных условиях.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 110 пациентов в ПВП и РП ИИ (женщин – 67, мужчин – 43), средний возраст $58,0 \pm 9,74$ года. Давность перенесенного инсульта составила в среднем 214 ± 28 дня для ПВП и 428 ± 47 дня для РП. Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартную программу медицинской реабилитации (МР). В основную группу включили по 30 пациентов в ПВП и РП ИИ, которым, наряду со стандартной схемой лечения, проводилась терапия никотиноил гамма-аминомасляной кислотой (Пикамилон). Группы контроля включали 30 пациентов в ПВП и 20 пациентов в РП ИИ, в реабилитационный комплекс которых не включался вышеуказанный препарат.

Результаты. Комплекс реабилитационных мероприятий с включением никотиноил гамма-аминомасляной кислоты позволил значительно улучшить показатели нейродинамических ($p < 0,05$) и регуляторных функций ($p < 0,05$) в основных подгруппах по Монреальской когнитивной шкале, эмоционального статуса ($p > 0,05$ по шкале Бека), общего самочувствия, активности, настроения (шкала САН) и базовой функциональной активности (средний балл индекса Бартел составил $82,6 \pm 3,5$ в основных группах, $p < 0,05$). Клинический эффект прослеживался через месяц терапии и сохранялся через 2 мес.

Выводы. Включение нейропротекторной терапии в процесс МР приводит к нейропсихологической и социальной адаптации пациента, регрессу астенических проявлений, что, вероятно, связано с повышением пластических и регуляторных процессов головного мозга.

Ключевые слова: инсульт, реабилитация, гамма-аминомасляная кислота (Пикамилон), когнитивные функции, эмоциональный статус

Для цитирования: Костенко ЕВ, Кашежев АГ, Петрова ЛВ, Энеева МА. Медикаментозное сопровождение реабилитации пациентов, перенесших инсульт: роль ГАМК-ергических препаратов. *Медицинский совет*. 2023;17(21):8–19. <https://doi.org/10.21518/ms2023-408>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Medical support of rehabilitation of stroke patients: the role of GABA-ergic drugs

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

Alim G. Kashezhev¹, <https://orcid.org/0000-0001-7483-1796>, kashezhevalim@gmail.com

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

Malika A. Eneeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-3747-2111>, eneeva.m@yandex.ru

¹ Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Bldg. 1, Zemlyanoy Val St., Moscow, 105005, Russia

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

Abstract

Introduction. The relevance of neuroprotective therapy in patients with cerebral stroke (CS) is due to its high prevalence, as well as the need for the maximum possible restoration of damaged structures and functions of the central nervous system (CNS).

Aim. To evaluate the clinical efficacy and nicotinoyl gamma-aminobutyric acid tolerance in the complex rehabilitation of patients in the late recovery and chronic periods of ischemic stroke (IS) in outpatient stage.

Materials and methods. 110 patients in the late recovery period (LRP) and the residual period of IS, 57 women and 43 men, average age 58.0 ± 9.74 years, were observed. The duration of the stroke was on average 214 ± 28 days in PVP-patients and 428 ± 47 days for the residual period. All patients included in the study received a standard medical rehabilitation program. Two main groups included 30 patients in LRP and the residual period of IS, who treated with nicotinoyl gammaaminobutyric. Two control groups included 30 patients in LRP and 20 patients in the residual period of IS, who recievedonly the standard medical rehabilitation program.

Results. The complex of rehabilitation with the inclusion of nicotinoyl gamma-aminobutyric acid (picamilon) significantly improved the indicators of neurodynamic ($p < 0.05$) and regulatory functions ($p < 0.05$) in the main subgroups on the MoCA scale, emotional status ($p > 0.05$ on the Beck scale), general well-being, activity, mood (WAM scale) and basic functional activity (the average Bartel index at the end of the study was 82.6 ± 3.5 in the main groups, $p < 0.05$). The clinical effect was observed after a month of the therapy and persisted until the end of the study.

Conclusion. The inclusion of neuroprotective therapy in the complex rehabilitation leads to earlier neuropsychological and social adaptation of the patient, regression of fatigue, which is probably associated with an increase in neuroplastic and regulatory brain processes.

Keywords: stroke, rehabilitation, gamma-aminobutyric acid (picamilon), cognitive functions, emotional status

For citation: Kostenko EV, Kashezhev AG, Petrova LV, Eneeva MA. Medical support of rehabilitation of stroke patients: the role of GABA-ergic drugs. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(21):8–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-408>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные болезни (ЦВБ) – гетерогенная группа заболеваний, вызванных нарушением гемодинамики в системах каротидных и базилярной артерий, вследствие поражения сосудов различного диаметра. В зависимости от этиологии ЦВБ может проявляться как хроническим прогрессирующим неврологическим дефицитом, нейропсихологическими расстройствами, так и остро развивающейся сосудистой катастрофой, в первую очередь церебральным инсультом (ЦИ) [1]. В структуре острых состояний преобладает ишемический инсульт (ИИ), распространенность которого в 4–6 раз превышает геморрагический инсульт. Течение ИИ имеет стадийность, определяющую объем необходимых медицинских вмешательств. Время после инсульта с точки зрения восстановления функций и задач реабилитации делится на 5 периодов: острейший (до 3 сут. от начала заболевания), острый (до 21 дня), ранний (до 6 мес.) и поздний (до 12 месяцев) восстановительный периоды и резидуальный период (свыше 1 года) [2]. Приоритетными задачами фармакотерапии первых двух периодов являются уменьшение объема очага повреждения, в т. ч. и с применением тромболитических препаратов, и снижение рисков развития повторного ИИ.

Раннее начало медицинской реабилитации (МР) способствует максимально возможному восстановлению поврежденных структур и функций ЦНС. Реабилитационная программа включает мультидисциплинарный подход с использованием индивидуальных методик кинезиотерапии, физиотерапии, массажа, электростимуляции, рефлексотерапии, психотерапии и медикаментозную коррекцию постинсультных состояний. Наряду с базисной терапией, направленной на вторичную профилактику инсульта, проводится патогенетическая терапия в зависимости от подтипа ЦИ [3–7]. Важная роль в реабилитационном процессе отводится стратегии нейропротекции, направленной на предотвращение и уменьшение повреждения

нейронов в условиях ишемии, влияющая на клеточные механизмы нейрорегенерации и церебральную реорганизацию, что приводит не только к структурному и метаболическому, но и к функциональному восстановлению [8–15]. Интеграция медикаментозной составляющей в индивидуальный план МР является одним из важнейших аспектов комплексности реабилитационного процесса. Медикаментозная терапия с точки зрения Международной классификации функционирования (МКФ) относится к факторам внешней среды, и задача врача физической и реабилитационной медицины обеспечить, чтобы эти факторы поддерживали реабилитационный процесс [7]. В МКФ фармакотерапия зашифрована в доменах второго уровня – «e110. Продукты или вещества для персонального потребления» и домене третьего уровня – «e1101. Лекарственные вещества». Оценка роли лекарств, как и всех факторов среды, осуществляется в значениях от -4 до +4 баллов, где оценка «-4» свидетельствует о негативном влиянии медикаментозной терапии на функционирование пациента, а оценка «+4» говорит о том, что препараты являются пособиями реабилитационного процесса [16].

Возникающий вследствие ЦВБ, в т. ч. и после ИИ, дисбаланс нейромедиаторных систем вызывает дополнительные нарушения, топически не связанные с перенесенным событием, однако оказывающие негативное влияние на функциональное восстановление пациента. Достаточно распространенными являются астенический синдром и различные аффективные расстройства, сопровождающиеся повышенной тревожностью и нарушениями сна [17]. Предполагается, что основную роль в этом процессе играет дисрегуляция активирующих и ингибирующих процессов в ЦНС, в первую очередь взаимодействия глутамат- и ГАМК-ергических систем с тенденцией к гиперактивации первой [18]. С учетом эксайтотоксичности глутамата, опосредованной повышением уровня внутриклеточного кальция и активацией протеиназ [19, 20], коррекция нарушений баланса этих

систем за счет ГАМК-ергической стимуляции представляется логичной стратегией фармакотерапии ЦББ, в т. ч. ИИ в позднем и резидуальном восстановительных периодах. Имеются данные о непосредственном участии ГАМК-ергической системы в процессах репарации и нейропластичности после перенесенного ИИ [21].

Гамма-аминомасляная кислота

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК, *gamma-aminobutyric acid*, GABA) – основной ингибирующий медиатор ЦНС. Впервые ГАМК была синтезирована в конце XIX в., однако лишь в 1950 г. была обнаружена в ЦНС [22]. В дальнейшем были изучены многие биологические эффекты ГАМК и предпринимались попытки использовать синтетические аналоги вещества для лечения широкого спектра неврологических заболеваний. Структурно ГАМК представляет собой простую аминокислоту, связывающуюся со специфическими рецепторами. Она обнаружена во многих отделах нервной системы: коре, базальных ядрах, таламусе, ретикулярной формации, мозжечке, спинном мозге и в сетчатке глаза. Существует несколько подтипов ГАМК-рецепторов: ионотропные GABA-A, GABA-C и метаботропные GABA-B [23, 24]. Подтип GABA-C ряд авторов предлагает отнести к подтипу GABA-A из-за их структурной схожести, с соответствующим именованием GABA-A- ρ или GABA- ρ . При этом GABA-C-рецепторы значительно более чувствительны к ГАМК, нежели GABA-A [25].

GABA-A-рецепторы опосредуют эффекты многих препаратов, применяемых в неврологии и психиатрии. Помимо ГАМК-связывающего участка, в структуре GABA-A имеется множество аллостерических участков, которые связываются с бензодиазепинами, барбитуратами, этанолом, нейростероидами и многими другими соединениями. Среди них наиболее изучены эффекты бензодиазепинов и барбитуратов. Седативный, анксиолитический, миорелаксирующий и противосудорожный эффекты диазепамов и барбитуратов обусловлены их связыванием с GABA-A-рецепторами и повышением их чувствительности к самой ГАМК [26, 27]. GABA-B-рецепторы селективно связываются с баклофеном и фенибутом, что и обуславливает терапевтический эффект этих препаратов [22]. Регуляция тонуса церебральных сосудов также реализуется через активацию GABA-B-рецепторов [28, 29].

В 2018 г. было предложено выделять 5 групп веществ по механизму действия на GABA-рецепторы: препараты, аналогичные биологической ГАМК (синтетическая ГАМК и рацетамы); препараты, обладающие прямым действием на рецепторы (агонисты и антагонисты ГАМК); препараты с косвенным действием на рецепторы ГАМК (вальпроаты, глицин); препараты с комбинированным действием (Пикамилон, габапентин); естественный антагонист ГАМК – глутаминовая кислота [30].

Синтетические аналоги ГАМК

Первым синтетическим аналогом ГАМК, применяемым в медицине, стал аминалон (гаммалон). Аминалон применяется в качестве ноотропного препарата с 70-х годов, однако он плохо проникает через гематоэнцефалический

барьер (ГЭБ) из-за своей полярной структуры. В дальнейшем были синтезированы липофильные соединения с достаточно варьируемыми эффектами, которые обусловлены подтипом активируемого GABA-рецептора и дополнительными свойствами синтезированного вещества. К ним относятся аминифенилмасляная кислота, натрия оксипутират, баклофен. Аминифенилмасляная кислота (фенибут), являющаяся производной ГАМК, обладает выраженным анксиолитическим эффектом из-за своего прямого действия как на GABA-A-, так и на GABA-B-рецепторы, однако вследствие сродства к рецепторам фенилэтиламина может вызвать синдром отмены, зависимость и серьезные нежелательные явления, связанные с токсичностью [31, 32]. В то же время структурно схожий с фенибутом баклофен из-за селективного связывания с GABA-B-рецептором обладает выраженным миорелаксирующим действием, но не оказывает явного анксиолитического действия [29]. Габапентин, еще один препарат, схожий по строению с ГАМК, обладает противосудорожным и анксиолитическим эффектами, которые не связаны с ГАМК-ергической стимуляцией [29]. Класс препаратов производных пирацетама, т. н. рацетамы, хотя и являются циклическими производными ГАМК, терапевтические эффекты также реализуют не через GABA-рецепторы [23].

Недавно опубликованный систематический обзор исследований, посвященных изучению эффектов ГАМК и ее синтетических аналогов, показал некоторую их эффективность в контроле стресса и коррекции нарушений сна у людей, но из-за небольшого объема выборки и неоднородности используемых методов достоверность полученных результатов требует уточнения [23]. Исследования *in vitro* показали защитные свойства аналогов ГАМК в отношении глутаматной эксайтотоксичности [25].

Никотиноил гамма-аминомасляная кислота (Пикамилон) и ее особенности

Никотиноил гамма-аминомасляная кислота (Пикамилон) была синтезирована в 1970 г. во Всесоюзном научно-исследовательском институте витаминов и начала применяться в клинической практике с 1986 г. Структурной точки зрения представляет собой соединение ГАМК и никотиновой кислоты, включение которой позволило повысить эффективность проникновения препарата через ГЭБ [29]. Системные эндотелиопротективные эффекты никотиноил гамма-аминомасляной кислоты также связаны с включением в структуру молекулы ГАМК никотиновой кислоты, оказывающей прямое миорелаксирующее действие на стенку сосудов и улучшающей фармакокинетические свойства ГАМК [23, 24]. В исследованиях на крысах была показана роль хлорных каналов GABA-A-рецепторов в реализации вазоактивных эффектов Пикамилаона [25].

В составе комплексной терапии Пикамилон может усиливать эффекты других препаратов, в частности гинкго билоба. Так, комбинация этих препаратов показала более высокую эффективность в коррекции когнитивных нарушений (КН) у пациентов с ЦББ по сравнению с монотерапией гинкго [28]. Важной особенностью Пикамилаона является быстрота наступления терапевтического эффекта [29].

Вышесказанное определяет интерес изучения влияния никотиноил гамма-аминомасляной кислоты на восстановительный процесс у пациентов с ЦВБ, перенесших ИИ, при включении ее в комплексные программы МР.

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности и переносимости никотиноил гамма-аминомасляной кислоты (Пикамилон) в комплексной реабилитации пациентов в позднем восстановительном и резидуальном периодах ишемического инсульта в амбулаторных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование, одобренное ЛЭК Московского научно-практического центра медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины (МНПЦ МРВСМ, протокол №3 от 15.02.2023), было проведено на базе филиала №7 МНПЦ МРВСМ. Отбор потенциальных участников исследования проводился из числа пациентов, направленных на МР медицинскими организациями Москвы. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

В исследование было включено 110 пациентов с ЦВБ в позднем восстановительном (ПВП) и резидуальном периодах (РП) ишемического инсульта, из них мужчин – 43 (39,1%), женщин – 67 (60,9%) в возрасте от 29 до 73 лет (средний возраст – 58,0 ± 9,74 года).

С помощью КТ или МРТ головного мозга у 45 (40,9%) обследованных больных зафиксированы признаки перенесенного ИИ в бассейне правой средней мозговой артерии; у 53 человек (48,2%) – в бассейне левой средней мозговой артерии; у 12 пациентов (10,9%) выявлены очаги в мозжечке и стволе мозга.

При неврологическом осмотре у большинства больных выявлялись координаторные (n = 52; 47,3%), чувствительные (n = 84; 76,4%) и двигательные (n = 89; 80,9%) нарушения в виде умеренного правостороннего гемипареза – у 45 (40,9%) пациентов, левостороннего гемипареза – в 44 (40,0%) случаях. Речевые расстройства в виде элементов моторной афазии встречались у 21 пациента, сенсорной – у 9 больных; смешанной афазии – у 2 человек. Когнитивные изменения были отмечены у 63 (69,3%) больных со средним баллом по шкале MoCA 22,5 ± 1,15.

Среди сопутствующих заболеваний артериальная гипертензия наблюдалась у 107 (97,3%) пациентов, ишемическая болезнь сердца – у 65 (59,0%), стенокардия напряжения – у 57 (51,8%), мерцательная аритмия – у 36 (32,7%) пациентов; хроническая сердечная недостаточность (по классификации NYHA, 1995) I и II стадии установлена у 37 (33,6%) и 22 (20,0%) пациентов соответственно; сахарным диабетом II типа страдали 23 (20,9%) пациента. К началу исследования сопутствующие заболевания у всех участников исследования были в стадии ремиссии или компенсации.

Пациенты, включенные в исследование, составили две группы: 60 больных (1-я группа) в ПВП и 50 – в РП

● **Таблица 1.** Демографическая и клиничко-неврологическая характеристика пациентов, включенных в исследование

● **Table 1.** Demographic and clinical neurological characteristics of patients enrolled in the study

Характеристики	Группы пациентов		p
	Поздний восстановительный период	Резидуальный период	
Всего больных (n)	60	50	
Возраст (M ± m; лет)	54,6 ± 5,8	61,3 ± 2,47	p>0,05
Пол (n/%)			
• мужчины	22 (36,7%)	21 (42%)	p>0,05
• женщины	38 (63,3%)	29 (58%)	p>0,05
Локализация инсульта (n/%)			
• Правополушарный	24 (40%)	21 (42%)	p>0,05
• Левополушарный	28 (46,7%)	25 (50%)	p>0,05
• ВББ	8 (13,3%)	4 (8%)	p>0,05
Давность инсульта (M ± m; дней)	214 ± 28	428 ± 47	-
Гемипарез (n/%)			
• Правосторонний	24 (40,0%)	21 (42,0%)	p>0,05
• Левосторонний	23 (38,3%)	21 (42,0%)	p>0,05
• Нет	13 (21,7%)	8 (16,0%)	p>0,05
Расстройства чувствительности (n/%)			
• Правосторонняя гемигипестезия	27 (45,0%)	23 (46,0%)	p>0,05
• Левосторонняя гемигипестезия	23 (38,3%)	21 (42,0%)	p>0,05
• Нет	10 (16,6%)	6 (12,0%)	p>0,05
Нарушения координации (n/%)			
• Есть	29 (48,3%)	23 (46,0%)	p>0,05
• Нет	31 (51,6%)	27 (54,0%)	p>0,05
Расстройства интеллекта (n/%)			
• Есть	33 (55,0%)	30 (60,0%)	p>0,05
• Нет	27 (45,0%)	20 (30,0%)	p>0,05
Афазия (n/%)			
• Сенсорная	5 (8,3%)	4 (8%)	p>0,05
• Моторная	10 (16,6%)	11 (22%)	p>0,05
• Сенсомоторная	1 (1,7%)	1 (2%)	p>0,05
MoCA (M ± m; баллы)	22,9 ± 1,15	22,4 ± 1,17	p>0,05
Шкала Бека (M ± m; баллы)	13,5 ± 7,27	13,28 ± 5,96	p>0,05
Шкала Бартел (M ± m; баллы)	68,2 ± 1,9	66,7 ± 1,5	p>0,05

Примечание: отличия между группами достоверны при p < 0,05.

(2-я группа) ИИ. Пациенты обеих групп исследования были сопоставимы по клиническим характеристикам. Клиническая характеристика пациентов представлена в *табл. 1*.

В исследование не включались пациенты с глубокой степенью двигательного дефицита; с тотальной афазией; с выраженными когнитивными нарушениями; с эпилепсией; с тяжелыми, декомпенсированными или нестабильными соматическими заболеваниями; беременные и лактирующие женщины.

Всем пациентам, помимо общеклинического обследования, проводилась оценка неврологического статуса и нейропсихологического профиля с использованием следующих шкал и тестов:

1. **Исследование двигательных функций** по шкале оценки мышечной силы Британского комитета медицинских исследований (Medical Research Council Scale, MRC)¹.
2. **Исследование когнитивных функций** по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [33].
3. **Оценка базовой функциональной независимости пациента** проводилась с помощью индекса Бартел [34].
4. **Исследование аффективных функций:**

■ *Тяжесть депрессии исследовалась по шкале депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) [35]. Степень тяжести депрессивных расстройств определялась следующим образом: количество баллов до 9 – отсутствие депрессивных симптомов, 10–15 – легкая депрессия (субдепрессия), 16–19 – умеренная депрессия, 20–29 – выраженная депрессия (средней тяжести), 30–63 – тяжелая депрессия.*

■ *Методика оперативной оценки самочувствия, активности и настроения (САН) в модифицированном варианте В.А. Доскина [36].*

Для оценки эффективности лечения также использовали:

■ Глобальную оценку исследователем эффективности и переносимости терапии по 5-балльной шкале от 1 до 5 баллов, где 5 баллов – очень хорошая эффективность/переносимость, 4 балла – хорошая эффективность/переносимость, 3 балла – удовлетворительная эффективность/переносимость, 2 балла – плохая эффективность/переносимость, 1 балл – очень плохая эффективность/переносимость.

Для оценки стратегий совладающего поведения пациентов в когнитивной, эмоциональной и поведенческой сферах использовали тест на копинг-стратегии Лазаруса [37].

Методом таблицы случайных чисел пациенты групп исследования были рандомизированы на 2 подгруппы, сопоставимые по полу, возрасту, клиническим проявлениям. Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартную программу МР (лечебная гимнастика, магнитотерапия, массаж), а также базовую терапию основного и сопутствующих заболеваний, согласно действующим стандартам и клиническим рекомендациям, которая включала гипотензивную терапию, антиагреганты, пероральные сахароснижающие препараты).

1-я группа пациентов в ПВП ИИ:

■ в подгруппу контроля (КГ1) включили 30 пациентов с ИИ, получающих только стандартную программу МР в течение 30 дней.

■ основную подгруппу (ОГ1) составили 30 пациентов с ИИ, которые, наряду со стандартной программой МР, получали никотиноил гамма-аминомасляную кислоту (Пикамилон) в дозе 200 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней, затем внутримышечно по 200 мг/сут в течение 20 дней.

2-я группа пациентов в резидуальный период ИИ:

■ подгруппу контроля (КГ2) составили 20 пациентов с ИИ, получающих только стандартную программу МР в течение 30 дней.

■ основную подгруппу (ОГ2) составили 30 пациентов с ИИ, которые, наряду со стандартной программой МР, получали

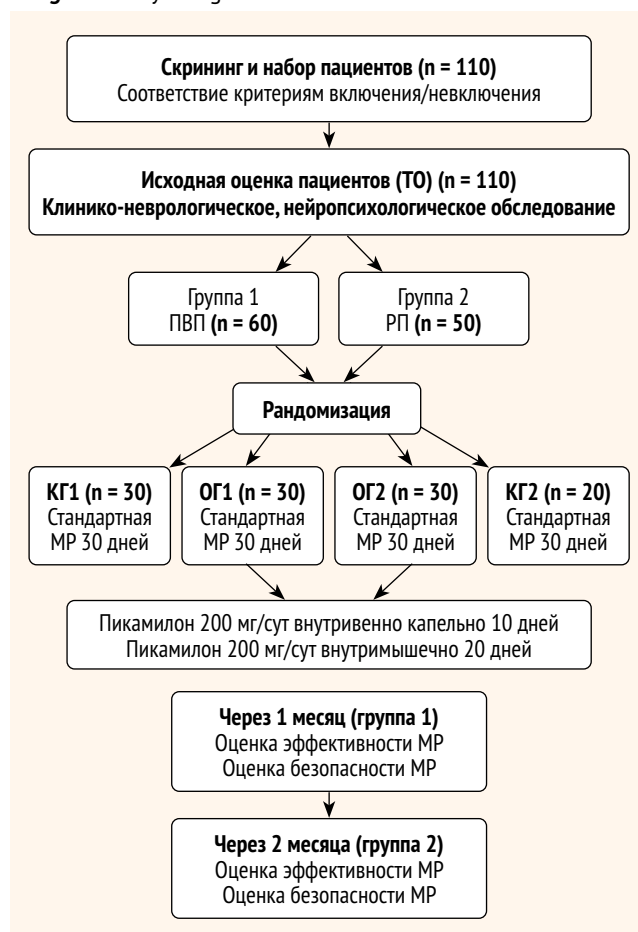
никотиноил гамма-аминомасляную кислоту (Пикамилон) в дозе 200 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней, затем внутримышечно по 200 мг/сут в течение 20 дней.

Неврологический статус, состояние психических функций, функциональную независимость оценивали исходно, до начала терапии (Т0), через 1 мес. терапии (Т1) и через 2 мес. (Т2) от начала лечебного курса. Переносимость и эффективность терапии оценивалась в основных подгруппах на визитах Т1 и Т2. Программа исследования представлена на рисунке.

Результаты исследований заносились в индивидуальную регистрационную карту пациента и в дальнейшем статистически обрабатывались на персональном компьютере с использованием стандартизованных функций программы Excel, Epi и Statistica 6.0. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью параметрических и непараметрических методов, проводился расчет средних арифметических величин (М) и их ошибок (m). Достоверность различий определяли с помощью t-теста Стьюдента и методов непараметрической статистики (критерий χ^2). Для выявления взаимосвязи двух признаков применялся непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

● **Рисунок.** Программа исследования

● **Figure.** Study design



Примечание: МР – медицинская реабилитация; Т – точки оценки эффективности; РВП – ранний восстановительный период ишемического инсульта; РП – резидуальный период ишемического инсульта; КГ – контрольная подгруппа; ОГ – основная подгруппа.

¹ MRCs: Medical Research Council Scale. Available at: <https://mrc.ukri.org/research/facilities-and-resources-for-researchers/mrc-scales>.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно у 47 больных 1-й группы и 42 пациентов 2-й группы выявлялся центральный парез средней степени тяжести по шкале MRC. Под влиянием МР отмечалось уменьшение степени парезов в конечностях, о чем свидетельствовало увеличение мышечной силы уже через 1 мес. (Т1) комплексной терапии у пациентов 1-й группы (ПВП) как в основной, так и контрольной подгруппе, статистически значимое ($p < 0,05$) для верхней конечности (прирост значений по шкале MRC составил 1,1 и 0,8 баллов соответственно). У пациентов в РП ИИ в обеих подгруппах наблюдалось нарастание мышечной силы как в верхних, так и в нижних конечностях, не достигавшее достоверных различий с исходными значениями, прирост значений по шкале MRC составил для верхней конечности 0,4 и 0,27 баллов соответственно, $p > 0,05$ (табл. 2).

При обследовании через 2 мес. (Т2) после начала МР пациенты 1-й группы (ПВП) продемонстрировали дальнейший прирост мышечной силы верхней конечности как в основной подгруппе (1,25 баллов), так и в контрольной (0,9 баллов), для нижней конечности – 1,5 и 1,2 балла соответственно. У пациентов в РП ИИ прирост мышечной силы достигал статистической значимости ($p < 0,05$) только через 2 мес. наблюдения и у пациентов ОГ составил 1,1 и 1,2 балла. Следует отметить, что у пациентов контрольных подгрупп (1 и 2) отмечен более медленный темп увеличения показателей мышечной силы, не достигавший статистической значимости у пациентов в РП ИИ по сравнению с исходными значениями (табл. 2).

Исследование когнитивных функций

При исходной оценке когнитивных функций средний балл по шкале MoCA составил $22,9 \pm 1,15$ для пациентов 1-й группы (ПВП) и $22,4 \pm 1,17$ – для пациентов 2-й группы (РП). При проведении нейропсихологического исследования пациентам трудно было сосредоточиться на выполнении тестов, они быстро истощались при выполнении более сложного задания. Нарушения затрагивали регуляторное звено, что проявлялось импульсивностью в принятии решения, ухудшением произвольного внимания, инертностью восприятия, безынициативностью, снижением речевой активности, замедленностью выполнения нейродинамических тестов. Память страдала умеренно, ее нарушения носили модально-неспецифический характер по данным MoCA.

Под влиянием МР отмечалась достоверная положительная динамика показателей нейродинамических ($p < 0,05$) и регуляторных функций ($p < 0,05$) в *основных подгруппах* пациентов, получавших Пикамилон. Позитивная динамика улучшения когнитивных функций у данных больных сохранялась на протяжении всего периода наблюдения, оставаясь статистически значимой к концу периода наблюдения в основных подгруппах по сравнению с исходными значениями, в контрольных подгруппах пациентов обеих групп динамика суммарного числа баллов по MoCA не достигала значимых отличий с исходными данными. Межгрупповых различий в приросте суммарного балла MoCA в группе ОГ1 и ОГ2 на протяжении всего исследования не определялось ($p > 0,05$). Отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) межгрупповые различия между ОГ2 и КГ2 у пациентов в РП ИИ.

На фоне стандартной МР в КГ1 наблюдалась положительная динамика ($p > 0,05$) через 1 мес. терапии (Т1) с последующей стабилизацией показателей (табл. 3).

Оценка аффективного статуса

При обследовании по шкале Бека выявлено, что у 88 (80%) больных имелись депрессивные расстройства в виде симптомов тоски, тревоги, апатии и психической утомляемости. По уровню депрессии пациенты распределялись следующим образом: отсутствие клинически значимой депрессии – 20% (меньше 9 баллов по шкале Бека), легкая депрессия – 50% (от 10 до 15 баллов по шкале Бека), умеренная депрессия – 30% (16–19 баллов по шкале Бека). Средний балл по шкале Бека составил $13,5 \pm 7,27$ (1-я группа) и $13,28 \pm 5,96$ (2-я группа) баллов, что соответствует депрессии легкой степени выраженности.

Под влиянием проводимой МР отмечалось уменьшение проявлений депрессии по данным шкалы Бека во всех подгруппах. Позитивная динамика прослеживалась как в отношении когнитивной (аутопсихический уровень нарушений), так и соматической (соматопсихический уровень нарушений) составляющих депрессии вне зависимости от степени тяжести симптоматики. Объем нарушений внимательности и инициативности уменьшался по всем оцениваемым пунктам опросника: пространственное восприятие, бодрость, внимательность, ориентация, память, речь, общительность, настроение, инициативность, адекватное поведение, аффективный резонанс, готовность к сотрудничеству. В *основных подгруппах*

● **Таблица 2.** Динамика показателей мышечной силы по шкале оценки мышечной силы ($M \pm m$; баллы)

● **Table 2.** Changes in muscle strength scores according to the muscle strength grading scale ($M \pm m$; scores)

Подгруппы пациентов	Верхняя конечность, общий балл MRC			Нижняя конечность, общий балл MRC		
	Точки оценки эффективности			Точки оценки эффективности		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
КГ1 (n = 30)	$3,2 \pm 0,19$	$4,0 \pm 0,2^*$	$4,11 \pm 0,24^*$	$2,9 \pm 0,16$	$3,51 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,23^*$
ОГ1 (n = 30)	$3,1 \pm 0,18$	$4,2 \pm 0,24^*$	$4,35 \pm 0,23^*$	$3,0 \pm 0,15$	$3,46 \pm 0,21$	$4,5 \pm 0,25^*$
КГ2 (n = 20)	$3,13 \pm 0,21$	$3,4 \pm 0,17$	$3,7 \pm 0,18$	$2,95 \pm 0,16$	$3,51 \pm 0,2$	$3,52 \pm 0,23$
ОГ2 (n = 30)	$3,1 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2$	$4,21 \pm 0,2^*$	$3,3 \pm 0,11$	$3,66 \pm 0,2$	$4,35 \pm 0,26^*$

Примечание: достоверность различий p – исходно и после лечения; * $p < 0,05$; Т – точки оценки эффективности; КГ – контрольная подгруппа; ОГ – основная подгруппа.

● **Таблица 3.** Динамика когнитивных функций по данным шкалы MoCA ($M \pm m$; баллы)

● **Table 3.** Changes in cognitive functions according to the MoCA scale ($M \pm m$; scores)

Подгруппы пациен- тов	Точки оценки эффективности				
	T0	T1	p (T0-T1)	T2	p (T1-T2)
КГ1 (n = 30)	22,9 ± 1,13	26,4 ± 1,31	t = 2,02 p < 0,05	26,2 ± 1,37	t = 1,97 p > 0,05
ОГ1 (n = 30)	22,8 ± 1,17	26,7 ± 1,32*	t = 2,21 p < 0,05	26,98 ± 1,3*	t = 2,39 p < 0,05
КГ2 (n = 20)	22,4 ± 1,17	22,0 ± 1,1	t = 0,25 p > 0,05	21,6 ± 1,07	t = 0,5 p > 0,05
ОГ2 (n = 30)	21,9 ± 1,15	25,6 ± 1,36*	t = 2,08 p < 0,05	25,8 ± 1,34*	t = 2,21 p < 0,05

Примечание: достоверность различий p – исходно и после лечения; * p < 0,05; Т – точки оценки эффективности; КГ – контрольная подгруппа; ОГ – основная подгруппа.

● **Таблица 4.** Динамика общего балла шкалы депрессии Бека ($M \pm m$; баллы)

● **Table 4.** Changes in the total score according to the Beck's Depression Inventory ($M \pm m$; scores)

Подгруппы пациентов	Точки оценки эффективности				
	T0	T1	p (T0-T1)	T2	p (T1-T2)
КГ1 (n = 30)	13,7 ± 6,9	10,35 ± 6,1	t = 0,65 p > 0,05	11,3 ± 6,1	t = 0,25 p > 0,05
ОГ1 (n = 30)	12,8 ± 5,74	10,71 ± 7,55	t = 0,22 p > 0,05	10,9 ± 6,8	t = 0,21 p > 0,05
КГ2 (n = 20)	13,6 ± 5,9	11,0 ± 5,1	t = 0,33 p > 0,05	11,4 ± 5,8	t = 0,28 p > 0,05
ОГ2 (n = 30)	13,1 ± 6,1	10,6 ± 5,6	t = 0,30 p > 0,05	10,8 ± 6,4	t = 0,28 p > 0,05

Примечание: достоверность различий p – исходно и после лечения; * p < 0,05; Т – точки оценки эффективности; КГ – контрольная подгруппа; ОГ – основная подгруппа.

симптомы тоски, тревоги и «соматизации» уменьшились в среднем на 29,1% ($p > 0,05$); в группах контроля 1 и 2 – на 24,4% и на 17,5% соответственно ($p > 0,05$), межгрупповые различия основных и контрольных подгрупп были статистически значимы у пациентов обеих групп исследования ($p < 0,05$).

К моменту окончания терапии у пациентов отмечалось улучшение общего самочувствия, что сопровождалось уменьшением лабильности настроения, внутреннего напряжения, тревожности, проявлений психомоторного беспокойства, а также частичной редукцией соматовегетативной симптоматики (улучшался процесс засыпания, уменьшилась выраженность головной боли, головокружения, астении). Пациенты становились активнее, реже высказывали идеи малоценности, что проявлялось в улучшении контакта не только с врачом, но и с другими лицами из их семейного или профессионального окружения.

При проведении корреляционного анализа установлено, что симптомы депрессии по шкале Бека были выражены в большей степени у пациентов пожилого возраста ($r = -0,45$, $p < 0,05$) и находились в обратной корреляционной зависимости с повседневной активностью больных по индексу Бартел ($r = -0,44$, $p < 0,05$).

Использование методики САН позволило констатировать уменьшение выраженности эмоциональных расстройств у пациентов всех подгрупп (табл. 5). Исходно большинство пациентов отмечали снижение настроения, а также астенические проявления: общую слабость, быструю утомляемость, нарушение концентрации внимания. Количество пациентов до начала лечения с астеническим

симптомокомплексом было сопоставимо в подгруппах исследования и составило 74,7% пациентов в ОГ1 и 75,8% пациентов в ОГ2, в КГ1 и КГ2 число таковых было 75,2% и 74,9% соответственно. Через 1 мес. МР число пациентов с симптомами астении в ОГ1 уменьшилось до 40,1% и в ОГ2 – до 39,4%, тогда как в КГ1 и КГ2 – до 62,3% и 65,6% соответственно, различия между основной и контрольной подгруппами обеих групп были достоверны ($p < 0,05$). Таким образом, показатели шкалы САН были статистически значимы только в основных подгруппах пациентов (ОГ1 и ОГ2, $p < 0,05$), что может свидетельствовать о психостимулирующем действии препарата Пикамилон. Также пациенты отметили уменьшение выраженности соматовегетативных проявлений – головной боли, головокружения, улучшение процесса засыпания (табл. 5).

На фоне комплексной МР во всех подгруппах достоверно повысилась повседневная активность больных, оцененная по индексу Бартел ($p < 0,05$). Уже через 1 мес. терапии эти показатели достигли степени статистической значимости у пациентов в ПВП и у больных основной подгруппы в РП. Средний балл к моменту окончания исследования составил $82,6 \pm 3,5$. Межгрупповые различия ($p < 0,05$) через месяц терапии продемонстрировали пациенты обеих групп исследования между ОГ и КГ подгруппами в отношении улучшения повседневного функционирования. Увеличение среднего суммарного балла индекса Бартел в ОГ1 составило 22,2 балла, в КГ1 – 11,4 балла ($p < 0,05$), в ОГ2 – 15,0 балла и в КГ2 – 3,8 балла ($p < 0,05$) (табл. 6).

В результате корреляционного анализа выявлена отрицательная корреляционная связь с индексом

● **Таблица 5.** Динамика нарушений по шкале САН ($M \pm m$; баллы)

● **Table 5.** Changes in mental deteriorations according to the WAM (wellbeing, activity, mood) scale ($M \pm m$; scores)

Подгруппы пациентов	Точки оценки эффективности				
	T0	T1	p (T0-T1)	T2	p (T1-T2)
КГ1 (n = 30)					
Самочувствие (баллы)	1,15 ± 0,54	2,66 ± 0,66*	0,039	1,8 ± 0,5	0,076
Активность (баллы)	1,2 ± 0,25	1,92 ± 0,58	0,07	1,75 ± 0,36	0,08
Настроение (баллы)	1,12 ± 0,36	2,4 ± 0,54	0,054	1,82 ± 0,28	0,066
ОГ1 (n = 30)					
Самочувствие (баллы)	1,1 ± 0,50	2,86 ± 0,58*	0,027	2,84 ± 0,45	0,019
Активность (баллы)	1,18 ± 0,34	2,78 ± 0,62*	0,029	2,88 ± 0,45	0,008
Настроение (баллы)	1,1 ± 0,36	2,62 ± 0,60*	0,036	2,84 ± 0,43	0,005
КГ2 (n = 20)					
Самочувствие (баллы)	1,18 ± 0,26	2,0 ± 0,58	0,08	1,81 ± 0,5	0,075
Активность (баллы)	1,12 ± 0,33	1,9 ± 0,62	0,07	1,7 ± 0,4	0,07
Настроение (баллы)	1,06 ± 0,34	1,7 ± 0,51	0,082	1,68 ± 0,45	0,09
ОГ2 (n = 30)					
Самочувствие (баллы)	1,26 ± 0,28	2,6 ± 0,66*	0,029	2,89 ± 0,54	0,006
Активность (баллы)	1,2 ± 0,38	2,62 ± 0,54*	0,014	2,7 ± 0,5	0,008
Настроение (баллы)	1,06 ± 0,36	2,84 ± 0,6*	0,016	2,82 ± 0,56	0,017

Примечание: достоверность различий p – исходно и после лечения; * p < 0,05; Т – точки оценки эффективности; КГ – контрольная подгруппа; ОГ – основная подгруппа.

● **Таблица 6.** Динамика показателей повседневной активности по индексу Бартел ($M \pm m$; баллы)

● **Table 6.** Changes in activities of daily living scores according to Barthel Index ($M \pm m$; scores)

Подгруппы	T0	T1	p (T0-T1)	T2	p (T1-T2)
КГ1 (n = 30)	58,8 ± 2,9	70,2 ± 3,5*	t = 2,5 p < 0,05	84,1 ± 4,1*	t = 5,04 p < 0,05
ОГ1 (n = 30)	58,2 ± 2,8	80,4 ± 4,0*	t = 4,55 p < 0,05	85,9 ± 4,8*	t = 5,58 p < 0,05
КГ2 (n = 20)	58,9 ± 2,9	62,7 ± 3,1	t = 0,9 p > 0,05	79,5 ± 4,2*	t = 4,04 p < 0,05
ОГ2 (n = 30)	60,5 ± 3,3	75,5 ± 3,2*	t = 3,26 p < 0,05	84,3 ± 5,5*	t = 3,71 p < 0,05

Примечание: достоверность различий p – исходно и после лечения; * p < 0,05; Т – точки оценки эффективности; КГ – контрольная подгруппа; ОГ – основная подгруппа.

Бартел ($r = -0,25$; $p < 0,05$), степенью депрессии по шкале Бека ($r = -0,28$; $p < 0,05$), а также уровнем астенизации пациента по шкале САН ($r = -0,21$; $p < 0,05$).

Таким образом, показано достоверное влияние включения никотиноил гамма-аминомасляной кислоты в комплексную программу МР на КН, показатели vigильности, астенический синдром, депрессию и в меньшей степени – на регресс очаговой неврологической симптоматики у пациентов с ЦВБ, перенесших ИИ.

Оценка эффективности терапии

К моменту завершения исследования терапевтический эффект разной степени выраженности при 5-балльной оценке наблюдали у 100% пациентов, включенных в исследование, в т.ч. очень хороший – у 12 (10,9%) пациентов, хороший – у 51 (46,3%) больного и удовлетворительный – у 47 (42,8%).

При анализе по группам клиническая эффективность статистически значимо была выше у пациентов ОГ1 и ОГ2 подгрупп, в комплексную реабилитацию которых была включена никотиноил гамма-аминомасляная кислота ($p < 0,05$). Сравнительная характеристика эффективности комплексной МР пациентов в подгруппах представлена в *табл. 7*.

Анализ копинг-теста Лазаруса выявил, что совладающее поведение исследуемых пациентов имело следующие особенности: в эмоциональной сфере – наличие чувства безнадежности, подавление переживаний, обвинение себя и окружающих; в когнитивной сфере – появление неадаптивных вариантов поведения, предполагающих отказ от преодоления трудностей, связанных с заболеванием, из-за неверия в свои силы, растерянности перед жизнью и катастрофического восприятия болезни; в поведенческой сфере – наличие неадаптивных форм копинга, связанных с отказом от решения проблем, избеганием

● **Таблица 7.** Сравнительная характеристика эффективности комплексной медицинской реабилитации с применением никотиноил гамма-аминомасляной кислоты (в %)

● **Table 7.** Comparative analysis of the effectiveness of complex medical rehabilitation when using nicotinoyl gamma-aminobutyric acid (in%)

Подгруппы	Эффективность, %					p
	Очень плохая	Плохая	Удовлетворительная	Хорошая	Очень хорошая	
КГ1 (n = 30)	0	0	56,6%	36,7%	6,7%	$\chi^2 = 12,353$ $p < 0,01$
ОГ1 (n = 30)	0	0	33,3%	50%	16,7%	
КГ2 (n = 20)	0	0	50%	45%	5%	$\chi^2 = 7,769$ $p < 0,05$
ОГ2 (n = 30)	0	0	33,4%	53,3%	13,3%	

Примечание: Достоверность различия – $p < 0,05$; КГ – контрольная подгруппа; ОГ – основная подгруппа.

мыслей о неприятностях и самоизоляции от контактов с окружением. Больные обеих групп склонны прилагать все усилия для поиска информационной, действенной, эмоциональной поддержки у социального окружения, что свидетельствует о меньшем использовании ими личностных ресурсов. Выявлено снижение конфронтативного копинга, дистанцирования, самоконтроля, планирования решения проблем и принятия ответственности.

Установлен ряд статистически значимых корреляций копинг-стратегий, применяемых пациентами с ЦВБ, перенесшими ИИ, с клиническими и психологическими переменными, а также с возрастом больных.

Так, частота использования «конфронтативного копинга» отрицательно коррелировала с показателем шкалы МоСА ($r = -0,25$; $p < 0,05$) и индексом Бартел ($r = -0,21$; $p < 0,05$). Аналогичные корреляции отмечены в отношении копинга «принятие ответственности на себя»: отрицательная связь с показателем шкалы МоСА ($r = -0,25$; $p < 0,05$) и индексом Бартел ($r = -0,25$; $p < 0,05$). «Положительная переоценка» коррелировала с длительностью заболевания ($r = 0,31$; $p < 0,05$), т. е. чаще встречалась у пациентов в ПВП (2-я группа). Копинг-стратегия «бегство – избегание» характерна для более молодых пациентов ($r = -0,27$; $p < 0,05$), с меньшей длительностью заболевания ($r = -0,25$; $p < 0,05$). Установлена положительная корреляция с личностной тревожностью ($r = 0,28$; $p < 0,05$). Степень выраженности копинг-стиля «дистанцирование» отрицательно коррелирует с индексом Бартел ($r = -0,24$; $p < 0,05$).

Результаты корреляционного анализа подтверждают факт, что «планирование решения проблемы» является одним из наиболее эффективных способов преодоления трудностей. Установлены отрицательные связи с уровнем депрессии по шкале Бека ($r = -0,26$; $p < 0,05$), астенией по шкале САН ($r = -0,28$; $p < 0,05$).

Копинг-стратегия «поиск социальной поддержки» сочетается с низким показателем физической составляющей качества жизни. По мере увеличения балла по этому копинг-стилю растут степень выраженности пареза ($r = -0,27$; $p < 0,05$), ограничение повседневной деятельности – индекс Бартел ($r = -0,24$; $p < 0,05$). Кроме того, имеется положительная связь с длительностью заболевания ($r = 0,25$; $p < 0,05$) и отрицательная – с возрастом ($r = -0,25$; $p < 0,05$).

По завершении исследования во всех подгруппах прослеживалось повышение показателей стратегий

«самоконтроль», «бегство – избегание», «положительная переоценка», которые достигали степени статистической значимости у пациентов ОГ1- и ОГ2-подгрупп ($p < 0,05$). Это говорит об изменении отношения пациентов к болезни и восстановительному лечению, повышении самооценки, формировании мотиваций к реабилитационной и жизненной перспективе.

Нежелательные явления и переносимость никотиноил гамма-аминомасляной кислоты

Серьезных нежелательных явлений и ухудшения общесоматического состояния, психического статуса в процессе исследования не зарегистрировано. У одного больного ОГ2 в начале курса терапии появились жалобы на усиление тревожности, беспокойство, которые самостоятельно купировались в течение первой недели. В целом переносимость препарата как очень хорошую и хорошую представили 95% пациентов (табл. 8).

Совокупная оценка регресса клинической симптоматики с учетом неврологического дефицита, выраженности пареза, а также динамики аффективных функций позволила с высокой степенью достоверности выявить преимущества применения реабилитационного комплекса, включающего никотиноил гамма-аминомасляную кислоту (Пикамилон) в основных подгруппах по сравнению с контрольными подгруппами как в ПВП, так и в резидуальный период ИИ. В настоящем исследовании применялся курс терапии в виде инъекционных лекарственных форм: пациенты получали Пикамилон в дозе 200 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней, затем внутримышечно

● **Таблица 8.** Сравнительная характеристика переносимости никотиноил гамма-аминомасляной кислоты (%)

● **Table 8.** Comparative analysis of the tolerability of nicotinoyl gamma-aminobutyric acid (%)

Переносимость	ОГ1 (n = 30)	ОГ2 (n = 30)	p
Очень плохая (1 балл)	0 (0%)	0 (0%)	$\chi^2 = 0,366$ $p > 0,05$
Плохая (2 балла)	0 (0%)	0 (0%)	
Удовлетворительная (3 балла)	2 (6,7%)	1 (17,5%)	
Хорошая (4 балла)	15 (50%)	16 (75%)	
Очень хорошая (5 баллов)	13 (43,3%)	13 (75,5%)	

по 200 мг/сут в течение 20 дней. Альтернативой данному курсу может быть следующая схема терапии: старт лечения с инъекционного введения (внутривенно или внутримышечно) 200 мг/сут, затем переход на пероральный прием в таблетках по 50 мг 3 р/сут или раствор для приема внутрь 12,5 мл 3 р/сут (например, при затруднении глотания) 1–2 мес. Следует отметить, что в постинсультном периоде целесообразно назначение ступенчатой терапии и старт с инъекционных форм для более быстрого достижения клинического эффекта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Более чем тридцатилетний опыт исследования никотиноил гамма-аминомасляной кислоты (Пикамилон) показал у него наличие важных для практической неврологии нейропротективного, нейрометаболического, сосудорасширяющего и нейротрофического свойств. Препарат стимулирует функции переднего мозга: усиливает избирательное внимание в момент восприятия информации, улучшает консолидацию памяти, повышает способность к обучению. Препарат увеличивает адаптационные возможности мозга, повышая его устойчивость к стрессорным повреждениям, гипобарической и сосудистой гипоксии, способствует уменьшению тяжести последствий экспериментального ИИ у животных. Клинические испытания показали высокую эффективность препарата при лечении интеллектуально-мнестических расстройств и астенических состояний различного генеза [28].

Рядом исследований отмечено выраженное положительное влияние никотиноил гамма-аминомасляной кислоты на комплекс клинических проявлений (когнитивных, эмоционально-аффективных, вегетативных, улучшение памяти, концентрации внимания, гибкости мышления и умственной работоспособности, общего самочувствия) у больных с различными формами энцефалопатий. При этом показан хороший профиль переносимости препарата [29, 30].

На фоне большого количества публикаций, посвященных острому периоду ИИ, проблема реабилитации больных в поздний восстановительный и резидуальный периоды ИИ до конца не решена, что и обусловило актуальность настоящего исследования.

В проведенном исследовании основной эффект никотиноил гамма-аминомасляной кислоты у больных как в ПВП, так и в период остаточных явлений прослеживается в отношении когнитивных функций и психоэмоционального состояния.

Так, у пациентов, в реабилитационную схему которых была включена никотиноил гамма-аминомасляная кислота, уже через 4 нед. терапии выявлено статистически значимое повышение суммарного балла по шкале МоСА. Статистически значимые изменения когнитивных функций сохранялись к концу периода наблюдения у данных больных в сравнении с пациентами, получавшими стандартную программу МР.

По окончании курса МР у пациентов обеих групп отмечалось общее улучшение самочувствия и настроения,

повышение повседневной активности, что подтверждается динамикой показателей шкал субъективной оценки неврологического статуса и данными опросника САН. Зафиксировано достоверное уменьшение выраженности астенических проявлений, повышение аффективного тонуса, улучшение концентрации внимания, повышение самооценки и уверенности в себе, субъективное улучшение настроения.

Немаловажным является воздействие препарата на состояние эмоционального фона пациентов в виде редукции симптомов депрессивного расстройства, снижения суммарного балла по шкале депрессии Бека.

Результаты проведенного исследования согласуются с данными предыдущих открытых испытаний никотиноил гамма-аминомасляной кислоты (Пикамилон).

В настоящем исследовании подтверждено положительное терапевтическое действие никотиноил гамма-аминомасляной кислоты у пациентов в позднем восстановительном и резидуальном периодах ИИ, в т. ч. на нарушенные высшие психические и двигательные (уменьшение выраженности степени пареза) функции, астенические проявления, что сопровождалось улучшением функциональной активности (индекс Бартел).

В значительной степени положительные эффекты препарата в условиях ишемии и гипоксии могут быть обусловлены активацией нейротрофического синтеза регуляторов роста и дифференциации нервной ткани (нейротрофический эффект), непосредственным участием ГАМК-ергической системы в процессах репарации и нейропластичности [20], а также выраженным вазоактивным действием, которое обусловлено не только ГАМК-ергическим эффектом, но и включением никотиновой кислоты, что обеспечивает проникновение препарата через гематоэнцефалический барьер [24, 25]. Принципиально важным представляется вопрос о динамике выявленных изменений. Максимальное улучшение когнитивных, аффективных и двигательных функций отмечено через 1 мес. Спустя 2 мес. после комплексной МР достигнутое улучшение в значительной степени сохранялось.

Результаты исследования подтверждают эффективность никотиноил гамма-аминомасляной кислоты в коррекции нарушений интегративных функций у пациентов с ЦВБ в позднем восстановительном и резидуальном периоде ИИ, что позволяет рекомендовать ее применение в комплексном восстановительном лечении этой категории больных.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование продемонстрировало хорошую эффективность применения никотиноил гамма-аминомасляной кислоты в комплексной МР пациентов в позднем восстановительном и резидуальном периодах ИИ в отношении улучшения когнитивных функций, эмоционального статуса, общего самочувствия, активности, настроения и базовой функциональной активности.

Никотиноил гамма-аминомасляная кислота является эффективным ноотропным препаратом с выраженным

вазоактивным действием, применение которого позволяет скорректировать нейромедиаторный дисбаланс, возникающий вследствие ИИ, в т. ч. и в отдаленном периоде. Помимо этого, он модулирует церебральный кровоток и эндотелиальную дисфункцию, что особенно важно у пациентов с ЦВБ, перенесших ИИ. Таким образом, никотиноил

гамма-аминомасляная кислота может быть рассмотрена для включения в комплексные программы МР у пациентов с ЦВБ в ПВП и резидуальном периоде ИИ.



Поступила / Received 06.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 03.10.2023
Принята в печать / Accepted 10.10.2023

Список литературы / References

1. Костенко ЕВ, Энеева МА. Хронические цереброваскулярные болезни: патогенетическая гетерогенность и терапевтические стратегии. *Медицинский совет*. 2018;(18):50–55. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-50-55>.
2. Kostenko EV, Eneeva MA. Chronic cerebrovascular diseases: pathogenetic heterogeneity and therapeutic strategies. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(18):50–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-50-55>.
3. Громова ДО, Захаров ВВ. Вопросы ведения пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(4):8–16. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-4-8-16>.
4. Gromova DO, Zakharov VV. Issues of patient management in the recovery period of ischemic stroke. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(4):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-4-8-16>.
5. Кадыков АС, Черникова ЛА, Шахпаронова НВ. *Реабилитация неврологических больных*. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 560 с.
6. Скоромец АА (ред.). *Мультидисциплинарный подход в ведении и ранней реабилитации неврологических больных*. СПб.; 2003. 20 с.
7. Фаррахов АЗ, Хабиров ФА, Ибрагимов МФ, Хайбуллин ТИ, Гранатов ЕВ. Комплексная реабилитация больных, перенесших ишемический инсульт, на этапах стационар-реабилитационный центр – поликлиника. *Неврологический вестник*. 2012;44(4):3–8. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=273174&ysclid=lofms7yoqv679029804>.
8. Farrakhov AZ, Khabirov FA, Ibragimov MF, Khaybullin TI, Granatov EV. Complex rehabilitation of patients with ischemic stroke, at the stages hospital-rehabilitation center – polyclinic. *Neurology Bulletin*. 2012;44(4):3–8. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=273174&ysclid=lofms7yoqv679029804>.
9. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38(5):1655–1711. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.181486>.
10. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–2236. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024>.
11. Кулеш АА. Современная концепция нейропротективной терапии в остром периоде ишемического инсульта. *Медицинский совет*. 2020;(11):82–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-82-91>.
12. Kulesh AA. The modern concept of neuroprotective therapy in the acute period of ischemic stroke. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(11):82–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-82-91>.
13. Стаховская ЛВ, Тютюмова ЕА, Федин АИ. Современные подходы к нейропротективной терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(8-2):75–80. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178275-80>.
14. Stakhovskaya LV, Tyutyumova EA, Fedin AI. Modern approaches to neuroprotective treatment of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(8-2):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178275-80>.
15. Haupt M, Gerner ST, Bähr M, Doeppner TR. Neuroprotective Strategies for Ischemic Stroke-Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4334. <https://doi.org/10.3390/ijms24054334>.
16. Buchan AM, Pelz DM. Neuroprotection in Acute Ischemic Stroke: A Brief Review. *Can J Neurol Sci*. 2022;49(6):741–745. <https://doi.org/10.1017/cjn.2021.223>.
17. Donnan GA. The 2007 Feinberg Lecture: a new road map for neuroprotection. *Stroke*. 2008;39(1):242. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.493296>.
18. Liu J, Gu Y, Guo M, Ji X. Neuroprotective effects and mechanisms of ischemic/hypoxic preconditioning on neurological diseases. *CNS Neurosci Ther*. 2021;27(8):869–882. <https://doi.org/10.1111/cns.13642>.
19. Duan R, Sun K, Fang F, Wang N, He R, Gao Y et al. An ischemia-homing bioengineered nano-scavenger for specifically alleviating multiple pathogenesis in ischemic stroke. *J Nanobiotechnology*. 2022;20(1):397. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01602-7>.
20. Yamashita T, Abe K. Recent Progress in Therapeutic Strategies for Ischemic Stroke. *Cell Transplant*. 2016;25(5):893–898. <https://doi.org/10.3727/096368916X690548>.
21. Иванова ГЕ, Мельникова ЕВ, Шмонин АА, Шамалов НА, Стаховская ЛВ. Медикаментозная поддержка реабилитационного процесса при острых нарушениях мозгового кровообращения. *Consilium Medicum*. 2016;18(2.1):20–24. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/medikamentoznaya-podderzhka-reabilitatsionnogo-protsessa-pri-ostryh-narusheniyah-mozgovogo-krovoobrascheniya>ysclid=loyha7js5f06832761.
22. Ivanova GE, Melnikova EV, Shmonin AA, Shamalov NA, Stakhovskaya LV. Medication support of the rehabilitation process in acute cerebral circulatory disorders. *Consilium Medicum*. 2016;18(2.1):20–24. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/medikamentoznaya-podderzhka-reabilitatsionnogo-protsessa-pri-ostryh-narusheniyah-mozgovogo-krovoobrascheniya>ysclid=loyha7js5f06832761.
23. Боголенова АН, Коваленко ЕА. Терапия астенических и когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга: возможности идебенона. *Доктор.Ру*. 2016;4(10):10–13. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/nevrologiya/terapiya-astenicheskikh-i-kognitivnykh-narusheniy-pri-khronicheskoy-ishemii-golovnogogo-mozga-vozmozhn>ysclid=lowyy13xa275030216.
24. Bogolepova AN, Kovalenko EA. Treating asthenia and cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia: idebenone's potential. *Doktor.Ru*. 2016;121(4):10–13. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/nevrologiya/terapiya-astenicheskikh-i-kognitivnykh-narusheniy-pri-khronicheskoy-ishemii-golovnogogo-mozga-vozmozhn>ysclid=lowyy13xa275030216.
25. Костенко ЕВ, Петрова ЛВ. Патфизиологические особенности хронических цереброваскулярных заболеваний и возможности комплексной нейропротективной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(1):24–30. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-24-30>.
26. Kostenko EV, Petrova LV. Pathophysiological features of chronic cerebrovascular diseases and possibilities of complex neuroprotective therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(1):24–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-24-30>.
27. Al-Nasser MN, Mellor IR, Carter WG. Is L-Glutamate Toxic to Neurons and Thereby Contributes to Neuronal Loss and Neurodegeneration? A Systematic Review. *Brain Sci*. 2022;12(5):577. <https://doi.org/10.3390/brainsci12050577>.
28. Sun L, Zhang Y, Liu E, Ma Q, Anatol M, Han H, Yan J. The roles of astrocyte in the brain pathologies following ischemic stroke. *Brain Inj*. 2019;33(6):712–716. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1531311>.
29. Wu C, Sun D. GABA receptors in brain development, function, and injury. *Metab Brain Dis*. 2015;30(2):367–379. <https://doi.org/10.1007/s11011-014-9560-1>.
30. Smart TG, Stephenson FA. A half century of γ -aminobutyric acid. *Brain Neurosci Adv*. 2019;3:239821281985824. <https://doi.org/10.1177/2398212819858249>.
31. Hepsomali P, Groeger JA, Nishihira J, Scholey A. Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: a Systematic Review. *Front Neurosci*. 2020;14:923. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00923>.
32. Padgett CL, Slesinger PA. GABAB receptor coupling to G-proteins and ion channels. *Adv Pharmacol*. 2010;58:123–147. [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(10\)58006-2](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(10)58006-2).
33. Naffaa MM, Hung S, Chebib M, Johnston GAR, Hanrahan JR. GABA-p receptors: distinctive functions and molecular pharmacology. *Br J Pharmacol*. 2017;174(13):1881–1894. <https://doi.org/10.1111/bph.13768>.
34. Шилов ГН, Бубель ОН, Шабанов ПД. Новый подход к пониманию структуры, функции и классификации ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса, молекулярной мишени для разработки новых антиконвульсантов на базе тормозных аминокислот. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016;14(3):34–45. <https://doi.org/10.17816/RCF14334-45>.
35. Shilov GN, Bubel ON, Shabanov PD. A new approach to understanding the structure, function and classification of GABA-benzodiazepine receptor complex, a molecular target for the development of new anticonvulsants based on inhibitory amino acids. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(3):34–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/RCF14334-45>.
36. Rudolph U, Crestani F, Benke D, Brünig I, Benson JA, Fritschy JM et al. Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes. *Nature*. 1999;401(6755):796–800. <https://doi.org/10.1038/44579>.
37. Захаров ВВ, Бородулина ИВ, Вахнина НВ. 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 VV, Borodulina IV, Vakhnina NV. Treatment of patients with chronic cerebral ischemia: experience of using the combined neuroprotective drug Picamilon Ginkgo. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(9):95–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209195>.
29. Перфилова ВН, Бородкина ЛЕ. Участие гамма-аминомасляно-кислотно-ергической системы в регуляции мозгового кровообращения. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014;45(1):203–211. Режим доступа: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/203-211.pdf>.
Perfilova VN, Borodkina LE. Participation of the gamma-aminobutyric acid-ergic system in the regulation of cerebral circulation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;45(1):203–211. (In Russ.) Available at: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/203-211.pdf>.
30. Митрохин КВ, Баранишин АА. 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 KV, Baranishin AA. Classification and brief description of drug analogues, derivatives of gamma-aminobutyric acid and toxic substances influencing GABA-ergic connections. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2018;(6):22–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201806122>.
31. Downes MA, Berling IL, Mostafa A, Grice J, Roberts MS, Isbister GK. Acute behavioural disturbance associated with phenibut purchased via an internet supplier. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(7):636–638. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1059945>.
32. Samokhvalov AV, Paton-Gay CL, Balchand K, Rehm J. Phenibut dependence. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2012008381. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-008381>.
33. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian Val. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
34. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61–65. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14258950>.
35. Beck AT. *Depression: Causes and Treatment*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1972.
36. Доскин ВА, Лаврентьева НА, Мирошников МП, Шарай ВБ. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния. *Вопросы психологии*. 1973(6):141–145.
Doskin VA, Lavrentieva NA, Miroshnikov MP, Sharai VB. Test of differentiated self-assessment of functional state. *Voprosy Psichologii*. 1973(6):141–145. (In Russ.)
37. Lazarus RS. Coping theory and research: past, present, and future. *Psychosom Med*. 1993;55(3):234–247. <https://doi.org/10.1097/00006842-199305000-00002>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Костенко, А.Г. Кашежев
Написание текста – Е.В. Костенко, А.Г. Кашежев, Л.В. Петрова
Обзор литературы – Е.В. Костенко, А.Г. Кашежев, М.А. Энеева
Перевод на английский язык – Е.В. Костенко
Анализ материала – Е.В. Костенко, А.Г. Кашежев, Л.В. Петрова, М.А. Энеева
Редактирование – Е.В. Костенко
Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Костенко

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena V. Kostenko, Alim G. Kashezhev
Text development – Elena V. Kostenko, Alim G. Kashezhev, Liudmila V. Petrova
Literature review – Elena V. Kostenko, Alim G. Kashezhev, Liudmila V. Petrova, Malika A. Eneeva
Translation into English – Elena V. Kostenko
Material analysis – Elena V. Kostenko, Alim G. Kashezhev, Liudmila V. Petrova, Malika A. Eneeva
Editing – Elena V. Kostenko
Approval of the final version of the article – Elena V. Kostenko

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Костенко Елена Владимировна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105005, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, д. 53, стр. 1; профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, врач-невролог, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ekostenko58@mail.ru

Кашежев Алим Гумарович, к.м.н., старший научный сотрудник, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105005, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, д. 53, стр. 1; kashezhevalim@gmail.com

Петрова Людмила Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая отделением медицинской реабилитации пациентов с демиелинизирующими и экстрапирамидными заболеваниями нервной системы, врач-невролог, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105005, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, д. 53, стр. 1; ludmila.v.petrova@yandex.ru

Энеева Малика Ахматовна, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушением функций центральной и периферической нервной системы, врач-невролог, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105005, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, д. 53, стр. 1; eneeva.m@yandex.ru

Information about the authors:

Elena V. Kostenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Scientific Officer, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Bldg. 1, Zemlyanoy Val St., Moscow, 105005, Russia; Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Neurologist, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ekostenko58@mail.ru

Alim G. Kashezhev, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Bldg. 1, Zemlyanoy Val St., Moscow, 105005, Russia; kashezhevalim@gmail.com

Liudmila V. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Patients with Demyelinating and Extrapyramidal Diseases of the Nervous System, Neurologist, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Bldg. 1, Zemlyanoy Val St., Moscow, 105005, Russia; ludmila.v.petrova@yandex.ru

Malika A. Eneeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Patients with Impaired Functions of the Central and Peripheral Nervous System, Neurologist, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Bldg. 1, Zemlyanoy Val St., Moscow, 105005, Russia; eneeva.m@yandex.ru

Двуединство астении и когнитивных расстройств при церебральных заболеваниях

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

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

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

Резюме

Астения – патологическое состояние, характеризующееся аномальной, спонтанной слабостью (вялостью), возникающей без нагрузки, длительно продолжающейся и не проходящей после отдыха. При астении снижается работоспособность, возникают трудности поддержания длительного умственного и физического напряжения. Наличие этих расстройств, несомненно, ассоциировано со снижением качества жизни, ростом заболеваемости и смертности в целом. Можно сказать, что жалобы на слабость, усталость и утомляемость являются наиболее частыми на приеме у врача первичного звена. В статье приведены разнообразные клинические проявления астении, классификация и особенности данных расстройств. В клинической практике важно различать идиопатическую хроническую утомляемость (первичная, или функциональная, астения) и синдром хронической усталости (СХУ). В публикации представлены современные диагностические критерии данного синдрома. Показано, что следует отличать СХУ от неспецифической хронической утомляемости, которая может наблюдаться при различных патологических состояниях. В статье рассматривается классификация, а также особенности и критерии диагностики астенических расстройств (АР). Отражена тесная взаимосвязь и общие патогенетические механизмы развития астении и когнитивных расстройств (КР) при церебральных заболеваниях. Обсуждаются вопросы ведения пациентов с астенией и сопутствующими КР, которое должно быть комплексным и включать в себя немедикаментозные и медикаментозные методы лечения. На первый план в терапии различных проявлений АР выходят нелекарственные методы, в т. ч. методики когнитивной стимуляции и когнитивного тренинга. Показаны возможности терапии фонтурацетамом при астеническом синдроме различного генеза, в т. ч. с сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами и КР.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, некогнитивные нервно-психические расстройства, астения, астенические расстройства, утомляемость, синдром хронической усталости, фонтурацетам

Для цитирования: Локшина АБ, Захаров ВВ. Двуединство астении и когнитивных расстройств при церебральных заболеваниях. *Медицинский совет.* 2023;17(21):20–27. <https://doi.org/10.21518/ms2023-401>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The duality of asthenia and cognitive impairments in cerebral diseases

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

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

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

Abstract

Asthenia is a pathological condition characterized by abnormal, spontaneous fatigue that occurs without exercise, continues for a long time and does not go away after rest. With asthenia, performance decreases, and difficulties arise in maintaining prolonged mental and physical stress. The presence of these disorders is associated with a decrease in quality of life, an increase in morbidity and mortality in general. In general, we can say that complaints of weakness, tiredness and fatigue are the most common when visiting a primary care doctor. The article presents various clinical manifestations of asthenia, classification and features of these disorders. In clinical practice, it is important to distinguish between idiopathic chronic fatigue (primary or functional asthenia) and chronic fatigue syndrome (CFS). The publication presents modern diagnostic criteria for this syndrome. It has been shown that CFS should be distinguished from nonspecific chronic fatigue, which can be observed in various pathological conditions. The article discusses the classification, as well as the features and criteria for diagnosing of asthenic disorders (AD). The close relationship and common pathogenetic mechanisms of the development of asthenia and cognitive impairments (CI) in cerebral diseases are reflected. Issues of management of patients with asthenia and concomitant CI are discussed, which should be comprehensive and include non-drug and drug treatment methods. Non-drug methods, including methods of cognitive stimulation and cognitive training, are coming to the fore in the treatment of various manifestations of AD. The possibilities of therapy with phenylpiracetam for asthenic syndrome of various origins, including those with concomitant anxiety-depressive disorders and CI, have been shown.

Keywords: cognitive impairments, non-cognitive neuropsychiatric disorders, asthenia, asthenic disorders, fatigue, chronic fatigue syndrome, fonturacetam

For citation: Lokshina AB, Zakharov VV. The duality of asthenia and cognitive impairments in cerebral diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(21):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-401>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Астения (*ἀσθένεια*, греч. – отсутствие силы, бессилие) – патологическое состояние, характеризующееся аномальной, спонтанной слабостью (вялостью), возникающей без нагрузки, длительно продолжающейся и не проходящей после отдыха. Его эквивалентом в зарубежной литературе является термин *fatigue* – «утомляемость». При астении снижается работоспособность, возникают трудности поддержания длительного умственного и физического напряжения. Наличие этих расстройств, несомненно, ассоциировано со снижением качества жизни, ростом заболеваемости и смертности в целом. Определяющими для астении являются постоянные жалобы на повышенную утомляемость, слабость, истощение после минимальных усилий в сочетании не менее чем с двумя из нижеперечисленных жалоб: мышечные боли, головокружение, головная боль напряжения, нарушения сна, неспособность расслабиться, раздражительность, диспепсия.

Клинические проявления астении очень разнообразны и включают в себя:

- физические расстройства (мышечная слабость, снижение выносливости);
- когнитивные расстройства (КР) (снижение памяти, внимания, замедленность мышления, утомляемость при умственной работе);
- психологические расстройства (отсутствие уверенности в себе, снижение мотивации);
- сексуальные расстройства (отсутствие либидо, эректильная дисфункция) [1–4].

Важно отметить, что астении почти всегда сопутствуют вегетативные нарушения вследствие дисбаланса активности симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Наиболее часто встречаются колебания уровня артериального давления, тахикардия и лабильность пульса, разнообразные болевые или просто неприятные ощущения в области сердца, покраснение или побледнение кожных покровов, ощущение жара при нормальной температуре тела или, напротив, повышенная зябкость, локальный (ладони, стопы, подмышечные впадины) или генерализованный гипергидроз [4, 5].

Пациенты с астенией могут обращаться к врачам различных специальностей: терапевтам, кардиологам, неврологам, психотерапевтам, геронтологам и др. В целом можно сказать, что жалобы на слабость, усталость и утомляемость являются наиболее частыми на приеме у врача первичного звена [1, 4, 5]. Согласно литературным данным, распространенность жалоб на утомляемость на первом амбулаторном приеме у разных специалистов колеблется от 4 до 50% (в среднем 30–45%). Такой широкий разброс объясняется различием методик оценки

утомляемости и применяемых диагностических критериев [1, 3, 6, 7]. Важно отметить, что у здоровых людей усталость или сонливость является естественным явлением после физических нагрузок или умственных усилий и облегчается отдыхом [1, 5]. Патологическая же утомляемость определяется как сильно выраженная и постоянная усталость, слабость или истощение, которые могут затрагивать как физическую сферу, так и/или умственную и не облегчаются отдыхом [1, 8].

По длительности течения астенические расстройства (АР) разделяются на острые (<1 мес.), длительные (>1 мес., <6 мес.) и хронические (≥6 мес.) [1]. Острые АР, как правило, проходят после отдыха или лечения заболеваний, являющихся причиной их развития. Длительные и хронические АР часто носят дезадаптирующий характер и ограничивают физическую и социальную активность [1, 9]. В клинической практике принято выделять идиопатическую (первичную, ядерную) астению, реактивную и вторичную (симптоматическую, органическую, соматогенную) астению [4]. Так, реактивная астения может возникать у исходно здоровых людей при воздействии различных факторов. Например, после перенесенных инфекционных или соматических заболеваний, тяжелых операций, родов. Кроме того, развитию астении подвержены люди, испытывающие значительные физические и психические (интеллектуальные) нагрузки, лица, у которых профессия требует повышенного внимания, связана с эмоциональным напряжением, работой по сменам, длительными поездками (со сменой часовых поясов). Причины вторичной астении многообразны. Это гематологические и соединительнотканые болезни (анемии, лейкозы, миеломная болезнь, коллагенозы), инфекционные заболевания (грипп, туберкулез, вирусный гепатит, СПИД, COVID-19 и др.), эндокринные и дисметаболические расстройства (сахарный диабет, гипер- и гипотиреоз, гиперпаратиреоз, болезнь Аддисона), сердечно-легочные заболевания (сердечная недостаточность, ХОБЛ), онкологические заболевания, неврологические заболевания (рассеянный склероз, начальные проявления сосудистой мозговой недостаточности, ОНМК, ЧМТ, нейроинфекции), ятрогенные факторы (прием ряда препаратов, в т. ч. снотворных и анксиолитиков), профессиональные вредности (вибрация, радиация, токсические вещества), психические заболевания. Очень высока коморбидность астении с тревогой и депрессией. Лечение органической астении, вызванной соматическими факторами, всегда вторично и напрямую зависит от регресса симптомов основного заболевания [4].

В 2015 г. Институт медицины США представил диагностические критерии синдрома хронической усталости (СХУ) [10]. Обязательные симптомы:

- утомляемость, сохраняющаяся более 6 мес. и существенно нарушающая повседневную активность;
- нарастание симптомов после физической нагрузки;
- не приносящий облегчения сон.

Также должен присутствовать один из следующих дополнительных симптомов: когнитивные расстройства или ортостатическая интолерантность [1, 10]. Кроме того, для пациентов с СХУ характерны болевые синдромы (скелетно-мышечная боль и/или головная боль напряжения). В настоящее время СХУ рассматривается как комплексное мультисистемное нейроиммунное заболевание. Другое его название — «миалгический энцефаломиелит», что подразумевает наличие нейровоспаления в ЦНС [1, 11–13]. Таким образом, СХУ представляет собой особое и достаточно редкое заболевание с нейроиммунными патогенетическими механизмами. Следует отличать СХУ от неспецифической хронической утомляемости, которая может наблюдаться при различных патологических состояниях. Поэтому Институт медицины США предложил альтернативное название для обозначения СХУ — «болезнь системной непереносимости физических нагрузок» (*англ.*: systemic exertion intolerance disease). Распространенность этого заболевания составляет примерно 1%, в то время как частота встречаемости неспецифической хронической утомляемости в 10 раз больше [1, 14].

Представляет особый интерес развитие АС после перенесенного COVID-19. По данным международных исследований, астения наблюдается у 60–70% переболевших пациентов, которые испытывают дезадаптирующую утомляемость [1, 15–18]. В ее основе лежат как неврологическая, так и иммунная и респираторная дисфункции. При постковидном синдроме утомляемость нередко сочетается с КР, частота их возникновения, по разным данным, составляет от 15 до 85% [19, 20]. Так, в крупнейшем международном исследовании, в котором участвовали 56 стран и было включено 3 762 пациента старше 18 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19, была проанализирована частота встречаемости более 200 различных симптомов. Было показано, что у 91% респондентов время восстановления составило более 35 нед., у 98% отмечалась повышенная утомляемость, у 89% — недомогание после физических нагрузок, а у 85% — когнитивная дисфункция. На основании полученных данных исследовательская группа призвала расширить клинические рекомендации по оценке «продолжительного» COVID-19 и не только уделять внимание сердечно-сосудистой и дыхательной функциям, но и анализировать нейropsихиатрические, неврологические симптомы и нарушения физической активности [20].

Для диагностики астении успешно применяется Субъективная шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) (*табл.*). Она содержит 20 вопросов и применяется для диагностики астенического состояния и определения степени выраженности отдельной симптоматики: общей астении, физической астении, пониженной активности, снижения мотивации и психической астении. В норме общее количество баллов не должно превышать 20–30. Кроме общего результата по шкале, состояние может оцениваться по следующим субшкалам:

общая астения (вопросы №1, 5, 12, 16), пониженная активность (вопросы №3, 6, 10, 17), снижение мотивации (вопросы №4, 9, 15, 18), физическая астения (вопросы №2, 8, 14, 20), психическая астения (вопросы №7, 11, 13, 19). Если суммарный балл по одной из субшкал выше 12, то это может быть предварительным основанием для постановки диагноза астении [21].

● **Таблица.** Субъективная шкала оценки астении (MFI-20) [21]

● **Table.** Subjective asthenia rating scale (MFI-20) [21]

Оцените ваше самочувствие. Для каждого утверждения оцените степень его применимости к своему состоянию по пятибалльной шкале.	
1. Я чувствую себя здоровым	Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
2. Физически я мало на что способен	Да, это правда – 5–4–3–2–1 – Нет, это неправда
3. Я чувствую себя активным	Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
4. Все, что я делаю, доставляет мне удовольствие	Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
5. Я чувствую себя усталым	Да, это правда – 5–4–3–2–1 – Нет, это неправда
6. Мне кажется, я многое успеваю за день	Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
7. Когда я занимаюсь чем-либо, я могу сконцентрироваться на этом	Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
8. Физически я способен на многое	Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
9. Я боюсь дел, которые мне необходимо сделать	Да, это правда – 5–4–3–2–1 – Нет, это неправда
10. Я думаю, что за день выполняю очень мало дел	Да, это правда – 5–4–3–2–1 – Нет, это неправда
11. Я могу хорошо концентрировать внимание	Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
12. Я чувствую себя отдохнувшим	Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
13. Мне требуется много усилий для концентрации внимания	Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
14. Физически я чувствую себя в плохом состоянии	Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
15. У меня много планов	Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
16. Я быстро устаю	Да, это правда – 5–4–3–2–1 – Нет, это неправда
17. Я очень мало успеваю сделать	Да, это правда – 5–4–3–2–1 – Нет, это неправда
18. Мне кажется, что я ничего не делаю	Да, это правда – 5–4–3–2–1 – Нет, это неправда
19. Мои мысли легко рассеиваются	Да, это правда – 5–4–3–2–1 – Нет, это неправда
20. Физически я чувствую себя в прекрасном состоянии	Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда

ПАТОГЕНЕЗ И ВЗАИМОСВЯЗЬ УТОМЛЯЕМОСТИ И КР ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В основе развития как КР, так и некогнитивных нервно-психических расстройств (ННПР) при сосудистых и нейродегенеративных церебральных заболеваниях лежат функциональные, нейрохимические и структурные изменения мозга, происходящие на фоне его прогрессирующего поражения, а также индивидуальные особенности пациента (преморбидные черты личности, интеркуррентные заболевания, болевые синдромы, нарушение сна), ухаживающего лица (стресс, депрессия, недостаточность знаний о деменции, трудности взаимодействия с больным) и факторы окружающей среды (небезопасная обстановка, выключение пациента из бытовой «рутины»). Так, при сосудистых когнитивных расстройствах (СКР) в силу анатомо-физиологических особенностей мозгового кровообращения раньше и чаще всего локализацией поражения мозга становятся подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы церебрального белого вещества. Эти же отделы страдают при демиелинизирующих заболеваниях, нейроинфекциях, некоторых нейродегенеративных заболеваниях (болезни Паркинсона и др.), интоксикациях, дисметаболических энцефалопатиях. При этом клинические проявления обусловлены не столько непосредственным ишемическим повреждением, сколько разобщением ряда церебральных структур, главным образом лобных отделов головного мозга и подкорковых структур («феномен разобщения»). Наибольшее значение в патогенезе неврологических нарушений и КР в данном случае имеет нарушение фронто-стриато-паллидо-таламических связей. Речь идет о т. н. замкнутых «лобно-подкорковых кругах», соединяющих между собой отдельные участки коры лобной доли и подкорковые церебральные структуры. К настоящему времени описаны пять лобно-подкорковых кругов, три из которых (дорсолатеральный префронтальный, латеральный орбитофронтальный, передний фронтальный) тесно связаны с обеспечением когнитивной деятельности. Поражение любого звена этих кругов приводит к внешне сходному нарушению когнитивных, двигательных, эмоциональных и поведенческих характеристик. В этом случае при клиническом и даже нейропсихологическом исследовании не всегда удается точно установить очаг поражения мозга, часто минимальный по объему, но приводящий к значительным нарушениям психической деятельности. Симптомами поражения вышеуказанных кругов могут быть различные КР: замедленность познавательной деятельности (брадифрения), снижение беглости речи, нарушения памяти по типу недостаточности воспроизведения, колебания концентрации внимания (флюктуации). Именно такие КР чаще всего наблюдаются у пациентов с астенией. Также отмечаются и некогнитивные нервно-психические расстройства: депрессия, лабильность аффекта, апатия и другие эмоциональные нарушения, нарушения сна, а также двигательные нарушения в виде гипокинезии и нарушений походки по типу лобной дисбазии. Считается, что именно КР по «лобно-подкорковому» типу той или иной

степени выраженности могут служить одним из наиболее надежных, объективных и ранних критериев наличия и тяжести сосудистого поражения головного мозга. Астения же, как уже было сказано выше, является их постоянным спутником. При этом у пациентов с астенией чаще всего отмечаются недементные (субъективные, легкие, умеренные) КР [22–29]. Для изучения потенциальных механизмов, лежащих в основе взаимоотношений утомляемости, снижения мотивации и нарушения когнитивных функций были проведены многочисленные исследования. Данные функциональной нейровизуализации подтверждают, что у пациентов с утомляемостью отмечаются снижение активности и изменения в различных областях коры, особенно в области дорсальной передней поясной коры, островка и дорсолатеральной префронтальной коры. Описана роль процессов нейровоспаления в патогенезе данных расстройств, о чем свидетельствуют данные о повышении уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α при наличии патологической утомляемости. Считается, что механизмы воспаления ассоциированы со снижением активности дофаминергической системы головного мозга, в т. ч. связей среднего мозга с лобной корой. Дисбаланс между дофамин- и ГАМКергическими системами признается ведущим нейротрансмиссивным механизмом, лежащим в основе утомляемости. При повышении уровня глюкокортикоидов (кортизола) на фоне активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при остром и хроническом стрессе нарушаются процессы нейропластичности с развитием патологических изменений в префронтальной коре и гиппокампе. Субъективное ощущение недостатка внутренней энергии у пациентов с утомляемостью также связано с нарушением образования энергии в ЦНС, выработка которой обусловлена множеством процессов: функционированием митохондрий, процессами гликолиза за их пределами, адекватной доставкой в головной мозг основных энергетических субстратов – глюкозы и кислорода. Поэтому любые патологические состояния, в патогенезе которых лежит оксидативный стресс, сопровождаются нарушением биоэнергетических процессов, а также, как следствие, утомляемостью и КР [1, 30–36].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АСТЕНИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩИМИ КР

На первый план в терапии АР выходят нелекарственные методы. Они включают в себя:

- оптимизацию режима труда и отдыха, рациона питания;
- психотерапию, арт-терапию, музыкотерапию, ароматерапию, тренинги;
- соблюдение психогигиены (расчет и обдуманное распределение нагрузок, «настрой на позитив», переключение с одного вида деятельности на другой, конструктивное разрешение конфликтов, создание уюта на рабочем месте);
- профессиональное развитие и самосовершенствование;
- уход от ненужной конкуренции;
- достаточная физическая активность;

- достаточный сон;
- релаксация;
- дыхательные техники;
- аутогенная тренировка;
- визуализация.

Важное значение в профилактике развития и прогрессирования КР при астении имеют когнитивная стимуляция и когнитивный тренинг. Эффективность подобных программ основана на способности головного мозга создавать новые нейронные связи, восстанавливать и реструктурировать их, что позволяет замедлить прогрессирование заболевания и сохранить на более долгий срок когнитивные способности пациента. По данным ряда международных исследований, эффективность когнитивного тренинга доказана у пациентов с легкой деменцией, а также при недементных КР [37–46].

Что касается медикаментозных методов, то наличие АР и КР является основанием для назначения препаратов, обеспечивающих комплексное антиастеническое и ноотропное действие. В этом отношении представляется достаточно перспективным использование ноотропного препарата нового поколения фонтурецетама (Актитропил). Фонтурецетам (N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон) является нейрометаболическим препаратом с полимодальным механизмом действия. Фонтурецетам отличается от других пирролидоновых производных дополнительным фенильным радикалом, который перераспределяет электронную плотность всей молекулы, что приводит к значительным изменениям ее биохимии, фармакодинамики, фармакокинетики и терапевтических свойств. Препарат оказывает комплексное ноотропное, антиастеническое, адаптогенное, антидепрессивное, нейрометаболическое и нейропротекторное действие. В экспериментальных работах он продемонстрировал положительное влияние на различные нейротрансмиттерные системы. Препарат оказывал позитивное модулирующее влияние на основные группы рецепторов мозга (D1-дофаминовые, никотиновые, бензодиазепиновые и глутаматные-NMDA), усиливал дофамин- и холинергическую нейротрансмиссию [47, 48]. Были получены данные, подтверждающие антигипоксический, ноотропный, антиоксидантный, анксиолитический, антидепрессивный, адаптогенный и психоактивирующий эффекты препарата [47, 49–52]. Антиастенический эффект фонтурецетама был неоднократно подтвержден в клинических работах. В открытом плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов с реактивной и функциональной астенией препарат показал статистически значимую большую эффективность в сравнении с пирацетамом и плацебо по данным всех методов оценки: оценивалась выраженность симптомов астении (снижение работоспособности, общая слабость, дневная сонливость, снижение концентрации внимания) по 4-балльной шкале, проводилась количественная оценка вегетативных расстройств, оценка уровня астении по шкале САН (самочувствие, активность, настроение) и оценка когнитивных функций по таблице Шульте и тесту «запоминание 10 слов» [49]. В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов

с хронической ишемией головного мозга был зафиксирован достоверный регресс жалоб астенического спектра и повышение мотивации по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). Также у пациентов основной группы на фоне лечения отмечено уменьшение выраженности субъективных неврологических симптомов: головной боли, головокружения и др. ($p < 0,05$). Терапия фонтурецетамом приводила к отчетливому и достоверному уменьшению тяжести астении, умственной и физической утомляемости [52]. Антиастенический эффект фонтурецетама был подтвержден и у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта [53, 54]. Н.Г. Жукова с соавт. проводили оценку клинической эффективности применения препарата фонтурецетам у пациентов с болезнью Паркинсона в качестве дополнительной терапии для коррекции астенического синдрома. Было проведено клиническое сравнительное наблюдение 50 пациентов. Пациенты путем случайной выборки были распределены в две группы: основную ($n = 30$), где в дополнение к базовой противопаркинсонической терапии был назначен фонтурецетам в дозе 200 мг/сут, разделенной на два приема, и контрольную ($n = 20$), где пациенты получали только базовую терапию. Курс терапии фонтурецетамом составил 30 дней, общая продолжительность наблюдения – 60 дней. Эффективность лечения оценивалась по шкале астении MFI-20 до и после лечения, а также через 1 мес. после завершения терапии; а также по шкалам тревоги и депрессии HADS; дневной сонливости и риска внезапного засыпания Эпворта (визиты 1, 2). В основной группе наблюдался отчетливый статистически достоверный эффект терапии после завершения курса ($p = 0,00091$), а также в отсроченном периоде по данным шкалы MFI-20 (медиана значений общего балла – 58,48,5 и 50,5 балла при визитах 1, 2, 3 соответственно), при этом наиболее значимые изменения отмечались у пациентов со II стадией по Хен и Яру, в то время как в контрольной группе зафиксировано нарастание астенических симптомов. По данным шкалы HADS отмечено снижение выраженности симптомов депрессии в основной группе (динамика баллов с 7 до 5, $p = 0,01853$); в группе контроля подобного эффекта не наблюдалось. При оценке дневной сонливости пациенты основной группы отметили субъективное улучшение к визиту 2, однако по шкале Эпворта статистических изменений как в основной, так и контрольной группе не было. Было показано, что препарат фонтурецетам оказывает достоверный антиастенический и антидепрессивный эффекты у пациентов с болезнью Паркинсона, при этом действие терапии в отношении симптомов астении имеет пролонгированный характер [55].

С целью изучения клинической эффективности и безопасности препарата Актитропил была проведена наблюдательная клиническая программа, в которую были включены пациенты ($n = 40$) в возрасте 19–56 лет с АС различного генеза (функциональная, реактивная, органическая астения) и длительностью астении от 2 мес. до 2 лет. Препарат назначался в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней. Длительность наблюдения составила 60 дней.

Через 1 мес. терапии отмечалось уменьшение выраженности АС – снижение значений по субшкале «общая астения» шкалы оценки астении MFI-20 на 60,2%, «психическая астения» – на 59,0%, «снижение активности» – на 56,3%, «физическая астения» – на 55,1%, «снижение мотивации» – на 52,8%. Также было выявлено достоверное улучшение по среднему значению и показателям отдельных субшкал шкалы самооценки самочувствия, активности и настроения. Значения увеличились с $2,80 \pm 0,93$ до $6,18 \pm 1,03$ балла. Оценка самочувствия улучшилась в 2,5 раза, активности – в 2,3 раза, настроения – в 1,8 раза ($p < 0,001$). На фоне терапии достоверно уменьшилась степень депрессии и тревоги по шкале HADS ($p < 0,001$). Доля пациентов с субклинически и клинически выраженной тревогой сократилась с 67,5 до 5%, что свидетельствует об анксиолитических свойствах препарата. По данным Опросника клинического впечатления об изменении состояния пациентов под влиянием проводимой терапии (CGIC) была показана высокая удовлетворенность лечением: у 33 пациентов терапевтический эффект был оценен как «значительное улучшение с полным/почти полным регрессом симптомов», у 6 – «явное улучшение с частичным регрессом симптомов» и у 1 улучшение было минимальным. Препарат хорошо переносился, не было зафиксировано побочных эффектов. Положительные эффекты лечения сохранялись в течение 1 мес. после окончания приема [56].

Результаты проведенных исследований демонстрируют отчетливый антиастенический эффект Актитропила (фонтуретама) вне зависимости от генеза астенического синдрома. Механизм действия обусловлен психостимулирующими влияниями препарата, сочетающимися с нейромодулирующей активностью. В связи с этим фонтуретам действует на «ядро» патогенеза астенического расстройства, не вызывая непродуктивной когнитивной деятельности («скачки мыслей», непоследовательность

течения мыслительного процесса), избыточной психомоторной активности [49]. На фоне терапии отмечается улучшение процесса принятия решений, появляется ощущение прилива сил и повышение качества жизни, при этом пациенты отмечают эффект уже после первого приема препарата, что связано с высокой (100%) биодоступностью Актитропила и действием на этиопатогенетические мишени заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, астения – чрезвычайно распространенное патологическое состояние, при котором снижается работоспособность, возникают трудности поддержания длительного умственного и физического напряжения, что значительно снижает качество жизни, приводит к росту заболеваемости и смертности в целом. В статье показано, что значительный антиастенический эффект позволяет включать препарат Актитропил в лечебные программы при астеническом синдроме различного генеза, в т. ч. с сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами. Терапевтический профиль фонтуретама, а также проведенные ранее исследования эффективности данного препарата при когнитивных нарушениях различной этиологии и астении позволяют ожидать заметного улучшения состояния пациентов, особенно при сочетании когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений, а также при значительной выраженности нарушений внимания и других когнитивных расстройств нейродинамического характера. Рекомендуемая схема терапии Актитропилом при астеническом синдроме: 200 мг/сут (1 таблетка утром и 1 таблетка днем до 15 ч) в течение 1–3 мес.



Поступила / Received 01.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2023

Принята в печать / Accepted 15.10.2023

Список литературы / References

1. Титова НВ, Бездольный ЮН, Катунина ЕА. Астения, психическая утомляемость и когнитивная дисфункция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5):38–47. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305138>.
Titova NV, Bezdolny YuN, Katunina EA. Asthenia, mental fatigue and cognitive dysfunction. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5):38–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305138>.
2. Basu N, Yang X, Luben RN, Whitley D, Macfarlane GJ, Wareham NJ et al. Fatigue is associated with excess mortality in the general population: results from the EPIC-Norfolk study. *BMC Med*. 2016;14(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0662-y>.
3. Engberg I, Segerstedt J, Waller G, Wennberg P, Eliasson M. Fatigue in the general population- associations to age, sex, socioeconomic status, physical activity, sitting time and self-rated health: the northern Sweden MONICA study 2014. *BMC Public Health*. 2017;17(1):654. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4623-y>.
4. Путилина МВ. Астенические расстройства в общей медицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. *Нервные болезни*. 2013;(4):26–33. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/astenicheskie-rasstroystva-v-obshchemeditsinskoy-praktike-algoritmy-diagnostiki-i-terapii>.
Putilina MV. Asthenic disorders in general medical practice. Diagnostic and therapeutic algorithms. *Nervous Diseases*. 2013;(4):26–33. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/astenicheskie-rasstroystva-v-obshchemeditsinskoy-praktike-algoritmy-diagnostiki-i-terapii>.
5. Путилина МВ. Астенические расстройства как проявление синдрома хронической усталости. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8):125–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121081125>.
Putilina MV. Asthenic disorders as a manifestation of chronic fatigue syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8):125–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121081125>.
6. van't Leven M, Zielhuis GA, van der Meer JW, Verbeek AL, Bleijenberg G. Fatigue and chronic fatigue syndrome-like complaints in the general population. *Eur J Public Health*. 2010;20(3):251–257. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckp113>.
7. Galland-Decker C, Marques-Vidal P, Vollenweider P. Prevalence and factors associated with fatigue in the Lausanne middle-aged population: a population-based, cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2019;9(8):e027070. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027070>.
8. Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res*. 2004;56(2):157–170. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00371-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00371-4).
9. Jorgensen R. Chronic fatigue: an evolutionary concept analysis. *J Adv Nurs*. 2008;63(2):199–207. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2008.04649.x>.
10. Clayton EW. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an IOM report on redefining an illness. *JAMA*. 2015;313(11):1101–1102. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.1346>.
11. VanElzakker MB, Brumfield SA, Lara Mejia PS. Neuroinflammation and Cytokines in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): A Critical Review of Research Methods. *Front Neurol*. 2019;9:1033. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01033>.

12. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S et al. Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An ^{11}C -(R)-PK11195 PET Study. *J Nucl Med*. 2014;55(6):945–950. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.131045>.
13. Hatziaelaki E, Adamaki M, Tsilioni I, Dimitriadis G, Theoharides TC. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome-Metabolic Disease or Disturbed Homeostasis due to Focal Inflammation in the Hypothalamus? *J Pharmacol Exp Ther*. 2018;367(1):155–167. <https://doi.org/10.1124/jpet.118.250845>.
14. What's in a name? Systemic exertion intolerance disease. *Lancet*. 2015;385(9969):663. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60270-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60270-7).
15. Annweiler C, Sacco G, Salles N, Aquino JP, Gautier J, Berrut G et al. National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) Symptoms in People Aged 70 and Over. *Clin Infect Dis*. 2021;72(3):490–494. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa792>.
16. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):69. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>.
17. Smith BJ, Lim MH. How the COVID-19 pandemic is focusing attention on loneliness and social isolation. *Public Health Res Pract*. 2020;30(2):3022008. <https://doi.org/10.17061/phrp3022008>.
18. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
19. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0246590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590>.
20. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, 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>.
21. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39(3):315–325. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-0](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-0).
22. Петелин ДС, Байрамова СП, Сорокина ОЮ, Нийноя ИН, Локшина АБ, Волев Б. Апатия, ангедония и когнитивная дисфункция: общие симптомы депрессии и неврологической патологии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):96–102. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-96-102>.
23. Petelin DS, Bairamova SP, Sorokina OY, Niinoja IN, Lokshina AB, Volev BA. Apathy, anhedonia and cognitive dysfunction: common symptoms of depression and neurological disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):96–102. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-96-102>.
24. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. *Когнитивные расстройства*. М.: Ремедиум; 2014. 199 с.
25. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ, Коберская НН, Мхитарян ЭА. *Деменции*. 3-е изд. М.: Медпресс-информ; 2011. 264 с.
26. Захаров ВВ, Локшина АБ. Практические алгоритмы ведения пациентов с хронической ишемией мозга. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(19):24–28. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28>.
27. Zakharov VV, Lokshina AB. Practical Algorithms for Management of Patients with Chronic Cerebral Ischemia. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(19):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28>.
28. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ, Гришина ДА, Локшина АБ, Мхитарян ЭА и др. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение. *Российский неврологический журнал*. 2018;23(4):184–189. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-4-184-189>.
29. Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, Grishina DA, Lokshina AB, Mkhitarian EA et al. The influence of age, gender, comorbide cardiovascular and emotional factors on subjective cognitive decline. *Russian Neurological Journal*. 2018;23(4):184–189. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-4-184-189>.
30. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ, Гришина ДА, Локшина АБ, Мхитарян ЭА и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Российский неврологический журнал*. 2018;23(6):309–315. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315>.
31. Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, Grishina DA, Lokshina AB, Mkhitarian EA, Posokhov SI, Savushkina IYu. The influence of age, comorbide cardiovascular and emotional factors on subtle cognitive decline in average, elderly and old age. *Russian Neurological Journal*. 2018;23(6):309–315. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315>.
32. Локшина АБ. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома умеренных когнитивных расстройств. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;3(3):199–204. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-199-204>.
33. Lokshina AB. Modern aspects of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;3(3):199–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-199-204>.
34. Локшина АБ, Захаров ВВ, Гришина ДА, Коберская НН, Мхитарян ЭА, Посохов СИ, Яхно НН. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):34–41. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-34-41>.
35. Lokshina AB, Zakharov VV, Grishina DA, Koberskaya NN, Mkhitarian EA, Posokhov SI, Yakhno NN. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-34-41>.
36. Müller T, Apps MAJ. Motivational fatigue: A neurocognitive framework for the impact of effortful exertion on subsequent motivation. *Neuropsychologia*. 2019;123:141–151. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.030>.
37. Kukla B, Anthony M, Chen S, Turnbull A, Baran TM, Lin FV. Brain Small-Worldness Properties and Perceived Fatigue in Mild Cognitive Impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022;77(3):541–546. <https://doi.org/10.1093/geron/glab084>.
38. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci*. 2000;179(S1-2):34–42. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(00\)00411-1](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(00)00411-1).
39. Felger JC, Treadway MT. Inflammation Effects on Motivation and Motor Activity: Role of Dopamine. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):216–241. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.143>.
40. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>.
41. Dobryakova E, Genova HM, DeLuca J, Wylie GR. The dopamine imbalance hypothesis of fatigue in multiple sclerosis and other neurological disorders. *Front Neurol*. 2015;6:52. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00052>.
42. Gulyaeva NV. Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe. *Biochemistry (Mosc)*. 2017;82(3):237–242. <https://doi.org/10.1134/S0006297917030014>.
43. Rodakowski J, Saghaei E, Butters MA, Skidmore ER. Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early stage dementia: An updated scoping review. *Mol Aspects Med*. 2015;43-44:38–53. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.06.003>.
44. Науменко АА, Преображенская ИС. Когнитивно-моторный тренинг у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):81–87. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-81-87>.
45. Naumenko AA, Preobrazhenskaya IS. Cognitive and motor training for patients with moderate cognitive impairment and mild dementia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):81–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-81-87>.
46. Гришина ДА, Локшина АБ. Вопросы диагностики и лечения умеренных когнитивных расстройств. *Медицинский совет*. 2022;21(4):46–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53>.
47. Grishina DA, Lokshina AB. Issues of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;21(4):46–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53>.
48. Новикова МС, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Эффективность комбинации нелекарственных методов у пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):57–64. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-1-57-64>.
49. Novikova MS, Zakharov VV, Vakhnina NV. Efficacy of a combination of non-drug therapies in patients with non-dementia vascular cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):57–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-1-57-64>.
50. Старчина ЮА, Захаров ВВ. Степень тяжести и терапия когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):119–124. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-119-124>.
51. Starchina YuA, Zakharov VV. Severity and treatment of cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):119–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-119-124>.
52. Захаров ВВ, Локшина АБ, Вахнина НВ. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):74–80. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-74-80>.
53. Zakharov VV, Lokshina AB, Vakhnina NV. Combined therapy for Alzheimer's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-74-80>.
54. Локшина АБ, Гришина ДА, Обухова АВ. Болезнь Альцгеймера с ранним началом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):110–116. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-2-110-116>.
55. Lokshina AB, Grishina DA, Obukhova AV. Early-onset Alzheimer's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):110–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-2-110-116>.
56. Локшина АБ, Гришина ДА, Захаров ВВ. Сосудистые когнитивные нарушения: вопросы диагностики и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):106–113. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-106-113>.

- Lokshina AB, Grishina DA, Zakharov VV. Vascular cognitive impairment: issues of diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):106–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-106-113>.
45. Старчина ЮА, Косивцова ОВ, Соколов ЕА. Ведение пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):91–97. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-91-97>.
 - Starchina YuA, Kosivtsova OV, Sokolov EA. Management of patients with chronic cerebrovascular disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):91–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-91-97>.
 46. Локшина АБ, Гришина ДА. Терапия некоррелированных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):132–138. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-132-138>.
 - Lokshina AB, Grishina DA. Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):132–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-132-138>.
 47. Ахапкина ВИ, Воронина ТА. Спектр фармакологических эффектов фенотропила. *Фарматека*. 2005;(13):19–24. Режим доступа: <https://medi.ru/info/6293>.
 - Ahapkina VI, Voronina TA. Spectrum of pharmacological effects of phenotropil. *Farimateka*. 2005;(13):19–24. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/6293>.
 48. Ковалев ГИ, Ахапкина ВИ, Абаимов ДА, Фирстова ЮЮ. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансмиссии. *Нервные болезни*. 2007;(3):22–26. Режим доступа: <https://medi.ru/info/5855>.
 - Kovalev GI, Ahapkina VI, Abaimov DA, Firsova YuYu. Phenotropil as a receptor modulator of synaptic neurotransmission. *Nervous Diseases*. 2007;(3):22–26. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/5855>.
 49. Ахапкина ВИ, Федин АИ, Аведисова АС, Ахапкин РВ. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости. *Нервные болезни*. 2004;(3):28–32. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fenotropila-pri-lechenii-astenicheskogo-sindroma-i-sindroma-hronicheskoy-ustalosti>.
 - Ahapkina VI, Fedin AI, Avedisova AS, Ahapkin RV. The effectiveness of Phenotropil in the treatment of asthenic syndrome and chronic fatigue syndrome. *Nervous Diseases*. 2004;(3):28–32. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fenotropila-pri-lechenii-astenicheskogo-sindroma-i-sindroma-hronicheskoy-ustalosti>.
 50. Федин АИ, Соловьева ЭЮ, Миронова ОП, Федотова АВ. Лечение астенического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга (результаты неинтервенционной наблюдательной программы ТРИУМФ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(12):104–111. <https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121104-111>.
 - Fedin AI, Solov'eva EYu, Mironova OP, Fedotova AV. Treatment of asthenic syndrome in patients with chronic cerebral ischemia (results of the TRIUMPH non-interventional observational program). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(12):104–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121104-111>.
 51. Кадыков АС, Шахпаронова НВ, Кашина ЕМ. Астенические состояния в клинике сосудистых заболеваний головного мозга и возможности их коррекции. *Нервные болезни*. 2012;(1):24–28. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/astenicheskie-sostoyaniya-v-klinike-sosudistykh-zabolevaniy-golovnogo-mozga-i-vozmozhnosti-ih-korreksii>.
 - Kadykov AS, Shahparonova NV, Kashina EM. Asthenic conditions in the clinic of vascular diseases of the brain and the possibility of their correction. *Nervous Diseases*. 2012;(1):24–28. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/astenicheskie-sostoyaniya-v-klinike-sosudistykh-zabolevaniy-golovnogo-mozga-i-vozmozhnosti-ih-korreksii>.
 52. Мокина ТВ, Антипенко ЕА, Густов АВ. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Лечебное дело*. 2010;(4):68–72. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fenotropila-pri-lechenii-astenicheskogo-sindroma-u-bolnykh-distirkulyatornoy-entsefalopatiey>.
 - Mokina TV, Antipenko EA, Gustov AV. The effectiveness of Phenotropil in the treatment of asthenic syndrome in patients with dyscirculatory encephalopathy. *Lechebnoe delo*. 2010;(4):68–72. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fenotropila-pri-lechenii-astenicheskogo-sindroma-u-bolnykh-distirkulyatornoy-entsefalopatiey>.
 53. Багир' ЛВ, Батышева ТТ, Бойко АН, Костенко ЕВ., Маневич ТМ, Матвеевская ОВ. Опыт применения фенотропила при лечении амбулаторных больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2006;(8):2–7. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1889>.
 - Bagir' LV, Batysheva TT, Bojko AN, Kostenko EV, Manevich OV, Matvievskaya OV. Experience in the use of phenotropil in the treatment of outpatients in the early recovery period of ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2006;(8):2–7. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/1889>.
 54. Ковальчук ВВ, Скородец АА, Ковальчук ИВ, Стоянова ЕГ, Высоцкая МЛ, Мелихова ЕВ, Ильяйнен ЕВ. Влияние фенотропила на степень восстановления пациентов после перенесенного инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(12-2):38–40. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/12/downloads/ru/031997-72982010127>.
 - Kovalchuk VV, Skoromets AA, Kovalchuk IV, Stoianova EG, Vysotskaia ML, Melikhova EV, Il'iaïnen EV. The effect of phenotropil on the degree of recovery of patients after a stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(12-2):38–40. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/12/downloads/ru/031997-72982010127>.
 55. Жукова НГ, Масенко АЯ, Кузнецова КС, Кичеров НА., Жукова ИА., Гапонова ОВ. Нейрометаболическая терапия при болезни Паркинсона. *Лечащий врач*. 2023;(6):62–68. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.009>.
 - Zhukova NG, Masenko AY, Kuznetsova KS, Kichero NA, Zhukova IA, Gaponova OV. Neurometabolic Therapy for Parkinson's Disease. *Lechaschi Vrach*. 2023;(6):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.009>.
 56. Девликамова ФИ. Эффективность и безопасность препарата Актитропил у пациентов с астеническим синдромом: результаты наблюдательной клинической программы. *Нервные болезни*. 2022;(4):8–18. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12819>.
 - Devlikamova FI. Efficacy and safety of Actitropil in patients with asthenic syndrome: results of an observational clinical program. *Nervous Diseases*. 2022;(4):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12819>.

Вклад авторов. Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors. All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Локшина Анастасия Борисовна, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; aloksh@mail.ru

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

Information about the authors:

Anastasia B. Lokshina, Teaching Assistant of Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; aloksh@mail.ru

Vladimir V. Zakharov, Professor of Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; zakharovenator@gmail.com

Реабилитация после инсульта

Н.А. Пизов, <https://orcid.org/0000-0002-3009-3020>, pizov.n.a@gmail.com

Клиническая больница №2; 150030, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 39

Резюме

Инсульт является одной из наиболее распространенных причин неврологических нарушений у взрослых. Восстановление после инсульта, как правило, неполное, и примерно 50% пациентов остаются инвалидами, что делает их зависимыми от других. Функциональный дефицит после инсульта также связан с огромным финансовым бременем для пациента, семьи и общества. Во всем мире инсульт является основной причиной инвалидности у взрослых, часто приводя к таким расстройствам, как мышечная слабость, сенсорный дефицит, спастичность, проблемы с равновесием, снижение ловкости, трудности в общении и когнитивные нарушения. Увеличение числа людей, перенесших инсульт, создает высокий спрос на эффективные и доступные методы нейрореабилитации. Реабилитация после инсульта направлена на снижение инвалидности путем содействия восстановлению после нарушений, активности или участия. В реабилитационном менеджменте могут использоваться различные техники и методы. Реабилитация после инсульта требует повторяющейся, интенсивной, целенаправленной терапии. Реабилитационные тренировки позволяют эффективно улучшить функцию конечностей у пациентов, перенесших инсульт, и снизить уровень инвалидности. Эффективность большинства вмешательств для верхних и нижних конечностей обусловлена повторением и принципами моторного обучения в зависимости от задачи и контекста. Важными направлениями в области реабилитации пациентов после инсульта будут оптимизация прогнозирования постинсультных исходов, выявление более чувствительных и специфичных биомаркеров для восстановления, индивидуализация реабилитационных мероприятий в зависимости от тяжести и характера сосудистой катастрофы, а также понимание и устранение социально-экономических препятствий в процессе восстановления.

Ключевые слова: инсульт, реабилитация, верхняя конечность, нижняя конечность, ходьба, речевые нарушения, когнитивные нарушения

Для цитирования: Пизов НА. Реабилитация после инсульта. *Медицинский совет.* 2023;17(21):28–33. <https://doi.org/10.21518/ms2023-429>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Rehabilitation after stroke

Nikolai A. Pizov, <https://orcid.org/0000-0002-3009-3020>, pizov.n.a@gmail.com

Clinical Hospital No. 2; 39, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150030, Russia

Abstract

Stroke is one of the most common causes of neurological impairment in adults. Recovery from impairment after a stroke is usually incomplete, and approximately 50% of patients are left with disabilities, making them dependent on others. Functional deficits after stroke are also associated with huge financial burden on the patient, family, and society. Worldwide, stroke is the leading cause of disability in adults, often resulting in impairments such as muscle weakness, sensory deficits, spasticity, balance problems, decreased dexterity, communication difficulties and cognitive impairment. The increased number of stroke survivors creates a high demand for effective and accessible neurorehabilitation treatments. Rehabilitation after stroke aims to reduce disability by facilitating recovery of impairment, activity or participation. Different techniques and methods can be used in rehabilitation management. Stroke rehabilitation requires repetitive, intensive, goal-oriented therapy. Rehabilitation training can effectively improve limb functioning in stroke patients and reduce disability. The effectiveness of most interventions for the upper and lower limbs is driven by repetition and principles of task- and context-specific motor learning. Among the important directions of stroke rehabilitation will be to optimize the prediction of post-stroke outcomes, identify more sensitive and specific recovery biomarkers, personalize rehabilitation measures depending on the severity and nature of the vascular accident, as well as understand and address socio-economic barriers to the recovery process.

Keywords: stroke, rehabilitation, upper limb, lower limb, walking, speech disorders, cognitive impairment

For citation: Pizov NA. Rehabilitation after stroke. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(21):28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-429>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения, затрагивающую миллионы людей во всем мире и оказывающую значительное влияние на социально-экономические и связанные

со здоровьем расходы. Инсульт является распространенным заболеванием во всем мире [1, 2] с пятью основными характеристиками:

- высокая заболеваемость,
- инвалидность,
- смертность,

- рецидивы,
- экономическое бремя.

В 2010 г. в Европе от инсульта пострадало 8,2 млн чел., а общие расходы составили 64 млрд евро за год [3]. Из-за старения общества эти цифры могут вырасти: по оценкам, в период с 2010 по 2030 г. затраты увеличатся в 1,5–2 раза [4]. Широкая распространенность и последствия делают инсульт серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире [5]. Около 40% пациентов, перенесших инсульт, имеют умеренную степень инвалидности, в то время как от 10 до 30% – тяжелую [6].

РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

Реабилитация после инсульта в настоящее время является эффективным средством снижения уровня инвалидности [7]. Наиболее сложные клинические вопросы реабилитации после инсульта: каков потенциал выздоровления этого пациента и какова наилучшая стратегия реабилитации, учитывая его клинический профиль? Реабилитация является сложным процессом, и необходимо учитывать некоторые важные аспекты. Реабилитационные оценки, основанные на функциональном уровне, степени нарушения и восстановлении у пациентов после инсульта, являются важной основой для определения целей реабилитации и формирования программ восстановительного лечения [8]. Пациенты со схожими клиническими проявлениями часто имеют разную неврологическую работоспособность на функциональном уровне. Структурные аномалии головного мозга, вызванные инсультом, могут быть использованы в качестве основы для диагностики заболевания, но их трудно использовать для оценки функциональных нарушений и реабилитации, согласно Международной классификации функционирования, инвалидности и здоровья (МКФ), представленной Всемирной организацией здравоохранения. Эта классификация является важным инструментом выявления и измерения эффективности и результативности реабилитации [9]. Реабилитация является персонализированной с вмешательствами, направленными на цели и предпочтения человека, и помогает свести к минимуму или замедлить инвалидизирующие последствия заболевания [10].

Реабилитация после инсульта чаще всего проводится многопрофильной командой, которая стремится уменьшить нарушения и максимизировать функциональную независимость и участие (социальную интеграцию). Реабилитация направлена на вовлечение пациента в жизненную ситуацию, складывающуюся во внешних условиях¹. Реабилитация при инсульте – это целенаправленный процесс, направленный на то, чтобы помочь пациентам восстановить и сохранить свои социальные, интеллектуальные, умственные и физические способности, а также помочь им выполнять повседневную и социальную деятельность с некоторым уровнем независимости [11, 12].

Реабилитация после инсульта играет ключевую роль, особенно если она начата на ранней стадии, чтобы противодействовать последствиям заболевания. Основной целью является улучшение качества жизни путем предотвращения ухудшения физических функций, оптимизации остаточных возможностей для повышения работоспособности и участия в общественной жизни. Успешная программа реабилитации зависит от особенностей инсульта (таких как тяжесть, тип, локализация) и возраста пациента, общего и предынсультного состояния организма [13].

Реабилитация после инсульта обычно проходит в четыре фазы:

- острая,
- подострая,
- поздняя подострая,
- хроническая [14].

В опубликованных исследованиях имеются различные представления о подострой или подострой поздней стадии: между ними существует противоречие – от 7 дней до 3 мес. и от 3 до 6 мес. Показано, что острая и подострая фазы оказывают большее влияние на восстановление нарушенных функций, чем хронический период. E.J. Schneider et al. отметили, что спонтанное биологическое восстановление мозга наиболее значимо в первые 3 мес. после начала инсульта, оно постепенно ослабевает и является минимальным через 6 мес. [15]. K.N. Borschmann et al. [16] провели лонгитюдное исследование, в котором оценивали функцию верхних конечностей через 14 дней, 6 нед., 3, 6, 12, 18 и 24 мес. после инсульта и обнаружили, что наиболее значимое улучшение произошло через 2–6 нед. после инсульта, но у нескольких пациентов улучшение продолжалось через 24 мес., что согласуется с исследованием C.E. Lang et al. [14]. Первые 3 мес. после инсульта являются наиболее важными для неврологического восстановления в отношении верхних и нижних конечностей и высших мозговых функций. Таким образом, рекомендуется ранний, интенсивный и персонализированный план реабилитации². В то же время показано, что даже через 6 мес. после инсульта у пациента может улучшиться функциональное состояние [17].

ВЕРХНЯЯ КОНЕЧНОСТЬ

Одним из направлений реабилитационных мероприятий считается восстановление двигательной функции верхней конечности (например, дотягивание и хватание), что может оказывать положительное влияние на активность пациента, его способность выполнять повседневные действия (например, принимать пищу, одеваться и мыться). Улучшение функционирования верхних конечностей является одной из основных терапевтических целей реабилитации после инсульта для максимального функционального восстановления пациентов и снижения длительной нетрудоспособности [18, 19].

В соответствии с МКФ [20] могут быть выделены нарушения:

¹ World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Available at: <https://www.who.int/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>.

² Background Concepts in Stroke Rehabilitation. Available at: <http://www.ebrsr.com/evidence-review/3-background-concepts-stroke-rehabilitation>.

- 1) функций организма, такие как значительное отклонение или потеря нервно-мышечных и двигательных функций, связанных с подвижностью суставов, мышечной силой, мышечным тонусом и (или) произвольными движениями;
- 2) структур тела, такие как значительное отклонение в структуре нервной системы, или структур, связанных с движением, например, руки и (или) кисти.

Инсульт может привести к обоим типам нарушений. Нарушение функции верхних конечностей у любого конкретного пациента является сложной задачей по двум причинам:

- 1) эти нарушения не являются статическими, т. е. по мере восстановления двигательных функций тип и характер нарушений могут меняться, поэтому и лечение должно меняться, чтобы воздействовать на нарушения, способствующие дисфункции в определенный момент времени;
- 2) множественные нарушения могут присутствовать одновременно, т. е. у пациента может наблюдаться слабость руки и кисти сразу после инсульта, которая может не исчезнуть, когда через несколько недель или месяцев нарастет спастический тонус; следовательно, со временем могут возникать наслаения нарушений, что затрудняет принятие решения о том, что лечить в первую очередь [21].

Около 55–75% пациентов страдают дисфункцией верхних конечностей на ранней стадии различной степени [22, 23]. После 6 мес. инсульта более 1/3 пациентов будут иметь стойкую дисфункцию верхних конечностей [24, 25], что значительно снижает их способность к самообслуживанию и оказывает физический и психологический стресс пациентам и их семьям [22]. Двигательные нарушения верхней конечности встречаются у 55–75% пациентов с долгосрочными последствиями инсульта [26].

Результаты метаанализа 15 рандомизированных клинических исследований с участием 1081 пациента показали, что использование реабилитационных тренировок в восстановительном периоде инсульта у пациентов с гемиплегией может улучшить двигательную способность верхних конечностей, увеличить мышечную силу, уменьшить боль в конечностях и улучшить качество жизни [27].

НИЖНЯЯ КОНЕЧНОСТЬ И ХОДЬБА

Ходьба считается краеугольным камнем автономной мобильности, что делает необходимым восстановление походки у выживших после инсульта. У пациентов, перенесших инсульт, наблюдаются нарушения походки, вызванные различными причинами, такими как нарушение чувствительности, спастичность, и двигательные нарушения [28, 29]. Нарушения ходьбы и равновесия являются распространенными постинсультными осложнениями, затрагивающими около 2/3 выживших после инсульта [30]. Способность ходить и, как следствие, независимость в повседневной жизнедеятельности имеют решающее значение во многих аспектах, таких как улучшение психологического благополучия, снижение риска

дальнейшего снижения когнитивных функций и повышение общей физической активности [31–33]. Около 50% людей, перенесших инсульт, страдают от нарушения способности ходить через 6 мес. после текущего стандартного лечения [30]. Примерно 20% остаются неспособными самостоятельно ходить через 1 год [34]. Восстановление походки как по количеству, так и по качеству считается задачей первостепенной важности [35]. Восстановление ходьбы после инсульта происходит в основном в течение первых 10 нед., а способность к восстановлению напрямую связана со степенью исходной тяжести [30].

В исследовании A.L. Hsu et al. [36] определено, что показатели ходьбы у пациентов, перенесших инсульт, по сравнению со здоровыми испытуемыми характеризуются сниженной скоростью ходьбы и остаточной пространственной и временной асимметрией влево – вправо. По мнению этих авторов, сила мышц – сгибателей бедра и мышц – разгибателей колена паретичной конечности является наиболее важным фактором, определяющим комфортную или быструю скорость ходьбы. Однако спастичность также является важным фактором этой асимметрии. Подошвенные мышцы-сгибатели тоже влияют на скорость ходьбы [37]. У пациентов с инсультом наблюдаются и другие измененные характеристики при десятиметровой ходьбе, такие как уменьшение длины шага и скорости фазы размаха паретичной конечности, более длительное время одиночной опоры на здоровой стороне и удлиненная фаза двойной поддержки (время перехода с паретичной стороны на здоровую) [38]. Также было показано, что патологическая походка человека с гемиплегией может иметь повышенные энергетические затраты по сравнению со здоровым [39].

В последнее время для улучшения активности были предложены различные подходы к восстановлению функции ходьбы у пациентов после инсульта, включая:

- функциональную электростимуляционную терапию;
- тренировку ходьбы на беговой дорожке;
- роботизированную терапию;
- тренинг по наблюдению за действиями и др. [40].

РЕЧЕВЫЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Вербальная коммуникация необходима для самовыражения и независимости человека [41]. Речевые и языковые трудности, такие как дизартрия или афазия, очень распространены и часто выявляются вместе с двигательными нарушениями у людей, перенесших инсульт [41]. Дизартрией страдают 30–40% людей, перенесших инсульт [42]. Через 6 мес. после инсульта D.T. Wade et al. обнаружили, что у 12% выживших была выраженная афазия, а 57% ссылались на речевые расстройства [43]. J.M. Geddes et al. обнаружили, что изменения речи представляют собой третье наиболее распространенное остаточное нарушение, присутствующее у 51% людей сразу после инсульта и у 27% – в хронической фазе [44]. Так, в исследовании E. Godecke et al. среди 13 654 пациентов с острым инсультом 25% (3477) имели афазию [45]. Люди с афазией имеют более высокую вероятность смертности

и заболеваемости, более низкий уровень социальной активности и низкие показатели возвращения на работу, а также почти в 3 раза больший риск развития депрессии, чем люди без афазии, выжившие после инсульта [46]. По последним глобальным оценкам бремя постинсультной афазии по отношению к ежегодным затратам на заболевание составляет 49,3 млрд австралийских долларов (34,4 млрд долларов США) [47].

Логопедия играет важную роль в обследовании и реабилитации людей, перенесших инсульт, с дизартрией и другими нарушениями речи. Цели реабилитации после инсульта включают улучшение самостоятельности, приема пищи и речевых способностей. Эффективность терапии афазии для функциональной коммуникации была установлена в Кокрейновском обзоре 27 рандомизированных испытаний, включавших 1620 пациентов [48], и подтверждается недавним европейским исследованием [49].

Стратегии лечения постинсультной афазии включают:

- логопедию,
- когнитивную нейрореабилитацию,
- телереабилитацию,
- компьютерное управление,
- экспериментальную фармакотерапию,
- физиотерапию и др. [50].

Спонтанное улучшение языковых функций в зависимости от локализации, размеров инфаркта, выраженности исходного неврологического дефицита, а также индивидуальных особенностей пациента (латерализации речевых функций, возраста и уровня образования) происходит в той или иной степени в течение недель или месяцев после ишемического события [51]. Целью реабилитации пациентов с афазией является обеспечение коммуникации с окружающей средой, компенсация поведенческих дефицитов.

Программа реабилитации должна определяться прежде всего рядом факторов, включая:

- тяжесть и тип афазии;
- этиологию;
- другие когнитивно-поведенческие дисфункции, сопровождающие афазию;
- стадию выздоровления [52].

Тем не менее, основываясь на клинических наблюдениях и исследованиях, первые 3 мес., особенно первые 6 нед. имеют решающее значение в восстановлении после инсульта. Значительное улучшение языковой работоспособности происходит в течение первых 2 нед. после инсульта, после чего динамика восстановления замедляется [51]. Как правило, реабилитация способствует раннему началу лечения из-за взаимосвязей между двумя процессами: спонтанным и зависимым от обучения восстановлением нейронной системы. В хронической фазе терапия должна быть направлена на развитие и закрепление языковых навыков и модификацию коммуникативного поведения [53].

В большинстве случаев постинсультная афазия сочетается с другими когнитивно-поведенческими нарушениями – восприятия, внимания или памяти [50]. Нарушения когнитивных функций, включая внимание, память, обучаемость и зрительно-пространственную ориентацию, также

являются постинсультными симптомами и встречаются у 53,4% перенесших инсульт [54]. Ухудшение памяти возникает после инсульта и может сохраняться в течение многих лет [55]. Систематический обзор распространенности нарушений памяти после инсульта показал, что от 23 до 55% пациентов имеют ухудшение памяти через 3 мес. и от 11 до 31% – через 1 год после инсульта [56]. Обзор, оценивающий жалобы после инсульта, показал, что многие пациенты с инсультом сообщают о проблемах с памятью в повседневной жизни [57], а жалобы на проблемы с памятью встречаются чаще, чем на нарушения в других когнитивных областях [58].

Дефицит внимания является еще одним из наиболее часто наблюдаемых когнитивных нарушений после инсульта [59]. Точная частота дефицита внимания после инсульта является предметом споров. В острой фазе оценки колеблются от 46 до 92%. При выписке из больницы распространенность по различным оценкам составляет от 24 до 51%. Скорость обработки информации также может быть снижена и встречается у 50–70% пациентов после инсульта. У некоторых людей дефицит внимания может со временем восстановиться, но у 20–50% людей, перенесших инсульт, он сохраняется в течение многих лет [59].

Было показано, что эти когнитивные нарушения оказывают негативное влияние на функциональную независимость пациента [60]. Когнитивный дефицит значительно коррелировал с симптомами депрессии через 6 мес. после инсульта [61], что подчеркивает важность лечения когнитивного дефицита для улучшения двигательного функционирования и предотвращения эмоционального дистресса или даже развития клинической депрессии [62]. Тяжелый инсульт, пожилой возраст и мультифокальное поражение головного мозга являются негативными прогностическими факторами когнитивных способностей [63].

Реабилитационные методы для уменьшения нарушений памяти связаны с повторением, группировкой информации, созданием новых ассоциаций, проверкой следов памяти, запоминанием коротких терапевтических текстов. Одним из важных методов улучшения памяти является рисование, при котором пациент должен запомнить и нарисовать представленные модели. Другой терапевтический вариант, поддерживающий семантическую память, а также организацию полученной информации, предполагает сбор пациентами информации о себе, воссоздание на этой основе собственной жизни [64]. Систематический обзор, опубликованный в 2016 г., показал, что у людей, перенесших инсульт, дефицит памяти улучшился вскоре после когнитивной терапии по сравнению с контрольной группой [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реабилитация пациентов после перенесенного инсульта – сложная и трудоемкая задача, это процесс активных мероприятий, в ходе которых человек, ставший инвалидом, приобретает знания и навыки, необходимые для оптимального физического, психологического и социального функционирования. Реабилитационные мероприятия должны включать конкретные, повторяющиеся, интенсивные,

осмысленные и мотивационные задания для улучшения состояния пациентов. Начало реабилитации сразу после инсульта в значительной степени способствует повышению работоспособности пациентов, а ее эффективность зависит от соблюдения пациентами реабилитационных программ и регулярных занятий не только в клинических, но и в домашних условиях. Процесс реабилитации пациентов с инсультом является длительным, из-за чего может снижаться мотивация, которая является ключевым фактором для продолжения лечения и улучшения результата. Знание факторов, связанных с низкой эффективностью реабилитации после инсульта, позволит врачам-реабилитологам быстро выявлять тех пациентов, которые подвержены риску ее срыва, чтобы оказывать им особую помощь и включать их в интенсивное терапевтическое лечение. Наиболее ценными представляются биопсихо-

социальные детерминанты, которые оценивают биологические аспекты, например, возраст, пол, время после инсульта; психологические компоненты, например, депрессия, тревога; социальные факторы, влияющие на человека, например, материальное положение, эффективность формального и неформального ухода в процессе как лечения, так и реабилитации. Информация, основанная на фактических данных, показывает [66], что мотивация к реабилитации играет доминирующую роль в ее процессе, а сильная готовность к ней может способствовать активному поиску пациентами знаний о реабилитационных упражнениях, повышению их осведомленности о реабилитации и снижению уровня инвалидности.



Поступила / Received 11.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 27.10.2023

Принята в печать / Accepted 31.10.2023

Список литературы / References

- Owolabi MO, Thrift AG, Martins S, Johnson W, Pandian J, Abd-Allah F et al. The state of stroke services across the globe: Report of World Stroke Organization-World Health Organization surveys. *Int J Stroke*. 2021;16(8):889–901. <https://doi.org/10.1177/17474930211019568>.
- Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat*. 2018;3238165. <https://doi.org/10.1155/2018/3238165>.
- Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*. 2012;19(1):155–162. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x>.
- Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245–254. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61953-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61953-4).
- Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*. 2020;51(8):2418–2427. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029606>.
- Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, Choi JY, Glasberg JJ, Graham GD et al. Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: a clinical practice guideline. *Stroke*. 2005;36(9):e100–e143. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000180861.54180.FF>.
- Stinear CM, Lang CE, Zeiler S, Byblow WD. Advances and challenges in stroke rehabilitation. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):348–360. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30415-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30415-6).
- Boyd LA, Hayward KS, Ward NS, Stinear CM, Rosso C, Fisher RJ et al. Biomarkers of Stroke Recovery: Consensus-Based Core Recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31(10-11):864–876. <https://doi.org/10.1177/1545968317732680>.
- Marotta N, Ammendolia A, Marinaro C, Demeco A, Moggio L, Costantino C. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) and correlation between disability and finance assets in chronic stroke patients. *Acta Biomed*. 2020;91(3):e2020064. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.8968>.
- Suputtitad A. Editorial: Highlights in medical and surgical rehabilitation 2021/22. *Front Rehabil Sci*. 2023;4:1219924. <https://doi.org/10.3389/fresc.2023.1219924>.
- Rensink M, Schuurmans M, Lindeman E, Hafsteinsdóttir T. Task-oriented training in rehabilitation after stroke: systematic review. *J Adv Nurs*. 2009;65(4):737–754. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2008.04925.x>.
- Lang CE, Lohse KR, Birkenmeier RL. Dose and timing in neurorehabilitation: prescribing motor therapy after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(6):549–555. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000256>.
- Stewart C, Subbarayan S, Paton P, Gemmell E, Abrahams I, Myint PK et al. Non-pharmacological interventions for the improvement of post-stroke activities of daily living and disability amongst older stroke survivors: A systematic review. *PLoS ONE*. 2018;13(10):e0204774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204774>.
- Lang CE, Waddell KJ, Barth J, Holleran CL, Strube MJ, Bland MD. Upper Limb Performance in Daily Life Approaches Plateau Around Three to Six Weeks Post-stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2021;35(10):903–914. <https://doi.org/10.1177/15459683211041302>.
- Schneider EJ, Lannin NA, Ada L, Schmidt J. Increasing the amount of usual rehabilitation improves activity after stroke: a systematic review. *J Physiother*. 2016;62(4):182–187. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2016.08.006>.
- Borschmann KN, Hayward KS. Recovery of upper limb function is greatest early after stroke but does continue to improve during the chronic phase: a two-year, observational study. *Physiotherapy*. 2020;107:216–223. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2019.10.001>.
- Teasell R, Rice D, Richardson M, Campbell N, Madady M, Hussein N et al. The next revolution in stroke care. *Expert Rev Neurother*. 2014;14(11):1307–1314. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.968130>.
- Pollock A, Farmer SE, Brady MC, Langhorne P, Mead GE, Mehrholz J, van Wijck F. Interventions for improving upper limb function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD010820. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010820.pub2>.
- Veerbeek JM, Langbroek-Amersfoort AC, van Wegen EE, Meskers CG, Kwakkel G. Effects of Robot-Assisted Therapy for the Upper Limb After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31(2):107–121. <https://doi.org/10.1177/1545968316666957>.
- Geyh S, Cieza A, Schouten J, Dickson H, Frommelt P, Omar Z et al. ICF Core Sets for stroke. *J Rehabil Med*. 2004;(Suppl. 44):135–141. <https://doi.org/10.1080/16501960410016776>.
- Raghavan P. Upper Limb Motor Impairment After Stroke. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015;26(4):599–610. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2015.06.008>.
- Omar NH, Mohd Nordin NA, Chai SC, Abdul Aziz AF. Functionality among stroke survivors with upper limb impairment attending community-based rehabilitation. *Med J Malaysia*. 2020;75(2):146–151. Available at: <https://www.e-mjm.org/2020/v75n2/stroke-survivors.pdf>.
- Arwert H, Schut S, Boiten J, Vliet Vlieland T, Meesters J. Patient reported outcomes of hand function three years after stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2018;25(1):13–19. <https://doi.org/10.1080/10749357.2017.1385232>.
- Tosto-Mancuso J, Tabacof L, Herrera JE, Breyman E, Dewil S, Cortes M et al. Gamified Neurorehabilitation Strategies for Post-stroke Motor Recovery: Challenges and Advantages. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022;22(3):183–195. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01181-y>.
- Nijland RH, van Wegen EE, Harmeling-van der Wel BC, Kwakkel G. Presence of finger extension and shoulder abduction within 72 hours after stroke predicts functional recovery: early prediction of functional outcome after stroke: the EPOS cohort study. *Stroke*. 2010;41(4):745–750. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.572065>.
- Lawrence ES, Coshall C, Dundas R, Stewart J, Rudd AG, Howard R, Wolfe CD. Estimates of the prevalence of acute stroke impairments and disability in a multiethnic population. *Stroke*. 2001;32(6):1279–1284. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.6.1279>.
- Huang J, Ji JR, Liang C, Zhang YZ, Sun HC, Yan YH, Xing XB. Effects of physical therapy-based rehabilitation on recovery of upper limb motor function after stroke in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med*. 2022;11(2):521–531. <https://doi.org/10.21037/apm-21-3710>.
- Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke*. 2004;35(1):134–139. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000105386.05173.5E>.
- Bohannon RW, Andrews AW, Smith MB. Rehabilitation goals of patients with hemiplegia. *Int J Rehabil Res*. 1988;11(2):181–184. <https://doi.org/10.1097/00004356-198806000-00012>.
- Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Recovery of walking function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995;76(1):27–32. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(95\)80038-7](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(95)80038-7).

31. Trompetto C, Marinelli L, Mori L, Cossu E, Zilioli R, Simonini M et al. Postactivation depression changes after robotic-assisted gait training in hemiplegic stroke patients. *Gait Posture*. 2013;38(4):729–733. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2013.03.011>.
32. Chou MY, Nishita Y, Nakagawa T, Tange C, Tomida M, Shimokata H et al. Role of gait speed and grip strength in predicting 10-year cognitive decline among community-dwelling older people. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):186. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1199-7>.
33. Kramer SF, Hung SH, Brodtmann A. The Impact of Physical Activity Before and After Stroke on Stroke Risk and Recovery: a Narrative Review. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(6):28. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0949-4>.
34. Skilbeck CE, Wade DT, Hewer RL, Wood VA. Recovery after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983;46(1):5–8. <https://doi.org/10.1136/jnnp.46.1.5>.
35. Negri F, Gasparini G, Guanzirio E, Vitale JA, Banfi G, Molteni F. Using an Accelerometer-Based Step Counter in Post-Stroke Patients: Validation of a Low-Cost Tool. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):3177. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093177>.
36. Hsu AL, Tang PF, Jan MH. Analysis of impairments influencing gait velocity and asymmetry of hemiplegic patients after mild to moderate stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84(8):1185–1193. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(03\)00030-3](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(03)00030-3).
37. Cramp MC, Greenwood RJ, Gill M, Rothwell JC, Scott OM. Low intensity strength training for ambulatory stroke patients. *Disabil Rehabil*. 2006;28(13-14):883–889. <https://doi.org/10.1080/09638280500535157>.
38. Wist S, Clivaz J, Sattelmayer M. Muscle strengthening for hemiparesis after stroke: A meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59(2):114–124. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.02.001>.
39. Hill TR, Gjellesvik TI, Moen PM, Tørrhaug T, Fimland MS, Helgerud J, Hoff J. Maximal strength training enhances strength and functional performance in chronic stroke survivors. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(5):393–400. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31824ad5b8>.
40. Moon Y, Bae Y. The effect of backward walking observational training on gait parameters and balance in chronic stroke: randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2022;58(1):9–15. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.21.06869-6>.
41. Tamplin J. A pilot study into the effect of vocal exercises and singing on dysarthric speech. *NeuroRehabilitation*. 2008;23(3):207–216. <https://doi.org/10.3233/NRE-2008-23302>.
42. Mahler LA, Ramig LO. Intensive treatment of dysarthria secondary to stroke. *Clin Linguist Phon*. 2012;26(8):681–694. <https://doi.org/10.3109/02699206.2012.696173>.
43. Wade DT, Hewer RL, David RM, Enderby PM. Aphasia after stroke: natural history and associated deficits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(1):11–16. <https://doi.org/10.1136/jnnp.49.1.11>.
44. Geddes JM, Fear J, Tennant A, Pickering A, Hillman M, Chamberlain MA. Prevalence of self reported stroke in a population in northern England. *J Epidemiol Community Health*. 1996;50(2):140–143. <https://doi.org/10.1136/jech.50.2.140>.
45. Godecke E, Armstrong E, Rai T, Ciccone N, Rose ML, Middleton S et al. A randomized control trial of intensive aphasia therapy after acute stroke: The Very Early Rehabilitation for SpEEch (VERSE) study. *Int J Stroke*. 2021;16(5):556–572. <https://doi.org/10.1177/1747493020961926>.
46. Ali M, Lyden P, Brady M. Aphasia and Dysarthria in Acute Stroke: Recovery and Functional Outcome. *Int J Stroke*. 2015;10(3):400–406. <https://doi.org/10.1111/ijis.12067>.
47. Ellis C, Simpson AN, Bonilha H, Mauldin PD, Simpson KN. The one-year attributable cost of poststroke aphasia. *Stroke*. 2012;43(5):1429–1431. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.647339>.
48. Brady MC, Kelly H, Godwin J, Enderby P, Campbell P. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD000425. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000425.pub4>.
49. Breitenstein C, Grewe T, Flöel A, Ziegler W, Springer L, Martus P et al. Intensive speech and language therapy in patients with chronic aphasia after stroke: a randomised, open-label, blinded-endpoint, controlled trial in a health-care setting. *Lancet*. 2017;389(10078):1528–1538. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30067-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30067-3).
50. Cichon N, Włodarczyk L, Saluk-Bijak J, Bijak M, Redlicka J, Gorniak L, Miller E. Novel Advances to Post-Stroke Aphasia Pharmacology and Rehabilitation. *J Clin Med*. 2021;10(17):3778. <https://doi.org/10.3390/jcm10173778>.
51. Osa García A, Brambati SM, Brisebois A, Désilets-Barnabé M, Houzé B, Bedetti C et al. Predicting Early Post-stroke Aphasia Outcome From Initial Aphasia Severity. *Front Neurol*. 2020;11:120. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00120>.
52. Picano C, Quadri A, Pisano F, Marangolo P. Adjunctive Approaches to Aphasia Rehabilitation: A Review on Efficacy and Safety. *Brain Sci*. 2021;11(1):41. <https://doi.org/10.3390/brainsci11010041>.
53. Kiran S, Thompson CK. Neuroplasticity of Language Networks in Aphasia: Advances, Updates, and Future Challenges. *Front Neurol*. 2019;10:295. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00295>.
54. Barbay M, Diouf M, Roussel M, Godefroy O. Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence in Post-Stroke Neurocognitive Disorders in Hospital-Based Studies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;46(5-6):322–334. <https://doi.org/10.1159/000492920>.
55. Schaapsmeesters P, Maaijwee NA, van Dijk EJ, Rutten-Jacobs LC, Arntz RM, Schoonderwaldt HC et al. Long-term cognitive impairment after first-ever ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2013;44(6):1621–1628. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000792>.
56. Snaphaan L, de Leeuw FE. Poststroke memory function in nondemented patients: a systematic review on frequency and neuroimaging correlates. *Stroke*. 2007;38(1):198–203. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000251842.34322.8f>.
57. Van Rijsbergen MW, Mark RE, de Kort PL, Sitskoorn MM. Subjective cognitive complaints after stroke: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(3):408–420. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.003>.
58. Lamb F, Anderson J, Saling M, Dewey H. Predictors of subjective cognitive complaint in postacute older adult stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(9):1747–1752. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.02.026>.
59. Loetscher T, Potter KJ, Wong D, das Nair R. Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(11):CD002842. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002842.pub3>.
60. Middleton LE, Lam B, Fahmi H, Black SE, McIlroy WE, Stuss DT et al. Frequency of domain-specific cognitive impairment in sub-acute and chronic stroke. *NeuroRehabilitation*. 2014;34(2):305–312. <https://doi.org/10.3233/NRE-131030>.
61. Williams OA, Demeyere N. Association of Depression and Anxiety With Cognitive Impairment 6 Months After Stroke. *Neurology*. 2021;96(15):e1966–e1974. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001748>.
62. Torrisi M, De Cola MC, Buda A, Carioti L, Scaltrito MV, Bramanti P et al. Self-Efficacy, Poststroke Depression, and Rehabilitation Outcomes: Is There a Correlation? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(11):3208–3211. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.021>.
63. Ghafar MZAA, Miptah HN, O'Caomh R. Cognitive screening instruments to identify vascular cognitive impairment: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019;34(8):1114–1127. <https://doi.org/10.1002/gps.5136>.
64. De Lima MFR, Cavendish BA, de Deus JS, Buratto LG. Retrieval Practice in Memory- and Language-Impaired Populations: A Systematic Review. *Arch Clin Neuropsychol*. 2020;35(7):1078–1093. <https://doi.org/10.1093/arclin/aaaa035>.
65. Das Nair R, Cogger H, Worthington E, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for memory deficits after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(9):CD002293. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002293.pub3>.
66. Maggio MG, Latella D, Maresca G, Sciarra F, Manuli A, Naro A et al. Virtual Reality and Cognitive Rehabilitation in People With Stroke: An Overview. *J Neurosci Nurs*. 2019;51(2):101–105. <https://doi.org/10.1097/JNN.0000000000000423>.

Информация об авторе:

Пизов Николай Александрович, заведующий отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушениями функции центральной нервной системы, врач по медицинской реабилитации, Клиническая больница №2; 150030, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 39; pizov.n.a@gmail.com

Information about the author:

Nikolai A. Pizov, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Patients with Disorders of the Central Nervous System, Medical Rehabilitation Doctor, Clinical Hospital No. 2; 39, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150030, Russia; pizov.n.a@gmail.com

Когнитивные нарушения и депрессия

И.С. Преображенская[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9097-898X>, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

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

Резюме

Обсуждается общность когнитивных нарушений и депрессии. Нарушения в когнитивной сфере являются основными симптомами депрессивного расстройства, и наиболее часто именно когнитивные нарушения снижают работоспособность и качество жизни пациентов с клинически значимой депрессией. Наиболее частыми когнитивными расстройствами у таких пациентов являются: дефицит внимания (как зрительного, так и слухоречевого), снижение уровня кратковременной и оперативной памяти, трудности, возникающие при обработке информации любой модальности, снижение скорости обработки информации, а также трудности выстраивания программы деятельности и контроля за ее исполнением. Когнитивным симптомом, требующим дополнительного обсуждения, является т. н. когнитивное искажение – смещение фокуса от положительных стимулов к отрицательным, а также неверные реакции на отрицательную обратную связь и принятие решений. Депрессивный эпизод развивается на фоне дисметаболических и дисфункциональных церебральных изменений в миндалевидном теле, поясной коре, гиппокампе, орбитофронтальной и медиобазальной лобной коре. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших депрессию, сохраняются и после выхода из депрессии. По образному выражению, принятому в научной среде специалистов, изучающих когнитивные нарушения при депрессии, каждый депрессивный эпизод образует непреходящие «когнитивные рубцы». Предположительно, когнитивная дисфункция может быть одним из факторов риска развития депрессивного расстройства. Депрессия, в свою очередь, является фактором риска развития деменции, в т. ч. при болезни Альцгеймера и сосудистом поражении головного мозга: проведенные исследования показали, что трансформация выраженных когнитивных нарушений, связанных с депрессией, в деменцию у пожилых пациентов за пять лет может достигать 70%. Несомненную общность депрессии и когнитивной дисфункции подчеркивает частота представленности депрессии у пациентов с когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: деменция, большое когнитивное расстройство, малое когнитивное расстройство, субъективное когнитивное расстройство, сосудистые когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, сосудистые антагонисты NMDA-рецепторов

Для цитирования: Преображенская И.С. Когнитивные нарушения и депрессия. *Медицинский совет.* 2023;17(21):34–43. <https://doi.org/10.21518/ms2023-246>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Cognitive impairment and depression

Irina S. Preobrazhenskaya[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9097-898X>, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

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

Abstract

The commonality of cognitive impairment and depression is discussed. Cognitive symptoms are the main symptoms of depressive disorder and, most often, it is cognitive impairment that reduces the performance and quality of life of depressed patients. The most common cognitive disorders in depressed patients are: attention deficit (both visual and auditory), decrease in the level of short-term and operative memory, difficulties in processing information of any modality, a decrease in the speed of information processing, as well as difficulties in building an activity program and monitoring her execution. A cognitive symptom that requires further discussion is the so-called cognitive distortion – a shift in focus from positive to negative stimuli, as well as incorrect reactions to negative feedback and decision making. A depressive episode develops against the background of dysmetabolic and dysfunctional cerebral changes in the amygdala, cingulate cortex, hippocampus, orbitofrontal and mediobasal frontal cortex. Cognitive impairment in patients who have had depression persists after recovery from depression; according to the figurative expression adopted in the scientific community of specialists studying cognitive impairment in depression, each depressive episode forms permanent “cognitive scars”. Presumably, cognitive dysfunction may be one of the risk factors for the development of a depressive disorder; depression, in turn, is a risk factor for the development of dementia, including in Alzheimer’s disease and cerebrovascular disease: studies have shown that the transformation of severe cognitive impairment associated with depression into dementia in elderly patients can reach 70% in five years. The undoubted commonality of depression and cognitive dysfunction is emphasized by the frequency of depression in patients with cognitive impairment.

Keywords: dementia, major neurocognitive disorder, minor neurocognitive disorder, subjective cognitive disorder, vascular cognitive impairment, Alzheimer’s disease, NMDA receptor antagonists

For citation: Preobrazhenskaya IS. Cognitive impairment and depression. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(21):34–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-246>

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

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные расстройства – полиэтиологический синдром, встречающийся как при многих заболеваниях, протекающих с поражением головного мозга, так и у пациентов без видимых морфологических церебральных изменений. Распространенность когнитивных нарушений в мире возрастает с каждым годом. Так, по данным Cochrane Library, в 2022 г. в мире живут с деменцией более 40 млн пациентов; ожидается, что к 2050 г. это число увеличится до 115 млн [1–7]. Частота распространения умеренных когнитивных расстройств (УКР) еще более высока. Так, J.J. Manly et al. [8], исследуя частоту возникновения и последующую динамику УКР, показали, что в среднем у 21% пожилых пациентов за год развиваются УКР. Исследование было выполнено включением 2 364 выходцев из стран Карибского бассейна латиноамериканского происхождения, афроамериканцев или белого неиспаноязычного населения, в возрасте 65 лет и старше, у которых не было деменции при первоначальном обследовании.

Результаты выполненных 10 517 нейропсихологических исследований показали, что у 21% здоровых пожилых людей развивались УКР (годовой уровень заболеваемости = 5,1%, 95% ДИ = 4,6–5,6%). Из тех, у кого изначально были УКР, у 21,8% впоследствии была диагностирована болезнь Альцгеймера (БА) (годовой уровень заболеваемости = 5,4%; 95% ДИ = 4,7–6,3%), 47% остались без изменений, а у 31% пациентов когнитивные функции вернулись к норме. У людей с УКР вероятность развития БА была в 2,8 раза выше, чем у здоровых пожилых. УКР с нарушением памяти и, по крайней мере, еще одной когнитивной функцией были связаны с самым высоким риском развития БА, а также с наименьшей вероятностью регресса заболевания к норме при последующих наблюдениях.

K.M. Ishikawa et al. [9] сообщают о том, что когнитивные нарушения манифестируют у 27% пожилых пациентов в год; дополнительное увеличение частоты развития УКР в популяции, продемонстрированное в настоящем исследовании, наиболее вероятно связано с дополнительной социальной изоляцией, которая в связи с пандемией COVID-19 была привычна для пожилых людей в то время, когда производилось исследование.

Для оценки частоты распространения субъективных когнитивных нарушений (СКР) S. Röhr et al. [10] выполнили международное когортное исследование. Авторы объединили данные отдельных участников для 16 когорт из 15 стран (членов консорциума COSMIC (Cohort Studies of Memory in an International Consortium)) и использовали качественные и количественные методы гармонизации. Выборка включала 39 387 лиц старше 60 лет без когнитивных нарушений. Распространенность СКР в исследованиях составила около одной четверти (23,8%, 95% ДИ = 23,3–24,4%), однако оценки распространенности в разных исследованиях сильно различались. Исследование показало, что распространенность СКР была выше у мужчин, чем у женщин, среди лиц с более низким уровнем образования, в странах с низким

и средним уровнем дохода по сравнению со странами с высоким уровнем дохода, а также в исследованиях, проведенных в более поздние годы, либо десятилетия. Таким образом, проведенное исследование свидетельствует не только о большой распространенности СКР среди пожилого населения планеты, но и о возрастании частоты развития СКР в мире в последние годы.

Следует также отметить, что представленные данные демонстрируют частоту развития деменции, УКР и СКР у пожилых людей. У людей среднего и тем более молодого возраста частота представленности когнитивных нарушений, по сути, в настоящее время остается неизвестной.

СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Согласно современным классификациям DSM-V и МКБ-11, выделяют большое и малое нейрокогнитивное расстройство, а также СКР. Термины «деменция» и «умеренное когнитивное расстройство» являются устаревшими и в этих классификациях не используются (табл. 1).

Важными отличиями определения тяжести и характера когнитивных нарушений в соответствии с современной классификацией являются необходимость подтверждения сохранного сознания и исключение другого психического расстройства. Таким образом, когнитивные нарушения, например, при депрессии, не являются нейрокогнитивными нарушениями. Эта особенность классификации, на наш взгляд, не является слишком удачной, поскольку когнитивные нарушения при депрессии наиболее вероятно обусловлены в т. ч. и структурными нарушениями, о чем пойдет речь дальше в настоящей статье.

Критерии СКР были предложены F. Jessen et al. [12] (рис. 1); определение СКР также включено в критерии диагностики когнитивных нарушений МКБ-11.

Таким образом, в настоящей классификации также подчеркивается, что наличие другого психического заболевания, в частности депрессии, исключает возможность установления диагноза «СКР». Таким образом, создание современных критериев диагностики когнитивных расстройств, с одной стороны, позволило более логично подойти к установлению диагноза наиболее частой деменции – БА, т. е. фактически выявить наиболее злокачественный вариант развития когнитивных расстройств, но с другой – полностью лишило врачей (неврологов и психиатров) возможности определять тяжесть когнитивных нарушений при депрессии и других психических расстройствах.

Следует также отметить, что в текущую классификацию не внесены аспекты диагностики связанного с возрастом изменения когнитивных функций, при том что некоторое изменение когнитивных функций наблюдается и при нормальном старении – с возрастом человек становится менее гибким как в поведении, так и в отношении жизненных привычек; становится трудно менять привычные, устоявшиеся условия жизни, начинать новые дела и усваивать новую информацию. В свою очередь, это может привести к снижению числа новых навыков и знаний. Указанные изменения не являются заболеванием,

- **Таблица 1.** Дифференциально-диагностические критерии большого и малого нейрокогнитивного расстройства (адапт. из [11])
- **Table 1.** Differential diagnostic criteria for major and mild neurocognitive disorders (adapted from [11])

Диагностические критерии	Большое нейрокогнитивное расстройство/деменция		Малое нейрокогнитивное расстройство/УКР	
А	Значительное снижение когнитивных функций в одной или нескольких когнитивных областях, основанное на:		Умеренное снижение когнитивных функций в одной или нескольких когнитивных областях на основании:	
	1.	Беспокойство по поводу значительного снижения, выраженное отдельным или надежным источником информации или наблюдаемое клиницистом	1.	Беспокойство по поводу легкого снижения, выраженное отдельным или надежным источником информации или наблюдаемое клиницистом
	2.	Значительное нарушение, подтвержденное объективной когнитивной оценкой	2.	Умеренное нарушение, подтвержденное объективной когнитивной оценкой
Б	Вмешательство в независимость в повседневной деятельности		Отсутствие вмешательства в независимость в повседневной деятельности, хотя эта деятельность может потребовать больше времени и усилий, приспособления или компенсаторных стратегий	
С	Не только во время бреда			
Д	Не может быть объяснено другим психическим расстройством			
Е	Укажите один или несколько этиологических подтипов «вследствие»			
	• Болезнь Альцгеймера • Цереброваскулярное заболевание (сосудистое нейрокогнитивное расстройство) • Лобно-височная долевая дегенерация (лобно-височное нейрокогнитивное расстройство) • Деменция с тельцами Леви (нейрокогнитивное расстройство с тельцами Леви) • Болезнь Паркинсона • Болезнь Гентингтона • Травматическое повреждение мозга • ВИЧ-инфекция • Прионная болезнь • Другое заболевание • Множественная этиология			

- **Рисунок 1.** Критерии субъективного снижения когнитивных функций (адапт. из [12])

- **Figure 1.** Criteria for subjective cognitive decline (adapted from [12])

Самопереживаемое стойкое снижение когнитивных способностей по сравнению с ранее нормальным состоянием и не связанное с острым событием.

Нормальные показатели с поправкой на возраст, пол и образование при выполнении стандартизованных когнитивных тестов, которые используются для классификации УКР или продромальной БА

1 и 2 должны присутствовать.

Критерии исключения

- УКР, продромальная стадия БА или деменция
- Может быть объяснено психическим* или неврологическим заболеванием (кроме БА), медицинским вмешательством, приемом лекарств или употреблением психоактивных веществ

*Отдельные симптомы депрессии или тревоги, не достигающие порога расстройства, не считаются критериями исключения.

но, несомненно, снижают качество жизни, адаптацию в меняющемся социуме, а также могут быть основой для ускорения развития когнитивных расстройств в рамках поражения головного мозга [13, 14].

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ ДЕПРЕССИИ

Депрессия – чрезвычайно частое психическое расстройство [15–21]. Согласно существующим данным, депрессией в мире страдают не менее 300 млн пациентов, причем частота случаев депрессии ежегодно

увеличивается: в среднем общемировой прирост депрессивных расстройств составляет 18% в течение 10 лет [22]. Таким образом, каждый десятый взрослый на планете переживает в течение жизни хотя бы один депрессивный эпизод. Пик распространенности депрессии приходится на молодой возраст – к 19 годам каждый четвертый молодой человек в США и странах ЕС переживает хотя бы один депрессивный эпизод [23]. К пожилому возрасту распространенность депрессии несколько снижается до 10–15% в популяции, однако при утрате пожилым человеком супруга/супруги, круга общения и/или при помещении в социальное учреждение – возрастает до 20–25%.

Критерии депрессивного расстройства согласно DSMV представлены на *рис. 2*

Когнитивные нарушения являются типичными проявлениями депрессии. Наиболее частыми когнитивными расстройствами у депрессивных пациентов являются: дефицит внимания (как зрительного, так и слухоречевого), снижение уровня кратковременной и оперативной памяти, трудности, возникающие при обработке информации любой модальности, снижение скорости обработки информации, а также трудности выстраивания программы деятельности и контроля за ее исполнением. Когнитивным симптомом, требующим дополнительного обсуждения, является т. н. когнитивное искажение – смещение фокуса от положительных стимулов к отрицательным, а также неверные реакции на отрицательную обратную связь и принятие решений. Согласно исследованиям,

● **Рисунок 2.** Критерии депрессивного расстройства (адапт. из [5])

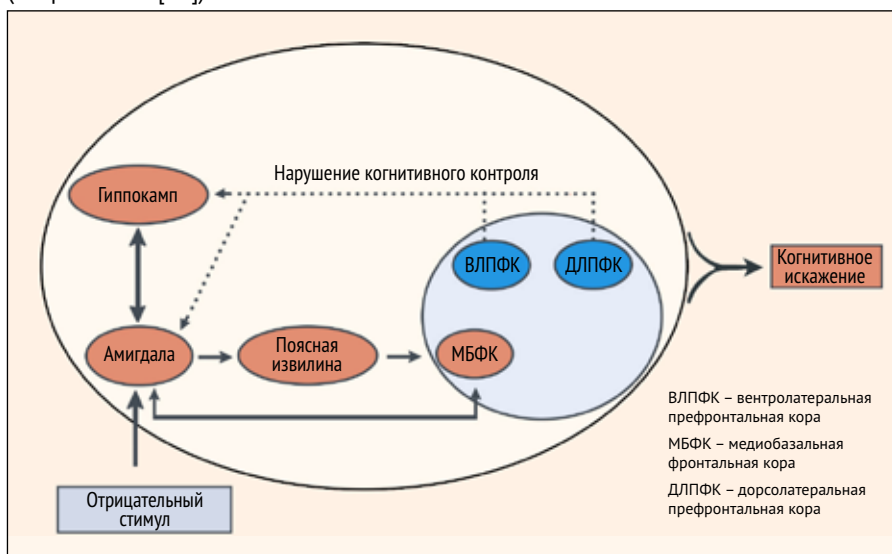
● **Figure 2.** Criteria for depressive disorder (adapted from [5])

Один из симптомов А-категории должен держаться на протяжении минимум двух недель. Необходимо не менее 5 из 9 критериев А-категории, один из которых первый или второй:	
А.	
1.	Депрессивное настроение большую часть дня определяется по самоотчету или наблюдениям окружающих. Это состояние может быть описано как грусть, пустота или безнадежность
2.	Явно снизившийся интерес или удовольствие от различных видов активности большую часть дня, практически на протяжении всего дня
3.	Значимая потеря веса при отсутствии диеты или прибавление в весе
4.	Неспособность спать или чрезмерный сон на протяжении многих дней
5.	Психомоторное возбуждение или ступор на протяжении многих дней
6.	Усталость и потеря энергии на протяжении многих дней
7.	Ощущение собственной бесполезности или виновности на протяжении многих дней
8.	Снижение способности мыслить или концентрироваться или нерешительность на протяжении многих дней
9.	Регулярные мысли о смерти (не связанные со страхом смерти), суицидальные фантазии без четко определенного плана, или суицидальные попытки, или конкретизированный план по совершению суицида
В. Симптомы способствуют клинически значимому дистрессу и снижению функционирования в социальной, профессиональной и других значимых сферах жизни	
С. Эпизод не вызван воздействием веществ или органическим расстройством	
Д. Явление не может быть лучше объяснено шизоаффективным расстройством, шизофренией, бредовым расстройством, каким-либо другим расстройством шизофренического спектра и психотическими расстройствами	
Е. В анамнезе нет эпизода мании или гипомании	

проведенным S.G. Disner et al. [24], когнитивное искажение при депрессии – симптом, связанный с функциональными и морфологическими изменениями головного мозга. Сигналы от входящих отрицательных стимулов вызывают гиперактивность в таламусе, передаются от таламуса к миндалевидному телу и гиппокампу, которые, в свою очередь, демонстрируют при депрессии взаимное облегчение проведения импульсов во время обработки эмоциональной информации. Далее импульс направляется к поясной коре (ПК). Различные отделы ПК имеют разные когнитивные роли: так, вентральная ПК участвует в маркировке стимулов с эмоциональной валентностью, а ростральная ПК определяет стимулы с самореферентными значениями. Поясная кора передает лимбическую активность в более высокие области коры, такие как префронтальная кора (ПФК). В то же время гипоактивность дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) обуславливает снижение когнитивного контроля и адаптивной регуляции. Конечным результатом этого процесса

● **Рисунок 3.** Схема обработки эмоционально негативных импульсов при когнитивном искажении (адапт. из [24])

● **Figure 3.** Emotionally negative stimuli processing scheme in cognitive distortion (adapted from [24])



является повышение осведомленности, сознательный выбор и обработка преимущественно негативных раздражителей из окружающей среды (рис. 3).

L.G. Kiloh в 1961 г. [25] предложил называть выраженные когнитивные нарушения при депрессии, приводящие к социальной дезадаптации, термином «псевдодеменция».

Клинических критериев псевдодеменции при этом предложено не было. В настоящее время термин «псевдодеменция», как и «деменция», не используется в современных классификациях и в клинической практике.

Вместе с тем выраженность когнитивных нарушений при депрессии часто такова, что приводит к социальной дезадаптации пациентов. Результаты проведенных исследований показывают, что когнитивные нарушения при депрессии – результат нейрохимических изменений и, как следствие, снижения функции преимущественно лобных долей, лимбической системы и гиппокампа [26, 27]. Некоторые исследования демонстрируют также, что депрессия приводит не только к нейрохимическим, но и к структурным церебральным изменениям. Так, P. Gorwood et al. показали, что размер гиппокампа обратно пропорционален продолжительности депрессии, при этом меньшие размеры гиппокампа связаны с более тяжелой историей заболевания [28]. Снижение объема гиппокампов также было связано с количеством и тяжестью предыдущих депрессивных эпизодов.

Когнитивные нарушения прямо связаны с выраженностью депрессивного расстройства. Так, исследования, посвященные анализу когнитивных нарушений у молодых пациентов с депрессией, состояние которых не потребовало госпитализации (депрессивный эпизод легкой и средней степени тяжести) свидетельствуют об отсутствии у этих пациентов выраженных когнитивных расстройств [29]. Вместе с тем исследование когнитивных нарушений у пациентов такого же возраста с тяжелой депрессией показало наличие у пациентов несомненного когнитивного снижения с преимущественным страданием рабочей памяти в сочетании с лобной дисфункцией (нарушение выстраивания программы, обработки информации, контроля за выполняемыми операциями) [30]. Сходные данные были получены и другими исследователями [31, 32]. Таким образом, результаты выполненных исследований свидетельствуют, что когнитивные нарушения при депрессии развиваются в любом возрасте и определяются не возрастом пациентов, а тяжестью собственно депрессии.

Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших депрессию, сохраняются и после выхода из депрессии; по образному выражению, принятому в научной среде специалистов, изучающих когнитивные нарушения при депрессии, каждый депрессивный эпизод образует непреходящие «когнитивные рубцы» [33]. Так, исследование, проведенное M. Halvorsen et al. [22], было посвящено оценке тяжести когнитивных нарушений у пациентов, находящихся в текущем депрессивном эпизоде, а также в зависимости от наличия, количества и тяжести предыдущих депрессивных эпизодов. В исследование были включены 168 пациентов, из них на момент исследования депрессия была выявлена у 37 пациентов, в анамнезе депрессивный эпизод был отмечен у 81 пациента. Диагноз «депрессия» был установлен в соответствии с международными критериями DSM-IV. На основании информации, полученной в ходе клинического интервью, испытуемые были разделены на две группы: 1) пациенты,

в настоящее время находящиеся в депрессии, или 2) пациенты, пережившие депрессивное состояние. За заверченный депрессивный эпизод принимали депрессивное расстройство с полным восстановлением не менее чем за 8 нед. до включения в исследование. Всем пациентам выполнялось количественное нейропсихологическое тестирование с помощью формализованных шкал. Полученные результаты сравнивались с таковыми у группы 3 – добровольцев, никогда не имевших депрессии. Все три группы были сопоставимы по полу, возрасту и уровню образования.

Проведенное исследование показало, что пациенты в текущем депрессивном эпизоде достоверно хуже выполняют тесты на внимание, чем пациенты с депрессивным эпизодом в анамнезе ($p = 0,005$) или никогда не имевшие депрессии ($p = 0,010$). У пациентов в депрессии также было достоверно больше время реакции ($p = 0,004$ при сравнении с пациентами с депрессивным эпизодом в анамнезе, $p = 0,034$ по сравнению с пациентами, не болевшими депрессией). Вместе с тем уровень внимания ($p = 0,004$), как и скорость реакции ($p = 0,034$) были достоверно хуже у пациентов с депрессивным эпизодом в анамнезе по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, никогда не страдавших депрессией.

H.J. Conradi et al. [34] оценивали динамику эмоциональных и когнитивных расстройств у 267 пациентов с депрессией в течение трех лет. Когнитивный статус, наличие и выраженность депрессии оценивались один раз в три месяца; таким образом, всего за время исследования каждый пациент был обследован 12 раз. Проведенное исследование показало, что в течение депрессии основными симптомами были снижение познавательной активности, недостаток энергии и проблемы со сном (указанный симптомокомплекс отмечался у 85–94% пациентов). В период ремиссии эти симптомы не исчезали полностью и сохранялись в 39–44% случаев наблюдений. Сходные данные приводят и другие исследователи. Так, R.W. Lam et al. [35] сообщают, что более чем в 25% случаев потеря работоспособности у пациентов с большим депрессивным расстройством напрямую связана с когнитивным снижением, о котором сообщают сами пациенты (трудности с концентрацией внимания, памятью, пониманием и способностью ясно мыслить). Когнитивная дисфункция и функциональные нарушения являются двумя наиболее распространенными остаточными жалобами среди пациентов с большим депрессивным расстройством, достигших симптоматической ремиссии. Остаточные когнитивные симптомы и нарушение повседневной активности имеются у 50% пациентов в ремиссии.

Существует гипотеза, согласно которой когнитивные нарушения могут предшествовать депрессии и быть диагностическим маркером ее развития [31]. В одном из ранних исследований сравнивали когнитивные функции здоровых близнецов из монозиготных и дизиготных пар, где второй близнец был поражен большим депрессивным расстройством [36]. Средний возраст исследуемых пар близнецов колебался от 38 до 48 лет. После контроля демографических и клинических переменных сравнительный

анализ когнитивных функций показал, что здоровые, не страдавшие депрессией близнецы также демонстрировали нарушения внимания, рабочей памяти, исполнительных функций, обработки речи и памяти. Точно так же более недавнее исследование взрослых (средний возраст 45 лет) монозиготных близнецов, дискордантных по депрессии, показало, что после поправки на возраст и пол признаки нарушения внимания и интеллекта были обнаружены как у больных, так и у здоровых близнецов по сравнению с парами близнецов без истории депрессии [37].

Выраженные когнитивные нарушения при депрессии могут предшествовать наступлению деменции. Так, J.A. Sáez-Fonseca et al. [38] оценивали состояние когнитивных функций у 182 пожилых пациентов, страдавших депрессией средней или тяжелой степени. Они были разделены на пациентов с выраженными когнитивными нарушениями при депрессии и без таковых. В дальнейшем оценка как выраженности депрессии, так и выраженности когнитивных нарушений выполнялась пациентам в рамках плановых осмотров в течение последующих 5–7 лет. Проведенное исследование показало, что у более 70% пациентов с выраженными когнитивными расстройствами при депрессии («псевдодеменция») они в течение 5 лет трансформировались в деменцию.

ДЕПРЕССИЯ ПРИ КОГНИТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ

Депрессия – частое состояние у пациентов с когнитивными нарушениями. Так, депрессия встречается у 50% пациентов с БА. Симптомы депрессии часто предшествуют клиническому диагнозу «БА» либо развиваются одновременно с началом клинической стадии данного заболевания [39]. Этиология депрессии при БА не представляется до конца ясной. Предположительно, на развитие симптомов депрессии могут оказывать влияние как психологические причины (осознание пациентом неуклонно прогрессирующего снижения памяти), так и непосредственно генетические факторы, нейроанатомические изменения, сосудистые факторы риска и дисбаланс нейротрансмиттеров.

Следует отметить общие этапы патогенеза депрессии и БА. Так, изменение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, апоптоз и дефицит нейротрофических факторов в равной степени характерны для этих двух состояний. Следует отметить взаимосвязь БА, депрессии и нарушений сна. Бессонница, столь типичная для депрессии, отмечается более чем у 35% пациентов с установленным диагнозом «БА» [40–43]. Нарушения сна являются независимым предиктором снижения когнитивного статуса: так, M. Jelicic et al. [44] показали, что психофизиологическая инсомния, беспокоящая пациента в течение более чем 5 лет, указывает на повышенный риск развития когнитивных расстройств. На фоне длительно текущей психофизиологической инсомнии отмечается уменьшение объема гиппокампа, что, в свою очередь, роднит это состояние как с БА, так и с депрессией [45]. Нарушения сна, столь типичные для депрессии,

приводят к дисфункции лимфатической системы и снижению выделения патологического амилоидного белка во сне, что тем самым ускоряет амилоидогенез и прогрессию БА [46]. Наконец, проведенные исследования показали, что тревога, депрессия и нарушения сна в возрасте 40–60 лет являются непосредственным риском развития БА в возрасте после 60 лет: недостаточное качество сна в среднем возрасте непосредственно коррелировало с развитием деменции в пожилом возрасте, в то время как инсомния у пожилых уже не оказывала влияния на развитие БА [47].

Дельфийский консенсус, посвященный анализу взаимосвязи БА и депрессии, включил следующие положения [48]:

- 1) Депрессия у пожилых пациентов является ранним признаком и/или фактором риска развития деменции, поэтому следует проводить рутинные когнитивные обследования пациентов с депрессией, опираясь на клинические шкалы и информацию от родственников.
- 2) У пациентов с депрессией необходимо проводить тщательную интерпретацию нейропсихологической оценки, поскольку она может ухудшить когнитивные результаты.
- 3) Депрессия на ранней стадии БА характеризуется соматическими симптомами и может быть дифференцирована от апатии по наличию грусти, депрессивных мыслей и раннего утреннего пробуждения.
- 4) На более поздних стадиях БА симптомы депрессии будут включать изменение цикла сна и бодрствования, агрессивное поведение и возбуждение.
- 5) Независимо от стадии деменции депрессия ускорит свое течение, однако применение антидепрессантов может вызвать противоположный эффект.

Депрессия является практически обязательным состоянием не только при БА, но и в рамках сосудистого когнитивного расстройства (СосКР) [49–57], при этом наличие депрессии увеличивает риск развития сосудистого когнитивного расстройства и, наоборот, наличие СосКР увеличивает риск развития депрессии. Как и при БА, обсуждаются общие моменты патогенеза СосКР и депрессии, и они на самом деле представляются весьма схожими: нейровоспаление, дисбаланс кинуренинового пути, гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГН) оси, нарушение нейротрофической поддержки и цереброваскулярная дисфункция [58]. Таким образом, возможно, есть общие пути развития, патогенетически сближающие нейродегенеративный церебральный процесс, депрессию и сосудистое поражение мозга, поэтому довольно часто в клинической практике мы видим смешение этих заболеваний у одного пациента.

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

С целью уменьшения выраженности когнитивных симптомов в лечении депрессии следует отдавать предпочтение антидепрессантам, улучшающим когнитивную функцию: дулоксетин, венлафаксин/десвенлафаксин,

вортиоксетин, тианептин и мirtазапин. В лечении депрессии у пациентов с когнитивными нарушениями, в том числе БА и СосКР, следует придерживаться такой же стратегии терапии [48]. Хотя антидепрессанты у пациентов с когнитивными нарушениями могут быть менее эффективны, чем у когнитивно здоровых пациентов, ни дозировка, ни продолжительность лечения не должны отличаться.

Учитывая множество общих биологических механизмов, связывающих депрессию и когнитивные расстройства, можно предположить, что не только антидепрессанты могут уменьшить выраженность когнитивных симптомов, но и препараты для лечения когнитивных расстройств могут оказать положительное влияние на течение и выраженность депрессии. Так, согласно имеющимся данным, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭС-И) могут иметь синергический эффект с антидепрессантами [48]. Следует также отметить, что, помимо положительной динамики в отношении когнитивных функций, препараты базисной терапии улучшают повседневную активность пациентов, уменьшают выраженность психических расстройств и потребность пациентов в других лекарственных средствах и, таким образом, при наличии у пациента когнитивных нарушений потенциально могут оказывать влияние и на симптомы депрессии [59–62].

Антагонист NMDA-рецепторов акаинол мемантин снижает эксайтотоксичность, эффективно блокируя внесинаптическую активность NMDA-рецепторов [63, 64], и предотвращает образование токсических уровней оксида азота (NO) [65]. Все вышеперечисленное делает акаинол мемантин чрезвычайно перспективным препаратом в лечении как нейродегенеративных, так и сосудистых заболеваний. Проведенные исследования показали несомненную эффективность акаинола в терапии БА, сосудистой и смешанной деменции, что позволило включить этот препарат в базисную симптоматическую терапию деменций.

Кроме того, имеются данные относительно возможности применения мемантина у пациентов с аффективными и эмоциональными нарушениями. Так, проведенные исследования показали эффективность мемантина как средства дополнительной терапии посттравматического стрессового расстройства [66] у пациентов с сочетанием когнитивных нарушений и депрессии [67] и у пациентов

с биполярным аффективным расстройством [68]. Однако на данный момент это показание не включено в инструкцию по применению препаратов группы мемантина.

Немаловажным в этом плане представляется эффект мемантина на дофаминергические церебральные системы: являясь антагонистом NMDA-рецепторов через систему глутамата, он не ограничивается влиянием только на церебральную ацетилхолинергическую систему и, предположительно, оказывает влияние на дофаминергические и норадренергические пути [69].

Препарат хорошо переносится и обладает сравнительно малым числом побочных эффектов и противопоказаний, что является полезным качеством для лекарственного средства, используемого как в терапии пожилых пациентов, так и в комбинированной терапии с другими лекарственными средствами, например антидепрессантами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод о несомненной общности депрессии и когнитивных нарушений. Указанная закономерность проявляется как в том, что когнитивные нарушения являются одним из проявлений депрессии, так и в том, что эмоциональное снижение типично для пациентов с когнитивными расстройствами; в общих структурных и нейротрансмиссивных церебральных изменениях; в том, что когнитивные нарушения, возможно, являются фактором риска развития депрессии, а депрессия, в свою очередь, является фактором риска развития когнитивных расстройств. Все вышесказанное заставляет предположить необходимость общих диагностических и терапевтических алгоритмов с обязательной диагностикой когнитивных нарушений при депрессии и, напротив, депрессии при заболеваниях, сопровождающихся когнитивным снижением; в потенциальной возможности применения антидепрессантов для улучшения когнитивных функций и препаратов базисной симптоматической терапии – для наилучшей коррекции эмоциональных расстройств.



Поступила / Received 18.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2023

Принята в печать / Accepted 11.06.2023

Список литературы / References

1. Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh A, Sabatés Ju, Clare L. Cognitive training for people with mild to moderate dementia: a Cochrane Review. *BJPsych Advances*. 2020;26(2):66–66. <https://doi.org/10.1192/bja.2019.74>.
2. Фанталис Д, Преображенская ИС. Когнитивные, эмоциональные и двигательные нарушения и их влияние на послеоперационную реабилитацию нейрохирургических пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):35–40. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-35-40>.
3. Fantalis D, Preobrazhenskaya IS. Cognitive, emotional and motor disorders and their impact on the postoperative rehabilitation of neurosurgical patients. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-35-40>.
4. Бордовский СП, Крупенин ПМ, Розен АИ, Евзиков ГЮ, Киричук ЯВ, Фанталис Д, Преображенская ИС. Послеоперационные когнитивные нарушения: этиология, клинические проявления, подходы к диагностике. *Медицинский совет*. 2021;19(49):49–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-49-56>.
5. Bordovsky SP, Krupenin PM, Rozen AI, Evzikov GYU, Kirichuk YV, Fantalis D, Preobrazhenskaya IS. Postoperative cognitive dysfunction: etiology, clinical features, diagnosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;19(49):49–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-49-56>.
6. Мхитарян ЭА, Воробьева НМ, Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Коверская НН, Селезнева ЕВ, Овчарова ЛН. Распространенность когнитивных нарушений и их ассоциация с социально-экономическими, демографическими и антропометрическими факторами и гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):44–53. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-44-53>.
7. Mkhitarian EA, Vorobieva NM, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Koberskaya NN, Selezneva EV, Ovcharova LN. The prevalence of cognitive impairment and their association with socioeconomic, demographic and anthropometric factors and geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EVKALIP. *Neurology*.

- Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):44–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-44-53>
5. Киндарова АА, Фанталис Д, Преображенская ИС. Нелекарственная терапия когнитивных нарушений: методические рекомендации по проведению когнитивного тренинга. *Медицинский совет*. 2022;(11):18–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-18-26>.
Kindarova AA, Fantalis D, Preobrazhenskaya IS. Nonpharmacological treatment of cognitive impairment: cognitive training guidelines. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(11):18–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-18-26>.
 6. Бордовский СП, Толмачев КД, Крюкова КК, Гурина ОИ, Преображенская ИС. Когнитивные нарушения у госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;(2):24–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-24-32>.
Bordovsky SP, Tolmachev KD, Kriukova KK, Gurina OI, Preobrazhenskaya IS. Cognitive impairment in hospitalized patients with COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(2):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-24-32>.
 7. Киндарова АА, Фанталис Д, Преображенская ИС. Оценка эффективности когнитивно-моторного тренинга в сочетании с медикаментозной терапией у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами. *Медицинский совет*. 2022;(2):44–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-44-51>.
Kindarova AA, Fantalis D, Preobrazhenskaya IS. Evaluation of the cognitive-motor training effectiveness in combination with drug therapy among patients with moderate cognitive disorders: the own research results. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(2):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-44-51>.
 8. Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, 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. Ishikawa KM, Davis J, Chen JJ, Lim E. The prevalence of mild cognitive impairment by aspects of social isolation. *PLoS ONE*. 2022;17(6):e0269795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269795>.
 10. Röhr S, Pabst A, Riedel-Heller SG, Jessen F, Turana Y, Handajani YS et al. Estimating prevalence of subjective cognitive decline in and across international cohort studies of aging: a COSMIC study. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):167. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00734-y>.
 11. *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022. 1924 p. Available at: <https://www.ifeet.org/files/Diagnostic-and-Statistical-Manual-of-Mental-Disorders-Fifth-Edition--Text-Revision--DSM-5-TR--American-Psychiatric-Association---z-lib.org-epub.pdf>.
 12. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(6):844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>.
 13. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(3):448–460. <https://doi.org/10.1017/S1555617702813248>.
 14. Титаренко АВ, Шишкин СВ, Щербак ЛВ, Веревкин ЕГ, Hubacek JA, Bobak M, Малутина СК. Связь семейного статуса и возрастной динамики когнитивных функций при старении в российской популяционной выборке. *Медицинский совет*. 2022;(11):27–35. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-27-35>.
Titarenko AV, Shishkin SV, Shcherbakova LV, Verevkin EG, Hubacek JA, Bobak M, Malyutina SK. Association between marital status and age dynamics of cognitive functions in ageing in a Russian population sample. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(11):27–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-27-35>.
 15. Шамрей ВК, Курасов ЕС, Зобин ЯС, Цыган НВ. Возможности применения лабораторных биомаркеров для объективной диагностики депрессивных расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):34–39. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-34-39>.
Shamrey VK, Kurasov ES, Zobin YS, Tsygan NV. Possibilities of using laboratory biomarkers for the objective diagnosis of depressive disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-34-39>.
 16. Тювина НА, Столярова АЕ, Морозова ВД, Вербицкая МС. Гендерные различия в клинической картине депрессии и течения биполярного аффективного расстройства. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):47–55. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-47-55>.
Tyuvina NA, Stolyarova AE, Morozova VD, Verbitskaya MS. Gender differences in the clinical course of depression in bipolar disorder. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):47–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-47-55>.
 17. Тювина НА, Столярова АЕ, Балабанова ВВ, Бунькова КМ, Ефремова ЕН. Сравнительное исследование терапии депрессии у женщин и мужчин, страдающих биполярным аффективным расстройством. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):59–66. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-59-66>.
Tyuvina NA, Stolyarova AE, Balabanova VV, Bunkova KM, Efremova EN. Depression treatment in women and men with bipolar affective disorder: a comparative study. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):59–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-59-66>.
 18. Петелин ДС, Нийноя ИВ, Сорокина ОВ, Трошина ДВ, Воскресенская ОН, Волель БА. Терапия смешанного тревожного и депрессивного расстройства: результаты наблюдательного исследования эффективности и переносимости агомелатина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):48–54. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-48-54>.
Petelin DS, Niinoya IV, Sorokina OV, Troshina DV, Voskresenskaya ON, Volel BA. Treatment of mixed anxiety and depressive disorder: results from an observational study of the efficacy and tolerability of agomelatine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):48–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-48-54>.
 19. Тювина НА, Вербицкая МС, Кренкель ГЛ, Ефремова ЕН. Клинические особенности атипичной депрессии в рамках биполярного и рекуррентного аффективных расстройств, психогенной депрессии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):56–63. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-2-56-63>.
Tyuvina NA, Verbitskaya MS, Krenkel GI, Efremova EN. Clinical features of atypical depression in bipolar and recurrent affective disorders, psychogenic depression. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):56–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-2-56-63>.
 20. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Панов ДО, Максимов ВН, Гагулин ИВ, Гафарова АВ. Депрессия и полиморфизм G-174C (rs1800795) гена IL-6 в открытой популяции 25–44 лет в России/Сибири (международная программа ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная»). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):22–27. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-22-27>.
Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, Maksimov VN, Gagulin IN, Gafarova AV. Depression and polymorphism G-174C (rs1800795) of the IL-6 gene in an open population of 25–44 year old in Russia/Siberia (WHO international program MONICA-psychosocial). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):22–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-22-27>.
 21. Есин РГ, Хайбуллина ДХ. Соматические маски тревожного расстройства и возможности терапии. *Медицинский совет*. 2022;(23):102–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-1>.
Esin RG, Khaibullina DK. Somatic masks of anxiety disorder and therapy opportunities. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(23):102–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-1>.
 22. Halvorsen M, Høifødt RS, Myrbakk IN, Wang CE, Sundet K, Eisemann M, Waterloo K. Cognitive function in unipolar major depression: a comparison of currently depressed, previously depressed, and never depressed individuals. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(7):782–790. <https://doi.org/10.1080/13803395.2012.683853>.
 23. Ferguson N, Rice S, Gleeson J, Davey CG, Hetrick SE. The experience of young people receiving cognitive behavioural therapy for major depression: A qualitative study. *Early Interv Psychiatry*. 2023;17(1):47–56. <https://doi.org/10.1111/eip.13290>.
 24. Disner SG, Beevers CG, Haigh EA, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(8):467–477. <https://doi.org/10.1038/nrn3027>.
 25. Kiloh LG. Pseudo-dementia. *Acta Psychiatr Scand*. 1961;37(4):336–351. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1961.tb07367.x>.
 26. Pu S, Yamada T, Yokoyama K, Matsumura H, Kobayashi H, Sasaki N et al. A multi-channel near-infrared spectroscopy study of prefrontal cortex activation during working memory task in major depressive disorder. *Neurosci Res*. 2011;70(1):91–97. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2011.01.001>.
 27. Tae WS, Kim SS, Lee KU, Nam EC, Choi JW, Park JI. Hippocampal shape deformation in female patients with unremitted major depressive disorder. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(4):671–676. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2367>.
 28. Gorwood P, Corbille E, Falissard B, Goodwin GM. Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *Am J Psychiatry*. 2008;165(6):731–739. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07040574>.
 29. Grant MM, Thase ME, Sweeney JA. Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biol Psychiatry*. 2001;50(1):35–43. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)01072-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01072-6).
 30. Rund BR, Sundet K, Asbjørnsen A, Egeland J, Landrø N, Lund A et al. Neuropsychological test profiles in schizophrenia and non-psychotic depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113(4):350–359. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00626.x>.

31. Allott K, Fisher CA, Amminger GP, Goodall J, Hetrick S. Characterizing neurocognitive impairment in young people with major depression: state, trait, or scar? *Brain Behav.* 2016;6(10):e00527. <https://doi.org/10.1002/brb3.527>.
32. Zuckerman H, Pan Z, Park C, Brietzke E, Musial N, Shariq AS et al. Recognition and Treatment of Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry.* 2018;9:655. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00655>.
33. Greer TL, Kurian BT, Trivedi MH. Defining and measuring functional recovery from depression. *CNS Drugs.* 2010;24(4):267–284. <https://doi.org/10.2165/11530230-000000000-00000>.
34. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med.* 2011;41(6):1165–1174. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001911>.
35. Lam RW, Kennedy SH, McIntyre RS, Khullar A. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *Can J Psychiatry.* 2014;59(12):649–654. <https://doi.org/10.1177/070674371405901206>.
36. Christensen MV, Kyvik KO, Kessing LV. Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychol Med.* 2006;36(8):1119–1129. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007896>.
37. Hsu KJ, Young-Wolff KC, Kendler KS, Halberstadt LJ, Prescott CA. Neuropsychological deficits in major depression reflect genetic/familial risk more than clinical history: a monozygotic discordant twin-pair study. *Psychiatry Res.* 2014;215(1):87–94. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.10.037>.
38. Sáez-Fonseca JA, Lee L, Walker Z. Long-term outcome of depressive pseudodementia in the elderly. *J Affect Disord.* 2007;101(1–3):123–129. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.004>.
39. Chi S, Yu JT, Tan MS, Tan L. Depression in Alzheimer's disease: epidemiology, mechanisms, and management. *J Alzheimers Dis.* 2014;42(3):739–755. <https://doi.org/10.3233/JAD-140324>.
40. Buysse DJ, Thompson W, Scott J, Franzen PL, Germain A, Hall M et al. Daytime symptoms in primary insomnia: a prospective analysis using ecological momentary assessment. *Sleep Med.* 2007;8(3):198–208. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.10.006>.
41. Пучкова АН, Полуэктов МГ. Сон как биологический ритм: клинические аспекты. *Медицинский совет.* 2021;(2):56–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-56-61>.
42. Пучкова АН, Полуэктов МГ. Сон как биологический ритм: клинические аспекты. *Медицинский совет.* 2021;(2):56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-56-61>.
43. Пчелина ПВ, Сурсаев ВА, Полуэктов МГ. Информационная перегрузка и нарушения сна. *Медицинский совет.* 2022;(11):54–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-54-60>.
44. Пчелина ПВ, Сурсаев ВА, Полуэктов МГ. Information overload and sleep disorders. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(11):54–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-54-60>.
45. Эбзеева ЕЮ, Полякова ОА. Тревожные расстройства и нарушения сна. *Медицинский совет.* 2022;(11):108–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-108-113>.
46. Эбзеева ЕЮ, Полякова ОА. Anxiety and sleep disorders. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(11):108–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-108-113>.
47. Jellic M, Bosma H, Ponds RW, Van Bostel MP, Houx PJ, Jolles J. Subjective sleep problems in later life as predictors of cognitive decline. Report from the Maastricht Ageing Study (MAAS). *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17(1):73–77. <https://doi.org/10.1002/gps.529>.
48. Noh HJ, Joo EY, Kim ST, Yoon SM, Koo DL, Kim D et al. The relationship between hippocampal volume and cognition in patients with chronic primary insomnia. *J Clin Neurol.* 2012;8(2):130–138. <https://doi.org/10.3988/jcn.2012.8.2.130>.
49. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013;342(6156):373–377. <https://doi.org/10.1126/science.1241224>.
50. Choe YM, Byun MS, Yi D, Lee JH, Jeon SY, Sohn BK et al. Sleep experiences during different lifetime periods and in vivo Alzheimer pathologies. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):79. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0536-6>.
51. Agüera-Ortiz L, García-Ramos R, Grandas Pérez FJ, López-Álvarez J, Montes Rodríguez JM, Olazarán Rodríguez FJ et al. Depression in Alzheimer's Disease: A Delphi Consensus on Etiology, Risk Factors, and Clinical Management. *Front Psychiatry.* 2021;12:638651. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.638651>.
52. Umemura T, Kawamura T, Umegaki H, Mashita S, Kanai A, Sakakibara T et al. Endothelial and inflammatory markers in relation to progression of ischaemic cerebral small-vessel disease and cognitive impairment: a 6-year longitudinal study in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(11):1186–1194. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.217380>.
53. Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН, Доронина ОБ, Захаров ВВ, Колоколов ОВ 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>.
54. Kulesh AA, Emelin AY, Bogolepova AN, Doronina OB, Zakharov VV, Kolokolov OV 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>.
55. Старчина ЮА, Захаров ВВ. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):113–118. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-113-118>.
56. Старчина ЮА, Захаров ВВ. Cognitive impairment in hypertension. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):113–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-113-118>.
57. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Критерии диагностики и классификация сосудистых когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(6):131–138. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-6-131-138>.
58. Emelin AY, Lobzin VY. Criteria for diagnosis and classification of vascular cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(6):131–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-6-131-138>.
59. Межмидинова СК, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Тревожно-депрессивные и мотивационные расстройства при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(2):40–46. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-40-46>.
60. Межмидинова СК, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Depression, anxiety and motivation in arterial hypertension. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(2):40–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-40-46>.
61. Гришина ДА, Локшина АБ. Диагностика и лечение сосудистых когнитивных расстройств. *Медицинский совет.* 2021;(2):45–54. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-45-54>.
62. Grishina DA, Lokshina AB. Diagnosis and treatment of vascular cognitive impairments. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(2):45–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-45-54>.
63. Шишкова ВН. 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>.
64. Шишкова ВН. 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>.
65. Гришина ДА, Локшина АБ. Вопросы диагностики и лечения умеренных когнитивных расстройств. *Медицинский совет.* 2022;(21):46–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53>.
66. Grishina DA, Lokshina AB. Issues of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(21):46–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53>.
67. Коберская НН. Сердечно-сосудистые факторы риска когнитивного дефицита и пути коррекции. *Медицинский совет.* 2022;(2):35–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-35-43>.
68. Koberskaya NN. Cardiovascular risk factors for cognitive deficiency and options for correction. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(2):35–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-35-43>.
69. Sapsford TP, Johnson SR, Headrick JP, Branjerdporn G, Adhikary S, Sarfaraz M, Stapelberg NIC. Forgetful, sad and old: Do vascular cognitive impairment and depression share a common pre-disease network and how is it impacted by ageing? *J Psychiatr Res.* 2022;156:611–627. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.10.071>.
70. Fischer C, Bozanovic R, Atkins JH, Rourke SB. Treatment of delusions in Alzheimer's disease--response to pharmacotherapy. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;22(3):260–266. <https://doi.org/10.1159/000094975>.
71. Huang YJ, Lin CH, Lane HY, Tsai GE. NMDA Neurotransmission Dysfunction in Behavioral and Psychological Symptoms of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2012;10(3):272–285. <https://doi.org/10.2174/157015912803217288>.
72. Liu J, Chang L, Song Y, Li H, Wu Y. The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2019;13:43. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00043>.
73. Wang R, Reddy PH. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1041–1048. <https://doi.org/10.3233/JAD-160763>.
74. Fessel J. Prevention of Alzheimer's disease by treating mild cognitive impairment with combinations chosen from eight available drugs. *Alzheimers Dement (N Y).* 2019;5:780–788. Published 2019 Nov 16. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.09.019>.

64. Chen HS, Lipton SA. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. *J Neurochem.* 2006;97(6):1611–1626. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03991.x>.
65. Talantova M, Sanz-Blasco S, Zhang X, Xia P, Akhtar MW, Okamoto S et al. A β induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(27):E2518–E2527. <https://doi.org/10.1073/pnas.1306832110>.
66. Ramaswamy S, Madabushi J, Hunziker J, Bhatia SC, Petty F. An Open-Label Trial of Memantine for Cognitive Impairment in Patients with Posttraumatic Stress Disorder. *J Aging Res.* 2015;2015:934162. <https://doi.org/10.1155/2015/934162>.
67. Pelton GH, Harper OL, Roose SP, Marder K, D'Antonio K, Devanand DP. Combined treatment with memantine/es-citalopram for older depressed patients with cognitive impairment: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2016;31(6):648–655. <https://doi.org/10.1002/gps.4375>.
68. Serra G, Demontis F, Serra F, De Chiara L, Spoto A, Girardi P et al. Memantine: New prospective in bipolar disorder treatment. *World J Psychiatry.* 2014;4(4):80–90. <https://doi.org/10.5498/wjp.v4.i4.80>.
69. Keck PE Jr, Hsu HA, Papadakis K, Russo J Jr. Memantine efficacy and safety in patients with acute mania associated with bipolar I disorder: a pilot evaluation. *Clin Neuropharmacol.* 2009;32(4):199–204. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318184fae2>.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

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

Лечение инсомнии у пожилых пациентов с головной болью

В.А. Головачева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>, xoxo.veronica@gmail.com

А.А. Головачева, <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

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

Резюме

Описаны клинические случаи ведения пожилых пациентов с первичными головными болями и инсомнией в неврологической практике. В первом клиническом случае подробно описана типичная история болезни пациентки с острой инсомнией и эпизодической головной болью напряжения, во втором – типичная история болезни пациентки с хронической инсомнией и хронической мигренью. В клинических примерах продемонстрированы ошибки, часто встречающиеся при ведении пациентов с инсомнией и первичными головными болями в реальной медицинской практике. Показано влияние психосоциальных (стресс, тревога, ошибочные негативные представления о заболевании, дисфункциональное поведение, катастрофизация симптомов) и ятрогенных (чрезмерное назначение врачами дополнительных методов исследования, гипердиагностика выявляемых структурных изменений позвоночника, сосудов шеи, головного мозга, установление ошибочных диагнозов, назначение неэффективного лечения) факторов на развитие инсомнии и учащение головной боли. Особенности представленных клинических случаев заключаются в демонстрации взаимосвязей между инсомнией и учащением первичных головных болей. Для лечения пациентов применялась междисциплинарная программа, включающая нелекарственные методы лечения и фармакотерапию. Показано, что через лечение инсомнии удается не только улучшить качество сна, но и снизить частоту головной боли. В качестве фармакотерапии острой и хронической инсомнии применялся препарат СонНорм Дуо, состоящий из мелатонина, экстракта травы пустырника и масла листьев перечной мяты. В лечении инсомнии мелатонин и вещества растительного происхождения имеют высокий уровень эффективности и рекомендуются в качестве препаратов, с которых следует начинать лечение инсомнии. Фармакотерапия острой и хронической инсомнии сочеталась с нелекарственными методами, обладающими высокой эффективностью: образовательной программой по гигиене сна, когнитивно-поведенческой терапией, упражнениями по релаксации. На фоне проводимого лечения уже в первый месяц пациенты отметили улучшение качества сна. У пациента с острой инсомнией и эпизодической головной болью напряжения устойчивая нормализация сна и значимое снижение частоты головной боли произошли к 6-й неделе лечения, а у пациента с хронической инсомнией и хронической мигренью – к 3-му месяцу лечения. Наблюдение за пациентами в течение 12 мес. показало, что положительный эффект от проведенного лечения сохранился.

Ключевые слова: мигрень, когнитивно-поведенческая терапия, гигиена сна, фармакотерапия, снотворные препараты, мелатонин, мята, пустырник

Для цитирования: Головачева ВА, Головачева АА. Лечение инсомнии у пожилых пациентов с головной болью. *Медицинский совет*. 2023;17(21):44–52. <https://doi.org/10.21518/ms2023-411>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of insomnia in elderly patients with headaches

Veronika A. Golovacheva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>, xoxo.veronica@gmail.com

Anzhelika A. Golovacheva, <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

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

Abstract

The article describes clinical cases of elderly patients with primary headaches and insomnia managed in neurological practice. The first clinical case provides details of the typical medical history of a female patient with acute insomnia and episodic tension-type headache, the second one describes the typical medical history of a patient with chronic insomnia and chronic migraine. Clinical examples demonstrate common errors in the management of patients with insomnia and primary headaches in real-life medical practice. The influence of psychosocial (stress, anxiety, negative misconceptions about the disease, dysfunctional behaviour, symptom catastrophizing) and iatrogenic (ordering excessive additional diagnostic tests, over-diagnosing of detected structural changes in the spine, neck vessels, brain, diagnostic errors, prescribing of ineffective treatment) factors on the development of insomnia and increase of headaches in frequency is shown. The features of the presented clinical cases are to demonstrate the relationship between insomnia and increased frequency of primary headaches. Patients were treated using the interdisciplinary program comprising non-drug treatments and drug therapy. It has been shown that the treatment of insomnia can not only improve the quality of sleep, but also reduce the frequency of headaches.

SonNorm Duo containing melatonin, motherwort extract and peppermint leaf oil was used as a drug therapy for acute and chronic insomnia. Melatonin and substances of plant origin have a high level of effectiveness in the treatment of insomnia and are recommended as drugs to be used first to treat insomnia. The drug therapy of acute and chronic insomnia was combined with highly effective non-drug treatments: an educational program to improve sleep hygiene, cognitive behavioural therapy, and relaxation exercises. During treatment, patients reported an improvement in their sleep quality as early as in the first month. A stable normalization of sleep and a significant decrease in headache frequency in a patient with acute insomnia and episodic tension-type headache occurred after the fifth week of treatment and in a patient with chronic insomnia and chronic migraine after the second month of treatment. A 12-month follow-up of patients showed that the positive effect of the treatment was maintained.

Keywords: migraine, cognitive behavioural therapy, sleep hygiene, drug therapy, sleeping pills, melatonin, peppermint, motherwort

For citation: Golovacheva VA, Golovacheva AA. Treatment of insomnia in elderly patients with headaches. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(21):44–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-411>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инсомния (бессонница) – клинический синдром, включающий жалобы на нарушения ночного сна (трудности с засыпанием, поддержанием сна или ранние пробуждения раньше желаемого времени) и связанные с этим расстройства дневного бодрствования, при этом времени и условий для сна достаточно [1]. Распространенность инсомнии в общей популяции составляет 9–15%. Среди женщин инсомния встречается в 1,5 раза чаще, чем среди мужчин, а пожилой возраст, стресс, психологические проблемы и психические нарушения являются факторами риска развития инсомнии [2, 3]. Болезнь несет социальное и экономическое бремя, так как заболевание снижает профессиональную производительность и активность во всех сферах жизни пациентов. Инсомния повышает риск развития сердечно-сосудистых, эндокринных, желудочно-кишечных, урологических и неврологических заболеваний [4]. У пациентов с инсомнией частота выявления неврологических заболеваний в 4,6 раза выше, чем у пациентов без нее [5–8]. Инсомния – фактор риска хронизации первичных головных болей (головной боли напряжения, мигрени), развития депрессии и тревожных расстройств. Инсомния значительно чаще встречается у людей с головной болью напряжения и (или) мигренью, чем у людей, не страдающих головными болями [9–13].

Своевременная диагностика и лечение инсомнии у лиц пожилого возраста имеют большое практическое значение, так как инсомния может приводить к развитию или ухудшению головных болей, когнитивных нарушений, гипертонической болезни, болезней сердца, неустойчивости и шаткости при ходьбе и другим заболеваниям [3, 5]. В реальной отечественной практике тактика лечения пожилых пациентов с инсомнией и головной болью в большинстве случаев не соответствует современным международным рекомендациям и не учитывает отдаленные неблагоприятные последствия назначаемой фармакотерапии. Так, например, большинству пожилых пациентов, предъявляющих жалобы на инсомнию, назначаются сильнодействующие рецептурные препараты – транквилизаторы бензодиазепинового ряда [14–16]. Последствия подобных назначений у пожилых пациентов – развитие физической и психологической

зависимости от бензодиазепинов, снижение когнитивных функций, падения и травмы из-за нарушения устойчивости и ходьбы, а также другие симптомы [17]. При этом качественных улучшений ночного сна, дневного функционирования и уменьшения частоты головных болей не происходит. Эксперты в области нарушений сна считают, что бензодиазепиновые транквилизаторы и антидепрессанты не должны назначаться лицам пожилого возраста для лечения инсомнии, потому что это позволяет избежать высокого риска развития побочных эффектов и декомпенсации соматических заболеваний [18]. В связи с этим необходимо информирование практикующих врачей о существующих современных возможностях эффективного лечения инсомнии в сочетании с первичной головной болью.

В соответствии с российскими и зарубежными рекомендациями при инсомнии к терапии первой линии относится образовательная программа по гигиене сна, когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и препараты, содержащие мелатонин и (или) вещества растительного происхождения [19, 20]. Важно отметить, что у пациентов с инсомнией и первичной головной болью лечение нарушений сна приводит не только к улучшению его качества, но и к снижению частоты эпизодов головной боли [16, 21–24]. Приводим собственные клинические примеры ведения пожилых пациентов с острой и хронической инсомнией, сочетающейся с первичными головными болями.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка М., 62 года, обратилась в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с жалобами на нарушения ночного сна, дневную сонливость, головную боль, общую слабость, тревожность. Нарушения ночного сна возникли 2 мес. назад после стрессовой ситуации в семье. Пациентка имеет трудности с засыпанием (время засыпания – от 60 до 120 мин), частые ночные пробуждения, иногда связанные и чаще не связанные с позывом к мочеиспусканию (по 4–5 пробуждений за ночь, на повторные засыпания требуется от 5 до 15 мин), ранние утренние пробуждения в 5 часов утра, отсутствие ощущения отдыха после ночного сна, дневную сонливость и повышенную утомляемость.

Головные боли беспокоят пациентку с 16 лет, ранее они возникали эпизодически, с частотой от 2 до 7 раз в месяц, провоцировались эмоциональным и физическим перенапряжением. Пациентка обеспокоена, что за последний месяц головные боли участились до 17 дней в месяц. По клиническим характеристикам текущие головные боли соответствуют тем, что возникали ранее. По характеру головные боли давящие, сжимающие, двусторонней локализации, интенсивностью от 3 до 6 баллов по числовой рейтинговой шкале, продолжительностью от нескольких часов до 2 дней (без купирования анальгетиком), купируются приемом безрецептурного комбинированного анальгетика, не усиливаются от обычных физических нагрузок. За прошедший месяц пациентка принимала безрецептурные анальгетики 12 дней.

В ходе клинической беседы была установлена связь между учащением головной боли, тревожностью и нарушением ночного сна. После стрессовой ситуации в семье у пациентки повысилась тревожность, эмоциональная лабильность, плаксивость. На фоне этих эмоциональных нарушений появились симптомы инсомнии, затем участились головные боли.

Пациентка обращалась за консультацией к неврологу по поводу перечисленных жалоб. Проводились лабораторные исследования (общий, биохимический анализ крови), инструментальные исследования (дуплексное сканирование сосудов шеи, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и шейного отдела позвоночника). По данным МРТ головного мозга патологии не выявлено. По данным МРТ шейного отдела позвоночника выявлены дегенеративные изменения шейного отдела позвоночника, протрузия межпозвонкового диска на уровне С3–С4, грыжа межпозвонкового диска на уровне С4–С5 без компрессии нервных структур. По данным дуплексного сканирования сосудов шеи выявлена асимметрия кровотока по позвоночным артериям. Пациентке был поставлен диагноз «остеохондроз, грыжа межпозвонкового диска С4–С5; хроническая ишемия головного мозга». Было назначено лечение: курс сосудистых, ноотропных препаратов, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), для улучшения ночного сна рекомендован прием рецептурного транквилизатора бензодиазепинового ряда бромдигидрохлорфенилбензодиазепа. Пациентка принимала назначенные препараты в течение 2 нед., улучшения состояния не отмечала. У нее сложились неправильные представления о причинах и методах лечения своего заболевания, наблюдалась катастрофизация симптомов («головной мозг плохо кровоснабжается», «голова болит из-за грыжи и плохого кровоснабжения», «стресс спровоцировал прединсультное состояние», «чтобы лучше себя чувствовать, нужно побольше спать», «нужно подольше полежать в кровати даже без сна, так я хоть отдохну»).

На амбулаторной консультации в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова был проведен соматический, неврологический и нейроортопедический осмотр, выявлен миофасциальный болевой синдром перикраниальных мышц. По данным ранее проведенных лабораторных и инструментальных методов исследования

не обнаружено клинически значимой патологии, объясняющей возникновение у пациентки вышеперечисленных жалоб. Пациентке было предложено заполнить опросники: шкалу личностной и ситуативной тревоги Спилберга – Ханина (ШТСХ), шкалу депрессии центра эпидемиологических исследований (ШДЦЭИ) и индекс тяжести инсомнии (ИТИ). По результатам ШТСХ у пациентки был выявлен высокий уровень ситуативной тревоги (47 баллов) и умеренный уровень личностной тревоги (39 баллов), по данным ШДЦЭИ не выявлено признаков депрессии (15 баллов), по ИТИ – умеренные нарушения сна (17 баллов).

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного осмотра, диагностических критериев инсомнии [1, 19, 20] и головной боли напряжения [25] пациентке поставлен клинический диагноз «острая инсомния; эпизодическая головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц».

На основании рекомендаций по лечению инсомнии [19, 20] и головной боли напряжения [26], а также рекомендаций по профилактике лекарственно-индуцированной головной боли [27] пациентке назначено лечение:

- 1) образовательная беседа, направленная на разъяснение пациентке информации о ее заболеваниях: причины; факторы, поддерживающие головную боль и инсомнию; взаимосвязь тревоги, инсомнии и головной боли; системный подход к лечению; ожидаемая продолжительность лечения и благоприятный прогноз;
- 2) СонНорм Duo по 1 таб. за 30 мин до сна в течение 14 дней;
- 3) ограничение приема обезболивающих препаратов (строго не более 8 дней в месяц), для купирования головной боли напряжения использовать безрецептурный комбинированный анальгетик, парацетамол или НПВС;
- 4) соблюдение рекомендаций по гигиене сна;
- 5) кинезиотерапия, включающая лечебную гимнастику (стретчинг, пилатес, постизометрическую релаксацию) и тренинг правильных поз, в форме индивидуальных занятий 1 раз в неделю в течение 4 нед.;
- 6) упражнения по релаксации, включая прогрессирующую мышечную релаксацию, глубокое брюшное дыхание и релаксацию с образом пляжа. Данные упражнения были показаны на консультации, рекомендовано выполнять их 1 раз в день в вечерние часы или перед сном.

Улучшение качества сна, физического и психического состояния пациентка отметила уже через 2 нед. лечения. Через 6 нед. пациентка пришла на повторную консультацию. На момент осмотра сон нормализовался, частота головной боли уменьшилась вдвое, тревога значительно снизилась, повысилась активность в течение дня. Последующие 3 мес. наблюдения показали поддержание клинического эффекта. У пациентки нормальный ночной сон, головная боль напряжения возникала с частотой 2–3 раза в месяц. По ИТИ нет нарушений сна (2 балла), уровни ситуативной и личностной тревоги снизились до низких значений (до 30 и 28 баллов соответственно) по ШТСХ, симптомов депрессии также нет по ШДЦЭИ, при этом

показатель даже улучшился (5 баллов). Важно отметить, что пациентка была привержена проводимому лечению, прилежно соблюдала медицинские рекомендации. Наблюдение за пациенткой в течение 12 мес. показало сохранение достигнутого клинического эффекта.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка Н., 59 лет, обратилась в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с жалобами на нарушения ночного сна, повышенную утомляемость, снижение трудоспособности, головную боль, боль в шее, раздражительность, тревожность.

Нарушения ночного сна возникли 9 мес. назад после стрессовой ситуации и повышения уровня тревожности. Пациентка имела трудности с засыпанием (время засыпания от 60 до 120 мин), частые ночные пробуждения (по 2–3 пробуждения за ночь, на повторные засыпания требовалось от 15 до 60 мин), ощущение поверхностного сна, ранние утренние пробуждения в 4–5 часов утра, отсутствие ощущения отдыха после ночного сна, дневную сонливость и повышенную утомляемость.

На фоне нарушений сна и тревожности у пациентки постепенно участились головные боли до 15 дней в месяц, из которых 8 дней соответствуют клинической картине мигрени и 7–9 дней – головной боли, подобной головной боли напряжения. Такая частота головных болей наблюдалась в течение последних 4 мес. Частота принимаемых обезболивающих препаратов (ибупрофена, безрецептурного комбинированного анальгетика) – 8–9 дней в месяц. За последние 4 мес. присоединились боли в шее, которые могут предшествовать приступу головной боли или возникать во время нее. Из анамнеза известно, что головные боли, соответствующие клинической картине мигрени и головной боли напряжения, беспокоят с 18 лет. Ранее частота головных болей была от 3 до 7 дней в месяц, обычно головные боли возникали после эмоционального перенапряжения, недостатка сна, дневного сна, приема вина, в дни менструаций.

По поводу перечисленных жалоб пациентка обращалась к двум неврологам, назначались дополнительные исследования (такие же, как в ранее представленном клиническом наблюдении пациентки М.). Выявлены дегенеративные изменения, протрузии С4–С5, С6–С7 шейного отдела позвоночника по МРТ шейного отдела позвоночника. Данные изменения были ошибочно расценены как причины болей. Два гиперинтенсивных очага размерами 2–3 мм в проекции левой лобной и теменной доли были выявлены по МРТ головного мозга. Данные очаги были также неправильно интерпретированы и расценены врачами как признаки «цереброваскулярного заболевания, недостаточного кровоснабжения головного мозга». Соответственно, пациентка получила неправильную информацию о причинах вышеперечисленных жалоб. Был поставлен диагноз «хроническая ишемия головного мозга; остеохондроз шейного отдела позвоночника». Также как и в клиническом наблюдении 1, пациентке Н. было назначено неадекватное лечение – сосудистыми

и ноотропными препаратами, НПВС, рецептурным транквилизатором бензодиазепинового ряда бромдигидрохлорфенилбензодиазепином. Пациентка получала данное лечение в течение 3 нед. без эффекта. От приема рецептурного транквилизатора бензодиазепинового ряда появилось головокружение, ощущение тумана в голове, усилилась сонливость в течение дня, в связи с чем пациентка самостоятельно отменила препарат через 5 дней приема.

На амбулаторной консультации в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова был проведен соматический, неврологический и нейроортопедический осмотр, выявлен миофасциальный болевой синдром перикраниальных мышц. По данным ранее проведенных лабораторных и инструментальных методов исследования не обнаружено клинически значимой патологии, объясняющей возникновение у пациентки вышеперечисленных жалоб. Выявленные по МРТ головы очаги связаны с наличием у пациентки мигрени, а не цереброваскулярной патологии, они клинически бессимптомны, не оказывают негативного влияния на течение заболевания и прогноз [28].

Пациентке предложено заполнить опросники: ШТСХ, ШДЦЭИ и ИТИ. По результатам ШТСХ был выявлен высокий уровень ситуативной тревоги (47 баллов) и высокий уровень личностной тревоги (48 баллов), по данным ШДЦЭИ – легкая депрессия (25 баллов), по ИТИ – умеренные нарушения сна (20 баллов). Вышеперечисленные попытки пациентки улучшить свой сон дезадаптивны и ошибочны, являются поддерживающими факторами инсомнии. В ходе клинической беседы было выяснено, что у пациентки сформировались неправильные катастрофичные представления о своем состоянии. Например, пациентка считала, что «головная боль связана с плохим кровоснабжением головного мозга», «голова болит из-за патологии шеи», «чтобы высыпаться, нужно спать дольше», «вечером нужно лучше готовить себя ко сну: попить травяной чай, лечь в постель заранее», «я не смогу уснуть сама, что-то случилось с головой».

Также в ходе беседы с пациенткой были выявлены ошибочные формы поведения в отношении сна, которые поддерживали инсомнию. Пациентка пыталась улучшить свой ночной сон самостоятельно с помощью нескольких приемов:

- 1) леглась спать пораньше, из-за чего время пребывания в постели до момента засыпания увеличилось еще на 60–90 мин;
- 2) из-за того что долго не могла уснуть, в течение 1–2 ч смотрела сериалы по телефону, лежа в постели;
- 3) перед сном пила травяной чай;
- 4) при ранних утренних пробуждениях продолжала лежать в постели без сна в течение 3–5 ч;
- 5) иногда леглась спать днем на 60–90 мин;
- 6) в вечерние часы смотрела телевизор, лежа на диване, после чего засыпала на 30–40 мин.

Данные формы поведения не приводили к улучшению сна, состояние ухудшалось.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного осмотра, результатов лабораторных

и инструментальных методов исследований, диагностических критериев инсомнии [1, 19, 20] и первичных головных болей [25] пациентке поставлен клинический диагноз «хроническая инсомния; хроническая мигрень; хроническая скелетно-мышечная цервикалгия; тревожно-депрессивный синдром».

На основании рекомендаций по лечению инсомнии [19, 20] и мигрени [29], а также по профилактике лекарственно-индуцированной головной боли [27] назначено лечение:

- 1) образовательная беседа, направленная на разъяснение пациентке информации о ее заболеваниях: причины; факторы, поддерживающие головную боль, боль в шее, инсомнию, тревожно-депрессивный синдром; взаимосвязь тревоги, депрессии, инсомнии, головной боли и боли в шее; системный подход к лечению; ожидаемая продолжительность лечения и благоприятный прогноз;
- 2) метопролол по 50 мг 2 раза в день в течение 12 мес.;
- 3) СонНорм Дуо по 1 таб. за 30 мин до сна в течение 28 дней;
- 4) ограничение приема обезболивающих препаратов (строго не более 8 дней в месяц);
- 5) элетриптан 20 или 40 мг (подбор минимально эффективной терапевтической дозы);
- 6) рекомендации по гигиене сна;
- 7) КПТ, направленная на лечение инсомнии, боли и тревожно-депрессивного синдрома, в форме индивидуальных сессий с частотой 1 раз в неделю в течение 10 нед.;
- 8) кинезиотерапия, включающая упражнения по лечебной гимнастике (стретчинг, пилатес, постизометрическая релаксация), тренинг правильных поз, в форме индивидуальных занятий с частотой 1 раз в неделю в течение 8 нед.

Улучшение качества сна пациентка отметила уже через 2 нед. терапии. Через 4 нед. пришла на повторную консультацию. Пациентка хорошо переносила назначенную терапию, была высокая приверженность к лечению. Возникающие приступы мигрени купировала с помощью 40 мг элетриптана. Пациентка отмечала улучшение эмоционального и физического самочувствия, облегчение головной боли и боли в шее, улучшение качества сна. Лечение было продолжено. Через 3 мес. наблюдения частота головной боли уменьшилась до 6 дней в месяц, боли в шее не было, сон нормализовался, эмоциональное состояние выражено улучшилось. По ИТИ не было признаков инсомнии (3 балла), по ШДЦЭИ – признаков депрессии (4 балла), по ШТСХ уровни ситуативной и личностной тревоги снизились до умеренных значений (33 и 32 балла соответственно). Наблюдение за пациенткой в течение 12 мес. показало, что достигнутый клинический эффект сохранялся, а частота головной боли уменьшилась до 2–3 дней в месяц. Эффективная доза триптана для купирования приступа головной боли уменьшилась вдвое: приступ мигрени пациентка эффективно купировала с помощью 20 мг элетриптана.

ОБСУЖДЕНИЕ

Два описанных клинических случая демонстрируют распространенную в отечественной медицинской практике типичную ошибочную тактику ведения пожилых пациентов с инсомнией и коморбидными первичными головными болями [14, 30, 31]. Так, до обращения в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова пациентам были поставлены неправильные диагнозы и назначено неадекватное лечение. Важно отметить, что в обоих клинических случаях отсутствовали красные флажки – симптомы и признаки, настораживающие врача в отношении вторичной (симптоматической) головной боли [26, 29]. Несмотря на это, пациентам назначались дополнительные методы исследования. Чрезмерное необоснованное назначение дополнительных методов исследования с ошибочной интерпретацией полученных результатов – распространенная проблема в отечественной практике ведения пациентов с головной болью и сочетанными нарушениями (инсомнией, головокружением, эмоциональными расстройствами), на что указывали авторы проведенных отечественных исследований [14, 30, 31]. Последствия гипердиагностики изменений, выявляемых по дополнительным методам исследования, – установление ложных причинно-следственных связей между данными изменениями и жалобами пациента, установление неправильного диагноза, дезинформирование пациента о причинах его заболевания и назначение неадекватного лечения [14, 32, 33].

Инсомния, головная боль напряжения, мигрень, скелетно-мышечная боль в шее – неврологические заболевания, которые эффективно лечатся, не имеют в своей основе органических нарушений и обладают благоприятным прогнозом. Подчеркнем, что в рассмотренных случаях пациенткам были поставлены не просто ошибочные диагнозы, а значимо более тяжелые, органические, по своей сущности необратимые заболевания с риском развития сердечно-сосудистых катастроф, инвалидности. Это негативным образом влияет на эмоциональное и физическое состояние пациента. Неправильные представления о своем заболевании способствовали катастрофизации симптомов, повышению уровня тревоги и ухудшению течения инсомнии и болевого синдрома. Подобные ситуации с ошибочной диагностикой описаны авторами проведенных ранее исследований [14, 30–33]. Другая практическая проблема – это необоснованное назначение пациентам с первичной головной болью сосудистых, ноотропных и витаминных препаратов, которые не улучшают состояние пациентов, а только формируют негативный опыт преодоления боли, создают у пациента ложное впечатление о наличии тяжелого неизлечимого заболевания [14, 30–33]. В результате у пациентов возникает катастрофизация симптомов – фактор хронизации боли и инсомнии.

Несмотря на наличие у представленных пациенток явных симптомов, ни одной из них не был официально поставлен диагноз инсомнии. Однако, несмотря на это, обеим пациенткам были назначены снотворные препараты – транквилизаторы бензодиазепинового ряда,

подлежащие предметно-количественному учету по рецептам на бланках строгой отчетности. Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, который был назначен пациенткам, – наиболее используемый препарат в данной категории для лечения бессонницы в отечественной практике [15, 16, 34]. При этом ни одной пациентке не давались рекомендации по гигиене сна. Подобная тактика лечения пациентов с инсомнией распространена в реальной отечественной практике, но противоречит современному эффективному и безопасному лечению инсомнии [19, 20]. Во-первых, в соответствии с международными научно обоснованными рекомендациями лечение инсомнии не следует начинать с назначения снотворных препаратов бензодиазепинового ряда, обладающих низким уровнем доказательной эффективности в лечении этого заболевания [19, 20]. Во-вторых, терапия данными препаратами сопряжена с высоким риском развития зависимости от них, что затрудняет их последующую отмену, может потребоваться консультация психиатра по поводу синдрома зависимости и отмены «виновного» препарата [17]. В-третьих, у лиц пожилого возраста бензодиазепиновые транквилизаторы могут приводить к снижению когнитивных функций, неустойчивости и шаткости при ходьбе, головокружениям, падениям и травмам. В связи с этим эксперты по лечению инсомнии считают, что препараты данной группы не следует назначать пожилым людям [18].

В клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова пациенткам был поставлен диагноз мигрени и головной боли напряжения в соответствии с Международной классификацией головных болей 3-го пересмотра [25] и диагноз инсомнии – в соответствии с Международной классификацией расстройств сна 3-го пересмотра [1]. Данные классификации необходимо использовать всем практикующим неврологам при работе с пациентами с нарушениями сна и головными болями. Истории двух пациенток – типичные клинические примеры развития острой и хронической инсомнии и учащения первичных головных болей. В этих случаях в основе развившихся заболеваний лежит стрессовое событие, которое пациенткам психологически не удалось преодолеть, и острый стресс перешел в хронический – в дистресс, при котором состояние тревоги затянулось по продолжительности и усилилось по интенсивности. На фоне продолжающейся тревоги появились симптомы инсомнии, мероприятия по улучшению ночного сна и эмоционального состояния не проводились, и развилась инсомния как заболевание. Так как в течение жизни пациентки страдали первичными головными болями, то на фоне повышенной тревоги и развившейся инсомнии произошло учащение данных головных болей. Известно, что стресс и тревога – провоцирующие факторы развития инсомнии и хронизации мигрени, головной боли напряжения. Инсомния и первичные головные боли имеют взаимное негативное влияние: инсомния – фактор хронизации первичных головных болей, при этом частые головные боли, в свою очередь, могут провоцировать и ухудшать течение инсомнии [5, 9–13]. Первая пациентка обратилась в Клинику нервных болезней через 2 мес. от дебюта инсомнии,

а вторая – через 9 мес., соответственно, на момент обращения в клинику у первой пациентки инсомния и первичная головная боль еще не хронизировались, а у второй – приобрели хроническое течение.

В клинике для пациенток были составлены междисциплинарные программы лечения на основе рекомендаций по терапии инсомнии [19, 20], мигрени [29], головной боли напряжения [26] с учетом взаимосвязи между инсомнией, первичными головными болями, скелетно-мышечной болью, тревогой, депрессией. Программы лечения для пациенток имели сходства и различия по набору терапевтических методов, так как в первом случае проводилось лечение острой инсомнии и эпизодической головной боли, а во втором – хронической инсомнии и хронической головной боли. Обращаем внимание, что лечение представленных пожилых пациентов не было перегружено лекарственными препаратами, они не относились к психотропным, не ухудшали когнитивные функции, равновесие и ходьбу, что имеет важное значение при ведении пожилых пациентов.

В качестве фармакотерапии инсомнии препаратом выбора для лечения острой и хронической инсомнии стал СонНорм Дуо, содержащий мелатонин, экстракт травы пустырника и масло листьев перечной мяты. В лечении инсомнии мелатонин относится к уровню рекомендаций IA, вещества растительного происхождения – к уровню рекомендаций IIA [19, 20]. Препарат СонНорм Дуо – это новый перспективный препарат для лечения инсомнии, который был зарегистрирован в России в 2022 г. [35]. СонНорм Дуо выпускается в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в 1 таб. содержится комбинация мелатонина в терапевтической дозе 3 мг и растительных компонентов – экстракта травы пустырника (28 мг) и масла листьев перечной мяты (1,16 мг). В составе таблетки субстанция мелатонина включена в наружную пленочную оболочку, остальные компоненты – в ее срединную часть [35]. Подобная структура таблетки позволяет обеспечивать оптимальную биодоступность действующих веществ и усиливать взаимные клинические эффекты. Благодаря комбинированному составу СонНорм Дуо обладает адаптогенным, седативным и снотворным эффектом, положительно влияет на интеллектуально-мнестические функции головного мозга и эмоционально-личностную сферу, улучшает процесс засыпания и качество сна, уменьшает тревожность, которая нередко мешает полноценному отдыху [35]. Мята дополнительно обладает спазмолитическим и сосудорасширяющим, а пустырник – кардиотоническим эффектом.

В многоцентровом открытом рандомизированном клиническом исследовании, включившем 140 амбулаторных пациентов с инсомнией, проводилось сравнение эффективности комбинированного препарата СонНорм Дуо и монопрепарата мелатонина [35]. Пациентам 1-й группы назначали препарат СонНорм Дуо внутрь по 1 таб. 1 раз в сутки за 30–40 мин до сна. Пациенты 2-й группы получали препарат мелатонина (3,00 мг) внутрь по 1 таб. 1 раз в день за 30–40 мин до сна. Общая продолжительность лечения составила 28 дней. Дизайн исследования

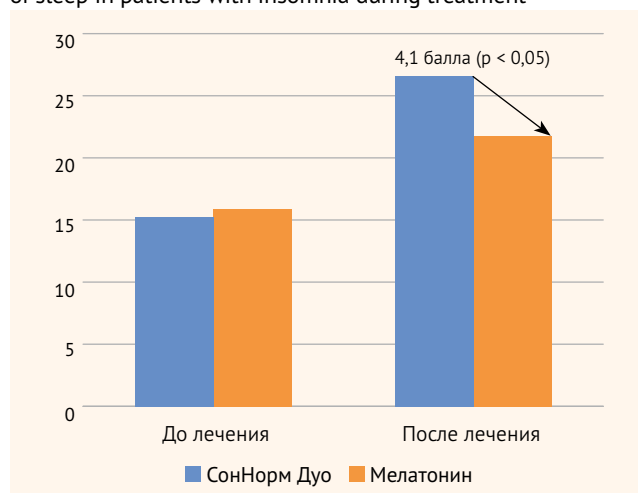
предусматривал 4 визита: визит 0 (скрининг), визит 1 (рандомизация и начало лечения, 1-й день), визит 2 (терапия, 15-й день), визит 3 (окончание терапии, 29-й день). В качестве первичной конечной точки использовалось изменение общего суммарного балла по анкете балльной оценки субъективных характеристик сна к визиту 3 по сравнению с визитом 1. В качестве вторичной конечной точки использовалось изменение общего суммарного балла по анкете балльной оценки субъективных характеристик сна к визиту 2 по сравнению с визитом 1. Применение исследуемых препаратов приводило к статистически значимому увеличению общего суммарного балла по анкете балльной оценки субъективных характеристик сна уже к визиту 2 и далее. К визиту 3 по сравнению с визитом 1 достоверное различие между препаратами СонНорм Дуо и мелатонина составило 4,10 балла (95%-й доверительный интервал 2,56–5,63; $p < 0,05$) (рис. 1). Первичная конечная точка была достигнута в отношении препарата сравнения, что свидетельствовало о преимуществе комбинированного препарата СонНорм Дуо перед монопрепаратом мелатонина в отношении клинической эффективности. При оценке динамики на визите 2 было выявлено статистически значимое более выраженное увеличение общего суммарного балла по анкете балльной оценки субъективных характеристик сна в группе исследуемого препарата СонНорм Дуо по сравнению с монопрепаратом мелатонина (рис. 2). Таким образом, была достигнута вторичная конечная точка. У пациентов была хорошая приверженность к лечению, статистически значимых различий между группами не было. Статистически значимых различий между группами по частоте нежелательных явлений не выявлено ($p > 0,05$). Нежелательные явления зарегистрированы у 2 (2,9%) пациентов группы СонНорм Дуо и 4 (5,7%) – группы мелатонина. Серьезных нежелательных явлений не было. Нежелательные явления были легкой степени выраженности, не требовали назначения сопутствующей терапии, медицинского вмешательства, изменения дозы и режима применения препаратов исследования. Авторы сделали вывод, что препарат СонНорм Дуо имеет статистически достоверное преимущество перед препаратом мелатонина по клинической эффективности в отношении влияния на качественные параметры сна: время засыпания, продолжительность и качество сна, количество ночных пробуждений, количество сновидений, качество утреннего пробуждения, что подтверждено динамикой общего суммарного балла по анкете балльной оценки субъективных характеристик сна. Терапия препаратом СонНорм Дуо хорошо переносится пациентами, частота развития нежелательных явлений не отличается от терапии препаратом мелатонина.

Нелекарственные методы имеют не менее важное значение, чем лекарственные препараты в лечении инсомнии [2, 19, 20, 36]. В соответствии с терапевтическими рекомендациями лечение инсомнии следует начинать с гигиены сна и применяемых в вечерние часы упражнений по релаксации (уровень рекомендаций IA) [19, 20]. Для лечения острой инсомнии применение данных нелекарственных методов оказывается достаточным, что продемонстри-

ровано в первом клиническом случае. В лечении хронической инсомнии, кроме перечисленных нелекарственных методов, рекомендуется применять КПТ инсомнии, обладающую высоким уровнем эффективности (уровень рекомендаций IA) [19, 20]. В связи с этим во втором клиническом случае пациентка получала КПТ. В процессе КПТ инсомнии проводится психологическая работа с неправильными убеждениями пациента о ночном сне и дневной активности, с ошибочным поведением пациента в отношении сна [36, 37]. В историях заболеваний пациенток были представлены типичные неправильные убеждения о сне, а в истории заболевания второй пациентки подробно представлено типичное ошибочное поведение в отношении сна. Подобные формы поведения – это поддерживающие факторы хронической инсомнии [2].

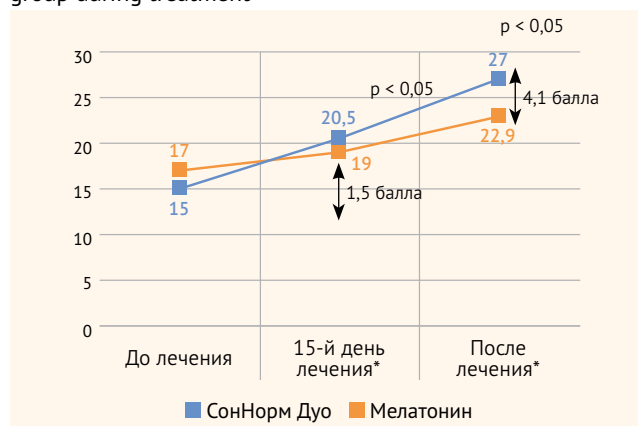
● **Рисунок 1.** Улучшение общего суммарного балла по анкете балльной оценки субъективных характеристик сна у пациентов с инсомнией на фоне лечения

● **Figure 1.** Improvement of the total score based on the results of the questionnaire assessment of subjective characteristics of sleep in patients with insomnia during treatment



● **Рисунок 2.** Улучшение общего суммарного балла по анкете балльной оценки субъективных характеристик сна в группе СонНорм Дуо и мелатонина на фоне лечения

● **Figure 2.** Improvement of the total score based on the results of the questionnaire assessment of subjective characteristics of sleep in the SonNorm Duo and melatonin group during treatment



* Уровень значимости межгрупповых различий, $p < 0,05$.

В лечении эпизодической головной боли напряжения у первой пациентки основное внимание уделялось нелекарственным методам и коррекции инсомнии как факторам учащения головной боли. У второй пациентки в качестве профилактической терапии хронической мигрени применялся метопролол и нелекарственные методы – КПТ, кинезиотерапия. Коррекция инсомнии как фактора хронической мигрени также оказывала значимое влияние на ее трансформацию из хронической в эпизодическую. Эффективность данного подхода подтверждена авторами предшествующих исследований, в которых лечение инсомнии с помощью междисциплинарного лечения, включающего КПТ инсомнии, привело не только к улучшению качества сна и дневной активности, но и к значимому снижению частоты головной боли у пациентов с хронической инсомнией и хронической мигренью [15, 16, 21–24].

В результате проведенного лечения уже в первый месяц пациенты отметили улучшение качества сна. У пациентки с острой инсомнией и эпизодической головной болью напряжения устойчивая нормализация сна и значимое снижение частоты головной боли произошли к 6-й неделе лечения, а у пациентки с хронической инсомнией и хронической мигренью – к 3-му месяцу лечения. Последующее наблюдение за пациентками в течение 12 мес. показало, что положительный эффект от проведенного лечения сохранился.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продemonстрирован современный, научно обоснованный междисциплинарный подход к лечению пожилых пациентов с острой инсомнией и эпизодической головной болью напряжения, а также с хронической инсомнией и хронической мигренью. Значимая роль отводилась нелекарственным методам лечения – образовательным беседам, релаксации, лечебной гимнастике, гигиене сна, КПТ. Через лечение инсомнии удалось не только улучшить качество сна, но и снизить частоту головной боли. В качестве фармакотерапии острой и хронической инсомнии применялся препарат СонНорм Дуо, состоящий из мелатонина, экстракта травы пустырника и масла листьев перечной мяты. В лечении инсомнии мелатонин и вещества растительного происхождения имеют высокий уровень эффективности и рекомендуются в качестве препаратов, с которых следует начинать лечение инсомнии. Благодаря комбинированному составу препарат СонНорм Дуо обладает адаптогенным, седативным и снотворным действием. В результате проведенного лечения у пациентов нормализовался сон, значимо снизилась частота головной боли, улучшилось эмоциональное состояние.

Поступила / Received 05.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 22.10.2023

Принята в печать / Accepted 30.10.2023

Список литературы / References

- Sateia MJ. International classification of sleep disorders – third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>.
- Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care*. 2020;26(Suppl. 4):S76–S84. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.42769>.
- Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(6):1017–1024. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.7172>.
- Morin CM, Jarrin DC. 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>.
- De Bergeyck R, Geoffroy PA. Insomnia in neurological disorders: Prevalence, mechanisms, impact and treatment approaches. *Rev Neurol (Paris)*. 2023;179(7):767–781. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2023.08.008>.
- Ламкова ИА, Парфенов ВА. Инсомния при хронической неспецифической лумбалгии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):62–67. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-62-67>.
- Lamkova IA, Parfenov VA. Insomnia in chronic non-specific low back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):62–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-62-67>.
- Полуэктов МГ, Головатюк АО. Нарушения сна при острой и хронической боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):125–130. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-125-130>.
- Poluektov MG, Golovatyuk AO. Sleep disorders in acute and chronic pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):125–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-125-130>.
- Ефремов ИС, Асадуллин АР, Добродеева ВС, Шнайдер НА, Ахметова ЭА, Тухватуллина ДР и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов (*HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2*) и бессонницы при синдроме зависимости от алкоголя. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):34–39. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-34-39>.
- Efremov IS, Asadullin AR, Dobrodeeva VS, Shnayder NA, Akhmetova EA, Tuxvatullina DR et al. Association of Polymorphic Variants of Genes (*HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2*) and Insomnia in Alcohol Dependence Syndrome. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):34–39. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-34-39>.
- Cho SJ, Song TJ, Chu MK. Sleep and Tension-Type Headache. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(7):44. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0953-8>.
- Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain*. 2020;21(1):126. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01192-5>.
- Vgontzas A, Pavlovic JM. Sleep Disorders and Migraine: Review of Literature and Potential Pathophysiology Mechanisms. *Headache*. 2018;58(7):1030–1039. <https://doi.org/10.1111/head.13358>.
- Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med*. 2019;23(4):2324–2332. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14170>.
- Chellappa SL, Aeschbach D. Sleep and anxiety: From mechanisms to interventions. *Sleep Med Rev*. 2022;61:101583. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101583>.
- Головачева ВА, Парфенов ВА, Табеева ГР, Осипова ВВ, Смулевич АБ, Андрищенко АВ, Головачева АА. 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 VA, Parfenov VA, Tabeeva GR, Osipova VV, Smulevich AB, Andryshchenko AV, Golovacheva AA. The optimization of management of chronic daily headache patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(2):4–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117214-9>.
- Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА. Терапия при хронической мигрени: междисциплинарный подход. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1528–1532. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201247>.
- Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Chronic migraine treatment: multidisciplinary approach. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(12):1528–1532. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201247>.
- Головачева ВА. Лечение хронической мигрени и инсомнии с помощью когнитивно-поведенческой терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(3):68–76. <https://doi.org/10.21518/ms2023-080>.
- Golovacheva VA. Treatment of chronic migraine and insomnia with cognitive behavioral therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):68–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-080>.
- Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(11):1632–1639. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.07.024>.
- Brewster GS, Riegel B, Gehrman PR. Insomnia in the Older Adult. *Sleep Med Clin*. 2018;13(1):13–19. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.002>.
- Полуэктов МГ, Бузунов РВ, Авербух ВМ, Верbitsкий ЕВ, Захаров АВ, Кельмансон ИА и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.)*. 2016;2(4):41–51. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2016/nevro2016_pri/nevro2016_2_pri/proekt-klinicheskikh-rekomendatsiy-po-diagnostike-i-lecheniyu-khronicheskoy-insomnii-u-vzroslykh/.
- Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, Verbitsky EV, Zakharov AV, Kelmanson IA et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2016;2(4):41–51. (In Russ.) Available at:

- https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2016/nevro2016_pri/proekt-klinicheskikh-rekomendatsiy-po-diagnostike-i-lecheniyu-khronicheskoy-insomnii-u-vzroslykh/.
20. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG 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>.
 21. Smitherman TA, Kuka AJ, Calhoun AH, Walters ABP, Davis-Martin RE, Ambrose CE 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>.
 22. Smitherman TA, Walters AB, Davis RE, Ambrose CE, Roland M, Houle TT, Rains JC. Randomized Controlled Pilot Trial of Behavioral Insomnia Treatment for Chronic Migraine With Comorbid Insomnia. *Headache.* 2016;56(2):276–291. <https://doi.org/10.1111/head.12760>.
 23. Crawford MR, Luik AI, Espie CA, Taylor HL, Burgess HJ, Jones AL, Ong JC. Digital Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Women With Chronic Migraines. *Headache.* 2020;60(5):902–915. <https://doi.org/10.1111/head.13777>.
 24. Walker D, Zhang N, Natbony LR. Insomnia and Migraine: A Review of Evidence-Based, Biobehavioral Interventions. *Curr Pain Headache Rep.* 2023;27(2):19–25. <https://doi.org/10.1007/s11916-023-01100-x>.
 25. 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>.
 26. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2010;17(11):1318–1325. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x>.
 27. Табеева ГР, Осипова ВВ, Филатова ЕГ, Азимова ЮЭ, Амелин АВ, Артеменко АР и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(1):4–13. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-4-13>.
 28. Табеева ГР, Осипова ВВ, Филатова ЕГ, Азимова ЮЭ, Амелин АВ, Артеменко АР et al. Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(1):4–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-4-13>.
 29. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2013;81(14):1260–1268. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a6cb32>.
 30. Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР, Парфенов ВА, Екушева ЕВ, Азимова ЮЭ 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>.
 31. Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР, Парфенов ВА, Екушева ЕВ, Азимова ЮЭ 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>.
 32. Осипова В, Аizenberg I, Amelin A, Tarasova S, Sergeev A, Tabeeva G. P0556 The highest prevalence of CDH in Russia: why? *Cephalalgia.* 2015;35(Suppl. 6):287–288. <https://doi.org/10.1177/0333102415581304>.
 33. Осипова ВВ, Азимова ЮЭ, Табеева ГР, Тарасова СА, Амелин АВ, Куцмелов ИВ и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017;6(2):16–22. Режим доступа: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/275/>.
 34. Осипова ВВ, Азимова ЮЭ, Табеева ГР, Тарасова СА, Амелин АВ, Куцмелов ИВ et al. Diagnostics of headache in Russia and post-Soviet countries: state of the problem and ways for its solution. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017;6(2):16–22. (In Russ.) Available at: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/275/>.
 35. Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ, Володарская ЕА. «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>.
 36. Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ, Володарская ЕА. 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>.
 37. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА, Табеева ГР, Романов ДВ, Осипова ВВ, Кацарова 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>.
 38. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА, Табеева ГР, Романов ДВ, Осипова ВВ, Кацарова З. 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>.
 39. Коврови ГВ, Посохов СИ, Шавловская ОА. Эффективность Феназепам в лечении инсомний в амбулаторной практике. *Consilium Medicum.* 2017;19(9):31–36. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94859/>.
 40. Kovrov GV, Posokhov SI, Shavlovskaya OA. The efficacy of Phenazepam in the treatment of insomnia in outpatient practice. *Consilium Medicum.* 2017;19(9):31–36. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94859/>.
 41. Котова ОВ, Акарачкова ЕС, Беляев АА, Бородулина ИВ, Павлова СВ. Эффективность и безопасность комбинированного препарата СонНорм Duo у пациентов с инсомнией: результаты открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(36):78–83. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/2b2/Kotova.pdf>.
 42. Kotova OV, Akarachkova ES, Belyaev AA, Borodulina IV, Pavlova SV. Efficacy and safety of the combined drug SonNorm Duo in patients with insomnia: results of an open randomized comparative clinical trial. *Effective Pharmacotherapy.* 2022;18(36):78–83. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/2b2/Kotova.pdf>.
 43. Парфенова ЕВ. Инсомния и когнитивно-поведенческая терапия при хронической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):119–124. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-119-124>.
 44. Parfenova EV. Insomnia and cognitive behavioral therapy for chronic back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):119–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-119-124>.
 45. Van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A, Cuijpers P, Morin CM, Lancee J. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: A meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;38:3–16. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.02.001>.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: all authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

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:

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

Головачева Анжелика Александровна, ассистент, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Information about the authors:

Veronika A. Golovacheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; хохо.veronica@gmail.com

Anzhelika A. Golovacheva, Assistant, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

Современные стратегии лечения приступа мигрени и возможности дифференцированного подхода

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

О.В. Косивцова, <https://orcid.org/0000-0001-5827-9428>, o.kosivtsova@gmail.com

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

Резюме

Стратегии лечения приступов мигрени включают использование неспецифических средств (простых и комбинированных анальгетиков, противорвотных средств) и специфических препаратов (триптанов, производных эрготамина, гепантов, дитанов), а также методов нейромодуляции. Несмотря на расширение спектра специфических средств, эффективность купирования приступов головной при мигрени остается неудовлетворительной. Выбор средства для лечения приступов мигрени основывается на их стратификации по степени нарушения функциональной активности пациентов и при умеренной и тяжелой дезадаптации предполагает назначение специфических антимигренозных средств. Стратифицированный подход имеет ряд преимуществ по основным параметрам эффективности анальгезии, сопряжен с более низкими затратами на лечение и несет меньший риск злоупотребления анальгетиками. Мигренозные приступы характеризуются высоким полиморфизмом и наличием множества клинических проявлений, которые во многом определяют тяжесть состояния пациента и требуют подчас самостоятельного лечения. Специфические препараты для лечения приступов мигрени (триптаны) позволяют купировать не только головную боль, но и симптомы тошноты, рвоты, фото- и фонофобии. Выбор средства основывается на индивидуальных характеристиках пациента, профиле мигренозных атак и предполагает учет фармакологических свойств лекарственного средства. Такие особенности мигрени, как высокая скорость нарастания боли в приступе, наличие быстроразвивающейся тошноты, необходимость обеспечения длительного обезболивания, требуют использования быстродействующих форм лекарственных препаратов. Преимущества выбора этих форм подтверждают результаты исследований предпочтений пациентов. Данные клинических исследований и результаты исследований реальной клинической практики позволяют сформулировать некоторые подходы к дифференцированному выбору лекарственного средства.

Ключевые слова: мигрень, купирование приступов мигрени, стратификация приступов мигрени, дифференцированный подход, специфические антимигренозные средства, триптаны, ризатриптан

Для цитирования: Табеева ГР, Косивцова ОВ. Современные стратегии лечения приступа мигрени и возможности дифференцированного подхода. *Медицинский совет.* 2023;17(21):54–62. <https://doi.org/10.21518/ms2023-425>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern strategies for the treatment of migraine attacks and the possibility of a differentiated approach

Guzyal R. Tabeeva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>, grtabeeva@gmail.com

Olga V. Kosivtsova, <https://orcid.org/0000-0001-5827-9428>, o.kosivtsova@gmail.com

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

Abstract

Treatment strategies for migraine attacks include the use of nonspecific drugs (simple and combined analgesics, antiemetics) and specific drugs (triptans, ergotamine derivatives, gepants, ditans), as well as neuromodulation methods. Despite the expansion of the range of specific drugs, the effectiveness of relieving headache attacks during migraine remains unsatisfactory. The choice of drug for the treatment of migraine attacks is based on their stratification according to the degree of impairment of the functional activity of patients and involves the prescription of specific anti-migraine drugs for moderate and severe disability. The stratified approach has a number of advantages in terms of the main parameters of analgesic effectiveness, is associated with lower treatment costs and carries a lower risk of analgesic abuse. Migraine attacks are characterized by high polymorphism and the presence of many clinical manifestations, which largely determine the severity of the patient's disability and sometimes require independent treatment. Specific drugs for the treatment of migraine attacks (triptans) can relieve not only headaches, but also symptoms of nausea, vomiting, photo- and phonophobia. The choice of drug is based on the individual characteristics of the patient, the profile of migraine attacks and involves taking into account the pharmacological properties of the drug. Features of migraine such as a high rate of increase in pain during an attack, the presence of rapidly developing nausea, and the need to provide long-term pain relief require the use of fast-acting forms of medications. The benefits of choosing these forms are supported by patient preference studies. Clinical trial data and research results from actual clinical practice allow us to formulate some approaches to differentiated drug selection.

Keywords: migraine, relief of migraine attacks, stratification of migraine attacks, differentiated approach, specific anti-migraine drugs, triptans, rizatriptan

For citation: Tabeeva GR, Kosivtsova OV. Modern strategies for the treatment of migraine attacks and the possibility of a differentiated approach. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(21):54–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-425>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мигрень – хроническое заболевание, которым страдает около 1 млрд чел. во всем мире [1]. Ее распространенность в общей популяции в течение года составляет около 15% [1]. Являясь вторым (после головной боли напряжения) по распространенности неврологическим заболеванием, мигрень поражает женщин в 3 раза чаще, и пик ее представленности отмечается в возрасте 35 и 39 лет [2]. Обычно ее частота снижается в более позднем возрасте, но не для всех пациентов с мигренью [2]. Около 75% пациентов сообщают о дебюте заболевания в возрасте до 35 лет [1]. Мигрень также является частым расстройством в педиатрической практике, распространенность которого составляет около 7% среди детей школьного возраста [2]. Согласно исследованию глобального бремени болезней 2016 г. (Global Burden of Disease Study 2016), мигрень является второй по значимости причиной инвалидизации среди всех неврологических расстройств [3].

Стратегии лечения мигрени предполагают использование рекомендаций по модификации факторов стиля жизни, в том числе способствующих хронификации заболевания, а также фармакологическое профилактическое лечение и купирование приступов головной боли [4–6].

КУПИРОВАНИЕ ПРИСТУПОВ МИГРЕНИ: ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА

Основная цель купирования приступов мигрени – снижение уровня дезадаптации пациента. Для достижения цели максимального возврата пациента к функциональной активности оптимальным подходом является реализация нескольких задач [7]:

- 1) купирование приступов на ранних этапах развития боли без ее возможного рецидива в последовательных мигренозных атаках;
- 2) восстановление работоспособности пациента;
- 3) избегание использования дополнительного обезболивания;
- 4) обучение пациента стратегиям самопомощи;
- 5) контроль побочных эффектов.

Для оценки соответствия лекарственного средства (ЛС) оптимальным целям эффективного купирования приступов мигрени используется несколько стандартных параметров [8]:

- отсутствие головной боли через 2 ч после приема препарата;
- устойчивое отсутствие боли и других симптомов мигрени через 24 ч;
- стабильный эффект по этим параметрам в последовательных приступах мигрени [8].

Хотя эти параметры используются в основном в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), они в равной степени применимы и в клинической практике.

Фармакологическое лечение приступов мигрени условно подразделяет ЛС на два класса: специфические и неспецифические препараты, которые могут применяться дифференцированно в зависимости от потребностей пациента и профиля мигренозных приступов [9]. Основные классы ЛС, их эффективность по показателю NNT, уровень доказательности и рекомендации по использованию представлены в *таблице* [9].

К неспецифическим ЛС относятся простые анальгетики (парацетамол) и нестероидные противовоспалительные препараты, а специфические препараты включают триптаны и алкалоиды спорыньи. С 2019 г. FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) одобрило два новых класса лекарств – гепанты и дитаны – для лечения мигрени [10].

В целом новые классы препаратов обладают преимуществами, поскольку они являются таргетными. Например, гепанты являются антагонистами кальцитонин-ген-родственного пептида (calcitonin gene-related peptide) – ключевого биомаркера мигрени, а дитаны обладают селективностью к 5-PT1F-рецепторам, играющим важную роль в механизмах боли при мигрени [11]. Однако в настоящее время накопленные данные исследований показывают, что в целом эти классы ЛС эффективны только примерно у 50–60% пациентов с мигренью [12]. Имеется ряд их преимуществ в отношении переносимости, однако при непрямом сравнении данных РКИ эти препараты не показали превосходства над триптанами [9]. Их широкое использование в будущем, по-видимому, также будет ограничено высокой стоимостью и незначительной доступностью, поскольку они зарегистрированы лишь в нескольких странах [9].

Выбор между специфическими и неспецифическими ЛС предопределяется тяжестью приступов головной боли и степенью ее влияния на функционирование пациентов. Могут иметь значение и некоторые индивидуальные характеристики мигрени, такие как интенсивность головной боли, время достижения ее пика в приступе, необходимость купирования сопутствующих симптомов, таких как тошнота, рвота, непереносимость света и звуков [10]. На выбор оптимального обезболивания может влиять предшествующий опыт лечения, а также предпочтения пациента [12].

В целом существует три стратегии лечения, используемые для оказания неотложной помощи при мигрени:

- А) стратифицированный подход;
- Б) ступенчатая терапия в последовательных приступах;
- В) ступенчатый подход в приступе мигрени.

- **Таблица.** Фармакологические средства для купирования приступов мигрени
- **Table.** Pharmacologic agents for the relief of migraine attacks

Лекарственное средство	Способ применения	Рекомендуемая доза, мг	NNT	Уровень рекомендаций		Предостережения и противопоказания
				EAN	AAN	
Анальгетики						
Парацетамол*	п/о	1000	12.0	Высокий	Высокий	Заболевания печени, почечная недостаточность
Нестероидные противовоспалительные препараты						
Аспирин*	п/о	900–1000	8.1	Высокий	Высокий	Желудочно-кишечное кровотечение, сердечная недостаточность, почечная недостаточность
Диклофенак*	п/о	50	7.4	Высокий	Высокий	
Ибупрофен*	п/о	400–600	7.2/6.3	Высокий	Высокий	
Триптаны						
Алмотриптан	п/о	12,5	5.2	Высокий	Высокий	Ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, неконтролируемая гипертензия, заболевания периферических сосудов
Элетриптан*	п/о	20, 40, 80	9.9/4.0/3.7	Высокий	Высокий	
Фроватриптан	п/о	2,5	11.9	Высокий	Высокий	
Наратриптан	п/о	2,5	8.2	Высокий	Высокий	
Ризатриптан	п/о	10	3.1	Высокий	Высокий	
Ризатриптан*	ОДТ	5, 10	5.0/3.0	Высокий	Высокий	
Суматриптан	и/н	20	4.7	Высокий	Высокий	
Суматриптан*	п/о	50, 100	6.1/4.7	Высокий	Высокий	
Суматриптан	п/к	6	2.3	–	–	
Золмитриптан*	и/н	5	4.6	Высокий	Высокий	
Золмитриптан*	п/о	2,5; 5	5.0/4.8	Высокий	Высокий	
Золмитриптан	ОДТ	2,5	5.2	Высокий	Высокий	
Гепанты						
Римегепант	ОДТ	75	9.4	н/у	н/у	Гиперчувствительность, нарушение функции печени
Уброгепант	п/о	50, 100	13.3/10.7	н/у	н/у	Одновременное применение с сильными ингибиторами CYP3A4
Дитаны						
Ласмидитан	п/о	50, 100, 200	13.7/7.7–9.9/5.7–5.9	н/у	н/у	Управление транспортом в течение 8 ч после приема, одновременный прием с алкоголем или другими депрессантами центральной нервной системы
Алкалоиды спорыньи						
Дигидроэрготамин	и/н	0,5; 2	н/у	н/у	н/у	Ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических сосудов, неконтролируемая гипертензия

Примечание. ЕАН – Европейская академия неврологии; ААН – Американская академия неврологии; NNT – number needed to treat; п/о – перорально; ОДТ – орально-диспергируемые таблетки; п/к – подкожно; и/н – инъекционно; н/у – не установлено.

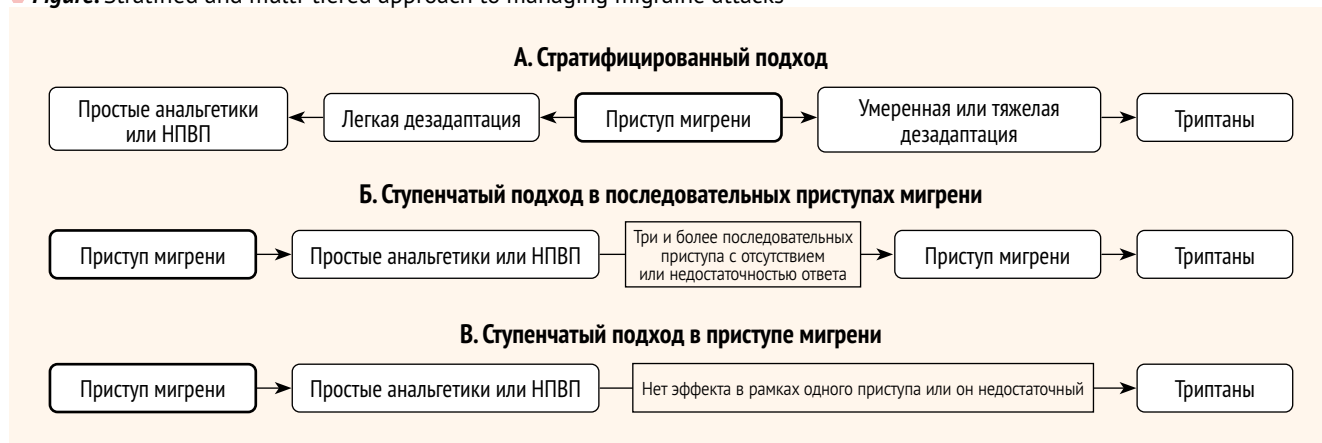
* Лекарственное средство зарегистрировано в Российской Федерации.

При стратифицированной помощи выбор неотложных препаратов зависит от степени дезадаптации, связанной с мигренью. При поэтапном лечении приступов мигрени выбор препарата неотложной помощи начинается с простого анальгетика. Если после трех последовательных приступов простого анальгетика недостаточно, пациентам предлагают специфический препарат для лечения мигрени для последующих приступов, начиная с триптана. При поэтапном лечении приступа мигрени для

первоначального лечения используется простой анальгетик. Если этого недостаточно, пациенты должны принять препарат, специфичный для лечения мигрени, в рамках одного приступа [9] (рисунки).

В специальном исследовании Disability in Strategies of Care (DISC) Study проводился сравнительный анализ вышеупомянутых стратегий [13]. В исследовании участвовали 865 пациентов с мигренью, которые были рандомизированы на три группы в зависимости от применяемой

- **Рисунок.** Фармакологические средства для купирования приступов мигрени
- **Figure.** Stratified and multi-tiered approach to managing migraine attacks



НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

стратегии выбора ЛС для купирования приступов. Исследование продемонстрировало, что стратифицированный подход имел преимущества по всем основным параметрам эффективности [13], что предполагает, что лечение должно подбираться в соответствии с тяжестью дезадаптации пациентов. Последующий анализ выявил, что эта стратегия связана с более низкими затратами на лечение, чем два других подхода [14]. Хотя эти стратегии обсуждаются изолированно, в реальной клинической практике можно наблюдать их комбинацию. Большинство пациентов, которые в конечном счете обращаются к врачу по поводу мигрени, уже пробовали ряд анальгетиков до консультации и таким образом имеют опыт ступенчатого подхода. Поэтому в клинической практике большинству пациентов рекомендовано использование стратифицированного подхода или одновременное применение обеих стратегий [15].

Учитывая, что в клинической выборке в основном наблюдаются пациенты с умеренными и тяжелыми приступами головной боли, большинство современных руководств рекомендуют назначать препараты неотложной терапии всем пациентам с мигренью [16]. Пациентам следует рекомендовать принимать ЛС на ранних стадиях приступа головной боли и избегать регулярного злоупотребления ими. Исходя из клинических наблюдений и данных специальных клинических исследований, смена какого-либо препарата обычно рекомендуется только после того, как будет установлено отсутствие эффекта ЛС после купирования трех последовательных приступов [16]. Кроме того, любой смене препарата для неотложной терапии должен предшествовать анализ основных причин неэффективности лечения (например, неадекватная доза, неправильный путь введения).

При существующем множестве доступных вариантов лечения приступов мигрени имеется практика их неоптимального использования. Несмотря на очевидные преимущества, специфичные для лечения мигрени препараты используют неоправданно редко. Так, по данным исследования в шести европейских странах (Eurolight study) триптаны использовали только 3–22% пациентов с мигренью, а профилактическое лечение назначалось

лишь 2–14% лиц, имеющих соответствующие показания [17]. R.B. Lipton et al. показали, что в США доля пациентов, использующих триптаны, сопоставима с количеством пациентов, употребляющих опиоиды или барбитураты, несмотря на умеренную эффективность (в лучшем случае) последних и значительный риск возникновения лекарственно-индуцированной головной боли, привыкания и зависимости [18]. Согласно исследованию OVERCOME, по состоянию на 2022 г. большинство пациентов с мигренью (81,8%) в США используют безрецептурные (over-the-counter) обезболивающие и только 22,7% – триптаны [19]. С другой стороны, известно, что неэффективное купирование приступов мигрени способствует ее хронификации [18]. При этом использование немигренозных препаратов часто вызывает у пациентов тревогу и беспокойство, поскольку неоптимальное обезболивание не обеспечивает полный контроль приступов, вызывает чрезмерное и беспорядочное использование ЛС, что является ключевым фактором риска трансформации мигрени в хроническую форму [20].

Таким образом, разработка оптимального индивидуального плана купирования приступов является ключевой проблемой лечения мигрени. Учитывая гетерогенность мигрени в целом, следует рассмотреть множество факторов, которые могут способствовать выработке дифференцированного подхода и более высокой эффективности лечения [21].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И СТРАТИФИКАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРИСТУПОВ МИГРЕНИ

Мигрень представляет собой гетерогенное заболевание с широкой меж- и внутрииндивидуальной вариабельностью как приступных, так и межприступных проявлений. Основные формы и подтипы мигрени представлены в Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3) [22]. Пациенты с мигренью, как правило, не имеют отклонений при физикальном и неврологическом исследовании, поэтому диагностика в целом является клинической и не требует назначения дополнительных методов, в том числе нейровизуализации [5].

Для оптимального применения современных стратегий лечения мигрени базовым подходом является адекватный диагноз в соответствии с критериями МКГБ-3, которые включают повторяющиеся приступы преимущественно односторонней головной боли пульсирующего характера, умеренной или высокой интенсивности, которая ухудшается при обычной физической активности и сопровождается тошнотой, рвотой, непереносимостью света и звуков [22]. На тяжелые приступы указывают более чем 80% пациентов [4]. Приступ головной боли длится в целом 4–72 ч у взрослых и 1–72 ч – у детей. При этом более чем у половины взрослых пациентов головная боль длится более 24 ч [4]. Хотя боль при мигрени часто является односторонней, примерно 40% пациентов сообщают о ее двусторонней локализации [23].

Большинство приступов мигрени появляются спонтанно без предвестников, однако продромальная фаза возникает за несколько часов или дней до начала головной боли у 40–60% больных мигренью [24]. Она может состоять из психологических, неврологических и общесоматических симптомов, таких как изменение настроения, раздражительность, депрессия или эйфория, утомляемость, зевота, чрезмерная сонливость, тяга к определенной пище, психические расстройства. Многим пациентам это дает возможность подготовиться к приступу и обеспечить себя ЛС [24]. Наиболее частыми симптомами продромы являются чувство усталости или астения (72%), трудности с концентрацией внимания (51%) и напряжение мышц шеи (50%). Снижение функциональной активности является наиболее значимым маркером надвигающегося приступа головной боли [25].

Аура возникает примерно у 1/3 больных мигренью и характеризуется преходящими очаговыми неврологическими симптомами рецидивирующего характера, развивающимися постепенно в течение 5–60 мин [22]. Зрительные симптомы (например, скотома или фортификационные спектры) являются наиболее частым клиническим проявлением ауры и встречаются более чем у 90% больных мигренью с аурой [22]. Реже встречаются сенсорные симптомы (например, парестезии) и речевые нарушения, которые обычно развиваются в комбинации с симптомами зрительной ауры. Хотя аура обычно возникает до появления головной боли, некоторые данные свидетельствуют о том, что ее симптомы относительно часто появляются во время фазы боли, а иногда возникают вне связи с приступами цефалгии [26].

В приступе мигрени часто наблюдаются различные проявления, которые во многом определяют тяжесть состояния пациента и требуют подчас самостоятельного лечения [27]. Гиперчувствительность к сенсорным стимулам приводит к тому, что пациенты ищут покоя и уединения в защищенном от шума и света пространстве. Расплывчатое зрение, заложенность носа, анорексия, голод, тенезмы, диарея, спазмы в животе, полиурия, бледность лица, ощущение жара или холода, потливость и многие другие симптомы в разнообразных сочетаниях часто описываются пациентами. Многообразие этих проявлений связано с нейробиологическими механизмами мигрени и широким вовлечением

систем, обеспечивающих эмоционально-мотивационное, соматовегетативное и эндокринно-метаболическое сопровождение мигрени [28].

Тошнота – одно из канонических проявлений мигрени согласно МКГБ-3 [22]. Иктальная и интериктальная тошнота оказывает сильное влияние на качество жизни пациентов и является вторым по частоте болевым симптомом мигрени, о котором сообщают 28% пациентов [29]. До половины людей с эпизодической мигренью страдают от тошноты более чем в половине эпизодов головной боли. Среди них большинство составляют женщины, которые имеют более высокий риск развития хронической мигрени через 2 года [30]. Хорошо известно, что существует тесная связь между мигренью и синдромом циклической рвоты со схожими триггерами и сопутствующими симптомами во время приступов [31]. Патофизиологическим обоснованием такой клинической ассоциации является наличие нарушений взаимоотношений между сенсомоторной сетью и островковой областью, которая регулирует процессы висцеросенсорной интеграции и может модулироваться эндоканнабиноидной системой [32]. Примечательно, что в лечении синдрома циклической рвоты применяют стратегии, схожие с терапевтическими подходами при мигрени [33]. Аналогичные механизмы лежат и в ассоциации синдрома укачивания и мигрени [34]. Около половины пациентов с мигренью страдают укачиванием по сравнению с 20% пациентов с немигренозными головными болями [34]. У пациентов с мигренью-ассоциированным головокружением отмечен терапевтический эффект ризатриптана в подавлении и профилактике ассоциированных симптомов при укачивании [35].

Осмофобия является часто сопровождающим приступ мигрени симптомом, а воздействие определенных запахов рассматривается как триггер мигренозной атаки. Показано, что до 70% больных мигренью могут испытывать головную боль после воздействия определенных запахов уже через 25 мин [36]. Повышенная чувствительность к запахам может сигнализировать о приближающемся приступе головной боли [37]. Наличие осмофобии может быть связано с более яркими проявлениями и большей тяжестью мигрени. У лиц с иктальной осмофобией отмечаются более интенсивные головные боли [38]. Иктальная и интериктальная осмофобия связана с более длительным анамнезом мигрени и высокой частотой приступов, а также с другими сопутствующими симптомами, такими как краниальная аллодиния [39].

Фото- и фонофобия являются ключевыми сопровождающими проявлениями приступа мигрени и входят в перечень классификационных критериев МКГБ-3 [22]. Хотя фонофобия встречается при других головных болях, ее наличие в качестве критерия дифференциальной диагностики позволяет исключить симптоматические формы головной боли. Фонофобию отмечают 81% пациентов с мигренью, в то время как у пациентов с немигренозной головной болью она выявляется только в 12,1% случаев [27].

У многих пациентов с мигренью имеются разнообразные сенсорные жалобы, многие из которых можно трактовать как проявления аллодинии. О болезненности кожи головы при тактильном воздействии сообщают около

65% [40]. Частота аллодинии существенно выше при хронической мигрени, а также у пациентов старшего возраста, с высокой частотой приступов и коморбидностью с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава [27].

Прогресс в понимании патофизиологии мигрени, достигнутый в последние 30 с лишним лет, способствовал развитию стратегий ее специфического лечения. Несмотря на расширение спектра фармакологических средств лечения приступа мигрени, триптаны остаются оптимальным выбором для подавляющего большинства пациентов. В 2015 г. AHS опубликовало обновленную оценку доказательств исследований неотложной терапии мигрени [41]. Выбор оптимальной стратегии купирования приступов мигрени основывается на параметрах эффективности и безопасности ЛС. Эффективность определяется способностью ЛС обеспечить отсутствие боли через 2 ч после приема препарата, облегчение боли (снижение боли от сильной до умеренной, легкой или ее отсутствия) и уменьшение фотофобии, фонофобии и тошноты [42].

Триптаны являются мощными агонистами 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1D}-рецепторов, некоторые из них также обладают сродством к 5-HT_{1F}-подтипу рецепторов. Триптаны были специально разработаны для лечения приступов мигрени на основе их способности вызывать сужение сосудов и блокировать нейрогенное воспаление. Клинические эффекты триптанов не ограничиваются анальгетическим действием и включают способность влиять на сопровождающие симптомы тошноты и рвоты, фото- и фонофобии [43].

В оценке доказательств AHS для ЛС неотложной терапии мигрени уровень доказательства А присвоен всем семи доступным триптанам и комбинации суматриптана/напроксена, что означает, что они эффективны для лечения приступов головной боли [44, 45]. Сравнительная эффективность триптанов оценивалась в метаанализе C. Cameron et al. [44]. Суммарный анализ РКИ показал, что элетриптан и ризатриптан оказали наибольшее влияние на 24-часовое устойчивое отсутствие боли (33 и 24% соответственно).

БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЕ ФОРМЫ ТРИПТАНОВ КАК СТРАТЕГИЯ ОПТИМИЗАЦИИ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ МИГРЕНИ

Ризатриптан относится к классу триптанов второго поколения, который был синтезирован с целью создания более липофильной и быстродействующей молекулы. Ризатриптан (Капориза®) доступен в форме орально-диспергируемых таблеток (ОДТ) 10 мг, которые можно принимать без запивания жидкостью.

Таблетки или пластины, распадающиеся перорально, быстро получили признание в качестве новой важной системы доставки лекарств [46]. Это новая лекарственная форма, состоящая из твердой лекарственной субстанции, которая быстро растворяется или распадается на языке (в течение нескольких секунд) без необходимости приема жидкости или жевания. Распадающиеся таблетки были разработаны в качестве пероральной альтернативы обычным таблеткам с целью обеспечения лучшей переносимости и удобства для пациентов [47].

Этот состав является важной альтернативой обычным пероральным таблеткам. Известно, что около 20% населения в целом испытывают дискомфорт при проглатывании таблеток [48, 49]. Особый интерес эта форма представляет для пациентов с мигренью, у которых тошнота и (или) рвота препятствуют приему пероральных препаратов, а также создают препятствия для полной абсорбции ЛС [50]. Кроме того, быстрорастворяющиеся таблетки позволяют принимать препараты без потребления жидкости, использовать их в любое время и в любом месте (например, во время вождения автомобиля или на деловой встрече) в самом начале приступа мигрени (т. е. до развития интенсивной головной боли).

Плацебо-контролируемые РКИ выявили, что ризатриптан в пероральной дозе 10 мг обеспечивает снижение интенсивности головной боли у 70–77% пациентов и полное обезболивание – в 40–44% случаев, что дает терапевтическое преимущество на 27–40% выше по сравнению с плацебо. Частота рецидивов головной боли при приеме таблетки 10 мг колеблется от 30 до 47% [51, 52].

В результате прямых сравнений с суматриптаном, золмитриптаном и наратриптаном получены четкие доказательства того, что ризатриптан в дозе 10 мг с большей вероятностью обеспечивает обезболивающий эффект через 2 ч, и устойчивость его выше в течение 2 ч [51, 52]. При этом сравнение ризатриптана и суматриптана демонстрирует, что эффективность 5 мг ризатриптана сопоставима с действием 50 мг суматриптана, однако ризатриптан в дозе 10 мг является рекомендуемой в большинстве стран, поскольку имеет более быстрое начало действия, чем 50 и 100 мг суматриптана [52]. Кроме того, прием ризатриптана в дозе 10 мг приводит к полному обезболиванию через 2 ч у большего числа пациентов, чем при приеме суматриптана в дозе 100 мг, и имеет меньшее количество связанных побочных эффектов, чем у суматриптана. Ризатриптан 10 мг в прямом сравнении с наратриптаном 2,5 мг показал статистическое превосходство по всем конечным точкам через 2 ч, но частота рецидивов была ниже при приеме наратриптана [46]. Ризатриптан 10 мг также напрямую сравнивали с золмитриптаном 2,5 мг [45]. Ризатриптан превосходил золмитриптан через 2 ч по показателю двухчасового обезболивания.

Что касается сопутствующих симптомов, ОДТ ризатриптана 10 мг была высокоэффективна в облегчении тошноты по сравнению с ризатриптаном 5 мг и плацебо (45,5 против 27,1 и 26,1% соответственно, $p < 0,01$) [53]. В специальном анализе, рассматривающем только пациентов с тошнотой на исходном уровне [54], доля пациентов с тошнотой через 30 мин составила 80, 82 и 83% при приеме ризатриптана 10 и 5 мг и плацебо соответственно. Через 1 ч частота тошноты снизилась до 55, 63 и 72% при приеме ризатриптана 10 и 5 мг и плацебо соответственно ($p < 0,05$ для 10 мг ризатриптана по сравнению с плацебо), а через 2 ч тошнота присутствовала у только 34, 38 и 61% при приеме ризатриптана 10 и 5 мг и плацебо соответственно ($p < 0,01$ для обеих доз ризатриптана по сравнению с плацебо). Меньшему количеству пациентов, принимавших ризатриптан (получавших 5 или

10 мг), требовались дополнительные анальгетики / противорвотные средства или вторая доза исследуемого препарата (64 и 60% соответственно) по сравнению с плацебо (76%), $p < 0,01$ для обоих. Профиль нежелательных явлений был аналогичен профилю, наблюдавшемуся при приеме обычных таблеток (сонливость, головокружение, астения/утомляемость и тошнота) [53].

В рамках 6-месячного открытого расширенного исследования [47] пациенты с мигренью первоначально были распределены на три группы, которые получали ризатриптан ОДТ в дозе 5 мг ($n = 181$) и 10 мг ($n = 191$) или стандартное лечение – анальгетики, противорвотные средства или триптаны ($n = 86$). Среднее количество пролеченных приступов составило 19, 17 и 18 для групп, получавших ризатриптан 5 и 10 мг и стандартную терапию соответственно. Среднее число приступов, во время которых пациенты испытывали облегчение боли через 2 ч, было значительно больше при приеме ризатриптана ОДТ 10 мг (82%) по сравнению с ризатриптаном ОДТ 5 мг (72%, $p < 0,001$) и со стандартной терапией (73%, $p = 0,004$). Среднее число приступов, во время которых пациенты испытывали отсутствие боли в течение 2 ч, также было значительно выше при приеме ОДТ 10 мг (46%) по сравнению как с дозой 5 мг (25%, $p < 0,001$), так и с группой стандартной терапии (30%, $p = 0,011$) [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая высокий полиморфизм проявлений мигренозной цефалгии, вариабельность меж- и внутрииндивидуальных характеристик приступов, дифференцированный подход к выбору ЛС является ключевой проблемой лечения мигрени. Несмотря на пополняющийся в последние годы арсенал фармакологических средств лечения приступа мигрени, триптаны остаются оптимальным выбором для подавляющего большинства пациентов. Их приоритетное использование основывается на высоком уровне доказательств как в РКИ [41, 42], так и в реальной клинической практике [50].

Таким образом, ризатриптан – это триптан второго поколения с улучшенной биодоступностью и высокой степенью проникновения через гематоэнцефалический барьер. Эффективность и профиль безопасности ризатриптана хорошо изучены в многочисленных РКИ и метаанализах. Он является препаратом первой линии для купирования приступов мигрени с уровнем доказательности А [55].

Ризатриптан в форме ОДТ характеризуется высокой биодоступностью (до 45%), быстрым началом действия за счет мгновенного попадания в системный кровоток. Особенности фармакокинетики обеспечивают преимущества обезболивания при мигрени. Ризатриптан представляет собой быстродействующий пероральный триптан с самым высоким и устойчивым обезболивающим ответом среди доступных триптанов и с частотой рецидивов, сравнимой с пероральным применением суматриптана и золмитриптана. Быстрое купирование боли и сопровождающих симптомов, как известно, являются приоритетными с точки зрения пациентов свойствами при выборе ЛС [56], а полное купирование приступов мигрени снижает риск формирования лекарственно-индуцированной головной боли [57]. Существенным преимуществом ризатриптана в форме ОДТ является удобство его применения, поскольку таблетки не требуют запивания водой. Это может иметь значение для пациентов, испытывающих трудности с глотанием или жеванием, или активных людей, которые предпочитают прием ОДТ без воды, а также путешественников. Препарат Капориза® (ОДТ ризатриптан) может быть рекомендован в качестве приоритетной терапии всем пациентам с мигренью, в том числе, предпочитающим форму ОДТ, и (или) тем пациентам, которым трудно глотать таблетки, которые испытывают симптомы тошноты и рвоты, а также имеют опыт недостаточной эффективности и (или) плохой переносимости других триптанов.

Поступила / Received 23.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 19.10.2023
Принята в печать / Accepted 30.10.2023

Список литературы / References

- GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11): 954–976. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30322-3).
- Ashina M. Migraine. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1866–1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1915327>.
- 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2).
- Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache.* 2001;41(7):646–657. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.041007646.x>.
- Азимова ЮЗ, Амелин АВ, Алферова ВВ, Артеменко АР, Ахмадеева ЛР, Головачева ВА и др. *Мигрень: клинические рекомендации.* М.; 2021. 87 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295_2.
- VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, Morrow AS, Nayfeh T, Torres Roldan VD et al. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2021;325(23):2357–2369. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7939>.
- Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000;55(6):754–762. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.6.754>.
- Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlföf C, D'Amico D, Diener HC et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia.* 2012;32(1):6–38. <https://doi.org/10.1177/0333102411417901>.
- Ashina M, Buse DC, Ashina H, Pozo-Rosich P, Peres MFP, Lee MJ et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet.* 2021;397(10283):1505–1518. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32342-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32342-4).
- Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(8):501–514. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>.
- Guo S, Ernsten C, Hay-Schmidt A, Kristensen DM, Ashina M, Olesen J, Christensen SL. PACAP signaling is not involved in GTN- and levromakalim-induced hypersensitivity in mouse models of migraine. *J Headache Pain.* 2022;23(1):155. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01523-8>.

12. Lipton RB, Buse DC, Serrano D, Holland S, Reed ML. Examination of unmet treatment needs among persons with episodic migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2013;53(8):1300–1311. <https://doi.org/10.1111/head.12154>.
13. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez MJ, Sawyer JP. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies for Care (DISC) Study: A randomized trial. *JAMA*. 2000;284(20):2599–2605. <https://doi.org/10.1001/jama.284.20.2599>.
14. Sculpher M, Millson D, Meddis D, Poole L. Cost-effectiveness analysis of stratified versus stepped care strategies for acute treatment of migraine: The Disability in Strategies for Care (DISC) Study. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(2):91–100. <https://doi.org/10.2165/00019053-200220020-00002>.
15. Worthington I, Pringsheim T, Gaweel MJ, Gladstone J, Cooper P, Dilli E et al. Canadian Headache Society Guideline: acute drug therapy for migraine headache. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(Suppl. 3):S1–S80. <https://doi.org/10.1017/S0317167100017819>.
16. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain*. 2019;20(1):57. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0899-2>.
17. Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ. Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the EuroLight study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):10. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0839-1>.
18. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Cady R, Buse DC. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*. 2015;84(7):688–695. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001256>.
19. Lipton RB, Nicholson RA, Reed ML, Araujo AB, Jaffe DH, Faries DE et al. Diagnosis, consultation, treatment, and impact of migraine in the US: Results of the OVERCOME (US) study. *Headache*. 2022;62(2):122–140. <https://doi.org/10.1111/head.14259>.
20. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine Progression: A Systematic Review. *Headache*. 2019;59(3):306–338. <https://doi.org/10.1111/head.13459>.
21. Juhasz G, Gecse K, Baksa D. Towards precision medicine in migraine: Recent therapeutic advances and potential biomarkers to understand heterogeneity and treatment response. *Pharmacol Ther*. 2023;250:108523. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108523>.
22. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
23. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. A population-based analysis of the diagnostic criteria of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1991;11(3):129–134. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1991.1103129.x>.
24. Lipton RB, Silberstein SD, Dodick DW. 3. Overview of Diagnosis and Classification. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW (eds.). *Wolff's Headache and Other Head Pain*. 8th ed. New York: Oxford University Press; 2007. Available at: <https://global.oup.com/academic/product/wolffs-headache-and-other-head-pain-9780195326567>.
25. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*. 2003;60(6):935–940. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000052998.58526.a9>.
26. Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK et al. Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. *Neurology*. 2012;79(20):2044–2049. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182749eed>.
27. Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Pathophysiology and Therapy of Associated Features of Migraine. *Cells*. 2022;11(17):2767. <https://doi.org/10.3390/cells11172767>.
28. Silberstein SD. Migraine. *Lancet*. 2004;363(9406):381–391. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15440-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15440-8).
29. Munjal S, Singh P, Reed ML, Fanning K, Schwedt TJ, Dodick DW et al. Most Bothering Symptom in Persons With Migraine: Results From the Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) Study. *Headache*. 2020;60(2):416–429. <https://doi.org/10.1111/head.13708>.
30. Reed ML, Fanning KM, Serrano D, Buse DC, Lipton RB. Persistent frequent nausea is associated with progression to chronic migraine: AMPP study results. *Headache*. 2015;55(1):76–87. <https://doi.org/10.1111/head.12450>.
31. Kovacic K, Li BUK. Cyclic vomiting syndrome: A narrative review and guide to management. *Headache*. 2021;61(2):231–243. <https://doi.org/10.1111/head.14073>.
32. Ellingsen DM, Garcia RG, Lee J, Lin RL, Kim J, Thurler AH et al. Cyclic Vomiting Syndrome is characterized by altered functional brain connectivity of the insular cortex: A cross-comparison with migraine and healthy adults. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(6):e13004. <https://doi.org/10.1111/nmo.13004>.
33. Venkatesan T, Levinthal DJ, Tarbell SE, Jaradeh SS, Hasler WL, Issenman RM et al. Guidelines on management of cyclic vomiting syndrome in adults by the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Cyclic Vomiting Syndrome Association. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(Suppl. 2):e13604. <https://doi.org/10.1111/nmo.13604>.
34. Abouzari M, Cheung D, Pham T, Goshtasbi K, Sarna B, Tajran S et al. The Relationship Between Vestibular Migraine and Motion Sickness Susceptibility. *Otol Neurotol*. 2020;41(8):1116–1121. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002705>.
35. Marcus DA, Furman JM. Prevention of motion sickness with rizatriptan: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Med Sci Monit*. 2006;12(1):P11–7. Available at: <https://medscimonit.com/abstract/index/idArt/443201>.
36. Silva-Neto RP, Peres MF, Valença MM. Odorant substances that trigger headaches in migraine patients. *Cephalalgia*. 2014;34(1):14–21. <https://doi.org/10.1177/0333102413495969>.
37. Schulte LH, Jürgens TP, May A. Photo-, osmo- and phonophobia in the premonitory phase of migraine: mistaking symptoms for triggers? *J Headache Pain*. 2015;16:14. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0495-7>.
38. Baldacci F, Lucchesi C, Ulivi M, Cafalli M, Vedovello M, Vergallo A et al. Clinical features associated with ictal osmophobia in migraine. *Neurol Sci*. 2015;36(1):43–46. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1903-5>.
39. Delussi M, Laporta A, Fracalvieri I, de Tommaso M. Osmophobia in primary headache patients: associated symptoms and response to preventive treatments. *J Headache Pain*. 2021;22(1):109. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01327-2>.
40. Selby G, Lance JW. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):23–32. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.23>.
41. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015;55(1):3–20. <https://doi.org/10.1111/head.12499>.
42. Cooper W, Doty EG, Hochstetler H, Hake A, Martin V. The current state of acute treatment for migraine in adults in the United States. *Postgrad Med*. 2020;132(7):581–589. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1767402>.
43. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache*. 2015;55(Suppl. 4):221–235. <https://doi.org/10.1111/head.12601>.
44. Hargreaves RJ. Pharmacology and potential mechanisms of action of rizatriptan. *Cephalalgia*. 2000;20(Suppl. 1):2–9. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.020s1002.x>.
45. Allen C. Rizatriptan: clinical update. In: Humphrey P, Ferrari M, Olesen J (eds.). *The Triptans: Novel Drugs for Migraine*. New York: Oxford University Press; 2001, pp. 199–205. Available at: <https://global.oup.com/academic/product/the-triptans-novel-drugs-for-migraine-9780192632142>.
46. Habib W, Khankari R, Hontz J. Fast-dissolve drug delivery systems. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2000;17(1):61–72. <https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v17i1.20>.
47. Cady R, Crawford G, Ahrens S, Hairwassers D, Getson A, Visser WH, Lines C. Long-term efficacy and tolerability of rizatriptan wafers in migraine. *MedGenMed*. 2001;3(3):1. Available at: https://www.medscape.com/viewarticle/408137_0?form=fpf.
48. Sharma D, Singh G, Kumar D, Singh M. Formulation development and evaluation of fast disintegrating tablets of salbutamol sulphate, cetirizine hydrochloride in combined pharmaceutical dosage form: a new era in novel drug delivery for pediatrics and geriatrics. *J Drug Deliv*. 2015;640529. <https://doi.org/10.1155/2015/640529>.
49. Fu Y, Yang S, Jeong SH, Kimura S, Park K. Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2004;21(6):433–476. <https://doi.org/10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v21i6.10>.
50. Silberstein SD. Migraine symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache*. 1995;35(7):387–396. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1995.hed3507387.x>.
51. Adelman JU, Lipton RB, Ferrari MD, Diener HC, McCarroll KA, Vandormael K, Lines CR. Comparison of rizatriptan and other triptans on stringent measures of efficacy. *Neurology*. 2001;57(8):1377–1383. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.8.1377>.
52. Tfelt-Hansen P, Ryan RE Jr. Oral therapy for migraine: comparisons between rizatriptan and sumatriptan. A review of four randomized, double-blind clinical trials. *Neurology*. 2000;55(Suppl. 2):S19–24. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.2.19A>.
53. Ahrens SP, Farmer MV, Williams DL, Willoughby E, Jiang K, Block GA, Visser WH. Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 1999;19(5):525–530. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.019005525.x>.
54. Lipton RB, Pascual J, Goadsby PJ, Massiou H, McCarroll KA, Vandormael K et al. Effect of rizatriptan and other triptans on the nausea symptom of migraine: a post hoc analysis. *Headache*. 2001;41(8):754–763. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.01139.x>.
55. Табеева ГР, Амельин АВ, Ахмадеева ЛР, Данилов АВ, Доронина ОБ, Корешкина МИ и др. Оптимизация купирования приступов мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):126–133. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-126-133>.

- Tabeeva GR, Amelin AV, Akhmadeeva LR, Danilov AB, Doronina OB, Koreshkina MI et al. Optimization of migraine attacks relief. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):126–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-126-133>.
56. Табеева ГР, Кацарава З, Амелин АВ, Сергеев АВ, Скоробогатых КВ, Ефименко ИВ, Хорошевский ВФ. 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 GR, Katsarava Z, Amelin AV, Sergeev AV, Skorobogatikh KV, Efimenko IV, Khoroshevskiy VF. New in Understanding the Burden of Migraine: Semantic Analysis of the Voice of Russian Patients – Users of Web 2.0. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):73–84. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-73-84>.
57. Табеева ГР, Осипова ВВ, Филатова ЕГ, Азимова ЮЭ, Амелин АВ, Артеменко АР 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 GR, Osipova VV, Filatova EG, Azimova YuE, Amelin AV, Artyomenko AR 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>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Р. Табеева
 Концепция и дизайн исследования – Г.Р. Табеева
 Написание текста – Г.Р. Табеева, О.В. Косивцова
 Сбор и обработка материала – Г.Р. Табеева, О.В. Косивцова
 Обзор литературы – Г.Р. Табеева, О.В. Косивцова
 Перевод на английский язык – Г.Р. Табеева
 Анализ материала – Г.Р. Табеева, О.В. Косивцова
 Редактирование – Г.Р. Табеева
 Утверждение окончательного варианта статьи – Г.Р. Табеева

Contribution of authors:

Concept of the article – Gyuzal R. Tabeeva
 Study concept and design – Gyuzal R. Tabeeva
 Text development – Gyuzal R. Tabeeva, Olga V. Kosivtsova
 Collection and processing of material – Gyuzal R. Tabeeva, Olga V. Kosivtsova
 Literature review – Gyuzal R. Tabeeva, Olga V. Kosivtsova
 Translation into English – Gyuzal R. Tabeeva
 Material analysis – Gyuzal R. Tabeeva, Olga V. Kosivtsova
 Editing – Gyuzal R. Tabeeva
 Approval of the final version of the article – Gyuzal R. Tabeeva

Информация об авторах:

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

Косивцова Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; o.kosivtsova@gmail.com

Information about the authors:

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

Olga V. Kosivtsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; o.kosivtsova@gmail.com

Влияние коррекции инсомнии на длительность и выраженность головной боли

В.Д. Ткаченко¹, <https://orcid.org/0000-0002-6824-3127>, tkachenkovd@yandex.ru

С.А. Макаров², <https://orcid.org/0000-0002-5663-6628>, makarov_s_a@staff.sechenov.ru

Е.А. Корабельникова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4548-0012>, e_korabel@mail.ru

¹ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

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

³ Российский государственный гуманитарный университет; 125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 6

Резюме

Введение. Хроническая головная боль напряжения и инсомния – частая взаимоусугубляющая патология. Препараты, применяемые для лечения этих нозологий, чаще всего ухудшают течение сопутствующего заболевания.

Цель. Оценить влияние коррекции инсомнии на интенсивность и частоту головной боли.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 27 пациентов (25 женщин, 2 мужчин) с хронической головной болью напряжения и нарушениями сна. Медианный возраст составил $43 \pm 14,8$ года. В соответствии с целью исследования выделены 2 группы. В 1-й проведено лечение венлафаксином и доксиламином, во 2-й группе – только лечение венлафаксином. Оценка проводилась до начала лечения и через 8 нед. после с применением визуальных аналоговых шкал головной боли, сна, состояния здоровья: оценка тяжести инсомнии по шкалам Морин и Питтсбургский опросник качества сна (PSQI), оценка эмоционального состояния по шкалам тревоги Шихана и депрессии Бека и полисомнография.

Результаты. В 1-й группе отмечалось достоверное снижение количества дней с головной болью (с 20 до 10, $p = 0,002$), интенсивности боли по ВАШ с 7 до 6 баллов ($p = 0,01$) и ВАШ сна с 6 до 4 баллов ($p = 0,003$). Во 2-й группе достоверно снижалось число дней с головной болью (с 15 до 12, $p = 0,01$), изменения в выраженности головной боли по ВАШ с 7,5 до 6 баллов ($p = 0,13$) и качеству сна с 6 до 7,5 балла ($p = 0,38$), не имели статистически значимой разницы. По результатам полисомнографии, у пациентов 1-й группы отмечалось увеличение продолжительности медленноволнового сна на 12 мин. ($p = 0,02$), в то время как у пациентов из 2-й группы на 4 мин. ($p = 0,68$).

Заключение. Применение комбинации венлафаксина и доксиламина на первых этапах лечения пациентов с хронической головной болью напряжения и инсомнией имеет преимущество перед приемом венлафаксина. Комбинированная терапия позволяет снизить интенсивность и частоту головной боли и улучшить качество сна.

Ключевые слова: хроническая головная боль, нарушения сна, инсомния, полисомнография, фармакотерапия

Благодарности. Работа поддержана грантом РФФИ N22-28-00540.

Для цитирования: Ткаченко ВД, Макаров СА, Корабельникова ЕА. Влияние коррекции инсомнии на длительность и выраженность головной боли. *Медицинский совет*. 2023;17(21):64–69. <https://doi.org/10.21518/ms2023-409>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of insomnia correction on the duration and severity of headaches

Vasilii D. Tkachenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-6824-3127>, tkachenkovd@yandex.ru

Sergey A. Makarov², <https://orcid.org/0000-0002-5663-6628>, makarov_s_a@staff.sechenov.ru

Elena A. Korabelnikova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4548-0012>, makarov_s_a@staff.sechenov.ru

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia

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

³ Russian State University for the Humanities; 6, Miusskaya Square, Moscow, 125047, Russia

Abstract

Introduction. Chronic tension headache and insomnia are a common mutually aggravating pathology. Drugs used to treat these nosologies most often worsen the course of the concomitant disease.

Objective. To evaluate the effect of insomnia correction on the intensity and frequency of headaches

Materials and methods. The study involved 27 patients (25 women, 2 men) with chronic tension-type headache and sleep disorders. The median age was 43 ± 14.8 years. In accordance with the purpose of the study, the clinical group was divided into 2 subgroups. The first group was treated with venlafaxine and doxylamine, the patients of the second group received only venlafaxine treatment. The assessment was carried out before the start of treatment and 8 weeks after, using visual analogue scales for headache, sleep, health status, assessing the severity of insomnia using the Morin scale and the Pittsburgh Sleep Quality Inventory (PSQI), assessing the emotional state using the Sheehan anxiety and Beck depression scales and polysomnography.

Results. In subgroup 1, which received correction of insomnia, there was a significant decrease in the number of days with headache (from 20 to 10, $p = 0.002$), pain intensity according to VAS (from 7 to 6, $p = 0.01$) and VAS sleep (from 6 to 4 points, $p = 0.003$). In the group without correction of insomnia, the number of days with headaches significantly decreased (from 15 to 12, $p = 0.01$), changes in the severity of headache according to VAS (from 7.5 to 6, $p = 0.13$) and sleep quality (from 6 to 7.5, $p = 0.38$) did not have a statistically significant difference. According to the results of polysomnography, patients who received correction of insomnia had an increase in the duration of slow-wave sleep by 12 minutes ($p = 0.02$), while in patients from the second subgroup by 4 minutes ($p = 0.68$).

Conclusions. The use of a combination of venlafaxine and doxylamine in the first stages of treatment of patients with chronic tension-type headache and insomnia has an advantage over standard therapy. Combination therapy can reduce the intensity and frequency of headaches and improve sleep quality.

Keywords: chronic headache, sleep disorders, insomnia, polysomnography, pharmacotherapy

Acknowledgements. The work was supported by the Russian Science Foundation grant N22-28-00540.

For citation: Tkachenko VD, Makarov SA, Korabelnikova EA. The effect of insomnia correction on the duration and severity of headaches. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(21):64–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-409>.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая головная боль напряжения (ГБН) и инсомния – частая взаимоусугубляющая патология. По различным данным, их коморбидность составляет 40–70% [1–7]. Распространенность инсомнии в 1,8 раза выше у лиц с ГБН, чем у лиц без таковой [3].

В качестве триггерных факторов для развития головной боли рассматривают дизрегуляцию сна (недосып, избыточный сон, частые пробуждения) у 48–74% пациентов с мигренью и у 26–72% пациентов с ГБН [5, 8, 9]. Вместе с тем, нарушения сна приводят к закреплению ХГБ [10].

Пациенты, страдающие головными болями, зачастую прибегают к дневному сну как к противоболевой копинг-стратегии, что нарушает гигиену сна и помогает закрепиться факторам поведенческой модели инсомнии у коморбидных пациентов. Регулярный противоболевой копинг при нарушениях сна ведет к хронической инсомнии, нарушая физиологию сна [10–12]. В свою очередь, нарушенная физиология сна провоцирует эпизоды головной боли [10], а депривация сна может усиливать боль и повреждать противоболевые механизмы [10, 13].

Взаимосвязь между головной болью и нарушениями сна обусловлена также общими анатомическими структурами, генетическими механизмами, хронобиологическими паттернами [12, 14, 15]. Пациенты с хроническими головными болями часто сообщают о нарушениях сна, однако при проведении полисомнографии значимых изменений не отмечалось [14, 16]. Пациенты с хроническими головными болями и инсомнией чаще имеют сопутствующие тревожные и депрессивные расстройства [1, 4–6, 17–23].

Для профилактики хронической головной боли и лечения хронической инсомнии применяют противосеипептические средства (ПЭП), трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина [24].

Многие препараты, применяемые для лечения головной боли, могут нарушать структуру сна [25, 26], а некоторые гипнотики (барбитураты, бензодиазепины) меняют структуру медленноволнового сна [10].

Комбинация антидепрессантов и ПЭП позволяет достичь более эффективного контроля в лечении боли, однако сопровождается большим количеством побочных эффектов [24].

Цель исследования – оценить влияние коррекции инсомнии на интенсивность и частоту головной боли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения: пациенты в возрасте 18–65 лет с нарушением сна не менее 3 дней в нед. и более 3 мес. и хронической ГБН более 15 дней в мес., более 3 мес. (соответствующей МКГБ-3).

Критерии невключения: обострение соматических заболеваний, когнитивные нарушения, зависимость от снотворных препаратов, злоупотребление снотворными препаратами, суицидальные мысли, беременность, планирование беременности в течение 8 нед.

Критерии исключения: непереносимость препарата, отказ от дальнейшего участия, отказ от профилактического лечения.

В исследовании приняли участие 27 пациентов. Пациенты, включенные в исследование, были случайным образом (методом конвертов) рандомизированы в 2 однотипные группы.

Пациенты 1-й группы получили профилактическое лечение венлафаксином, рекомендации по гигиене сна и коррекцию инсомнии препаратом валокордин-доксиламин в дозе 22 капли (соответствует 25 мг доксиламина сукцината) на 14 дней.

В настоящее время доксиламин успешно используется для лечения инсомнии в соматической и неврологической практике и показал свою эффективность и безопасность [27, 28].

Валокордин-доксиламин – капли для приема внутрь – удобная форма доксиламина-сукцината, предложенная германской компанией Кревель Мойзельбах.

В 1 мл (22 капли) препарата содержится 25 мг доксиламина сукцината. Препарат имеет запах мяты, дающий дополнительный седативный эффект. Преимущество жидкой формы состоит в том, что препарат можно дозировать

более гибко, чем доксиламин в таблетках. Возможность выбора индивидуальной дозы способствует повышению комплаентности. Дробная запатентованная капельница упрощает дозирование.

Во 2-й группе пациенты получили только профилактическое лечение хронической головной боли.

Оценка проводилась с использованием следующих методов: визуальная аналоговая шкала головной боли (ВАШ) (0 – отсутствие головной боли, 10 – самая сильная головная боль), ВАШ качества сна (от 0 – отличное до 10 – худшее), дневник головной боли, индекс влияния головной боли HIT-6, шкала тяжести инсомнии Морин, Питтсбургский опросник качества сна (PSQI), Визуальная аналоговая шкала состояния (ВАШ) здоровья (от 0 – самое плохое качество здоровья до 100 – самое высокое качество здоровья), опросник депрессии Бека, шкала тревоги Шихана, шкала катастрофизации боли. Полисомнографическое исследование аппаратом Weinmann Somnolab (PSG) проведено 11 пациентам.

Оценка результатов производилась дважды – исходно и через 8 нед. от начала терапии.

Все данные о включенных пациентах вводили в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты для статистической обработки результатов и были обезличены для сохранения конфиденциальности пациентов. Для статистического анализа полученные в ходе исследования данные вносили в базу, сформированную на основе программного обеспечения Google Sheets. Для статистического анализа результатов исследования использовали общепринятые методы из пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США) в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [29]. Значимость различий между количественными величинами оценивали по критерию Манна – Уитни (в случае непараметрических данных). Пороговый уровень значимости был принят равным 0,05. Сравнение показателей в группах между визитами осуществляли с использованием непараметрического критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты обследования пациентов клинической группы в целом показали следующую субъективную характеристику пациентами ведущих синдромов: ВАШ ГБ $7 \pm 1,8$, дней с головной болью $17 \pm 6,2$, ВАШ сна $6 \pm 1,3$. Оценка качества сна по шкале Морин соответствовала умеренным нарушениям сна – $14 \pm 3,2$ балла. Исследование эмоциональной сферы выявило, что средний показатель по шкале тревоги Шихана $42 \pm 22,26$ балла, что соответствует выраженной тревоге. Средний показатель по опроснику Бека $15 \pm 7,5$ балла, что соответствует умеренно выраженной депрессии.

Исходно по результатам полисомнографии общая продолжительность сна составила $420,6 \pm 55,8$ мин. (7 ч), по субъективным ощущениям пациентов их время сна составляет $354,5 \pm 76,5$ мин. (5,9 ч).

Латентность засыпания составила 36 ± 34 мин., среднее время засыпания – 51 ± 29 мин., количество

пробуждений 84 ± 33 , длительность пробуждений во время сна – 65 ± 37 мин.

Группа 1 (пациенты, получавшие терапию нарушений сна), включавшая 14 пациентов (13 женщин, 1 мужчина) в возрасте $43 \pm 13,7$, и группа 2 (пациенты, не получавшие терапию нарушений сна), включавшая 13 пациентов (12 женщин, 1 мужчина) со средним возрастом 41 ± 16 , исходно были сопоставимы по различным показателям, и достоверных различий между ними не отмечалось (табл. 1, 2).

Исследование на фоне терапии в обеих клинических подгруппах показало положительную динамику.

В группе 1, получавшей коррекцию инсомнии, отмечалось достоверное снижение количества дней с головной болью, интенсивности боли по ВАШ и ее влияния на качество жизни – снижение индекса HIT-6. Со стороны эмоциональной сферы показано достоверное снижение уровня тревоги, депрессии и катастрофизации боли. Показаны достоверные положительные изменения не только качества сна по данным PSQI, но и структуры сна по результатам полисомнографического исследования – увеличение продолжительности медленноволнового сна (табл. 1).

В группе без коррекции инсомнии достоверно снижались число дней с головной болью и степень ее влияния на качество жизни – уровня HIT-6. Со стороны других показателей также отмечалась положительная динамика, но она не была статистически значимой (табл. 2).

Таким образом, в группе пациентов, получавших коррекцию инсомнии, в сравнении с группой, получавшей только стандартное лечение, положительные изменения в результате терапии достигались за счет ее влияния не только на болевой синдром, но и на эмоциональную сферу, а также качество и структуру сна, следовательно, отмечалось более значимое позитивное влияние на качество жизни пациентов.

● **Таблица 1.** Динамика клинико-сомнологических показателей группы 1 на фоне терапии

● **Table 1.** Dynamics of clinical and somnological indicators group 1 during therapy

Показатели	Исходно, медиана [min; max]	На фоне терапии, медиана [min; max]	p-value
ВАШ головной боли, баллы	7 [4; 10]	6 [2; 9]	0,01
Количество дней с головной болью	20 [15; 30]	10 [0; 30]	0,002
HIT-6, баллы	19 [14; 21]	16 [10; 22]	0,01
Тяжесть инсомнии по шкале Морин, баллы	15 [12; 20]	12 [3; 16]	0,003
ВАШ сна, баллы	6 [4; 10]	4 [2; 7]	0,003
ВАШ состояния здоровья, баллы	60 [20; 80]	75 [30; 80]	0,07
SWS, минуты	75,75 [46,5; 81,5]	87 [52; 115]	0,02
Шкала тревоги Шихана, баллы	46 [13; 85]	24 [0; 71]	0,03
Шкала депрессии Бека, баллы	16 [6; 31]	7 [0; 20]	0,02
Шкала катастрофизации боли	19 [2; 40]	8 [0; 49]	0,02
Питтсбургский индекс качества сна	13 [8; 18]	9 [4; 15]	0,003

● **Таблица 2.** Динамика клинико-сомнологических показателей группы 2 на фоне терапии

● **Table 2.** Dynamics of clinical and somnological indicators subgroup 2 during therapy

Показатели	Исходно, медиана [min; max]	На фоне терапии, медиана [min; max]	p-value
ВАШ головной боли, баллы	7,5 [7; 10]	6 [4; 9]	0,13
Количество дней с головной болью	15 [15; 30]	12 [5; 15]	0,001
ННТ-6, баллы	18,5 [16; 20]	14,5 [7; 21]	0,02
Тяжесть инсомнии по шкале Морин, баллы	13 [7; 20]	12 [1; 19]	0,19
ВАШ сна, баллы	6 [4; 8]	7,5 [3; 10]	0,38
ВАШ состояния здоровья, баллы	60 [20; 85]	65 [35; 85]	0,11
SWS, минуты	85 [54; 176,3]	89 [57; 124]	0,68
Шкала тревоги Шихана, баллы	36 [3; 93]	32,5 [0; 108]	0,15
Шкала депрессии Бека, баллы	12,5 [3; 31]	7,5 [2; 32]	0,46
Шкала катастрофизации боли	17 [1; 35]	13 [0; 45]	0,37
Питтсбургский индекс качества сна	11 [6; 16]	10 [6; 15]	0,09

ОБСУЖДЕНИЕ

Все имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о существовании двунаправленной связи между бессонницей и хронической головной болью. Расстройство сна и головная боль нередко выступают в качестве сочетанной патологии, серьезно ухудшая здоровье и снижая качество жизни пациентов [30, 31].

С учетом вышесказанного напрашивается предположение о том, что улучшение качества и длительности сна способствует также снижению частоты и интенсивности головной боли.

Целью нашего исследования было оценить влияние коррекции инсомнии на интенсивность и частоту головной боли. Дизайн исследования был сформирован таким образом, что позволял учитывать клиническую картину, качество жизни, эмоциональное состояние, объективную и субъективную характеристику сна.

Полученные нами данные исследования свидетельствуют о том, что лечение в группе пациентов, у которых

проводилась сочетанная терапия – лечение основного заболевания и коррекция инсомнии, позволяло не только нормализовать сон, но и уменьшить выраженность головной боли, улучшить эмоциональное состояние и качество жизни в целом. Значительный положительный эффект от проведенного лечения в данной группе пациентов представлен практически по всем шкалам и опросникам и был достоверно ярче выражен по сравнению с группой пациентов, получавших только стандартную терапию головной боли.

Следовательно, применение комбинации венлафаксина и доксиламина на первых этапах лечения пациентов с хронической ГБН и инсомнией имеет преимущество перед стандартной терапией, направленной только на боль.

Этот эффект может быть опосредован не только противобольным воздействием сна [32, 33], но и влиянием нормализации сна на эмоциональную сферу. Многие авторы отмечают связь тревоги и депрессии с хроническим болевым синдромом и нарушениями сна [30, 34], а в условиях коморбидности хронической боли и инсомнии эмоциональные нарушения выступают как посредник между данными состояниями, усиливая и усложняя их взаимовлияние.

Взаимное влияние хронической головной боли и инсомнии ставит нас перед необходимостью прицельного выявления нарушений сна у данной категории больных. Диагностика и лечение коморбидных нарушений сна должны проводиться у всех пациентов с хронической головной болью, т. к. улучшение качества и длительности сна, согласно имеющимся данным, способствует также снижению частоты и интенсивности головной боли. Это убедительно подтверждено данными нашего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, коррекция инсомнии в дополнение к базовой терапии пациентов с хронической ГБН позволяет добиться более значимого результата лечения, чем применение только базовой терапии пациентов. Лечение данной категории пациентов с учетом коморбидности этих состояний требует комбинации рациональной фармакотерапии, воздействующей как на хроническую головную боль, так и на инсомнию.



Поступила / Received 04.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 23.10.2023

Принята в печать / Accepted 27.10.2023

Список литературы / References

1. Sancisi E, Cevoli S, Vignatelli L, Nicodemo M, Pierangeli G, Zanigni S et al. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: A case-control study. *Headache*. 2010;50(9):1464–1472. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01711.x>.
2. Rains JC, Poceta JS. Sleep and headache. *Curr Treat Options Neurol*. 2010;12(1):1–15. <https://doi.org/10.1007/s11940-009-0056-y>.
3. Uhlig BL, Engström M, Ødegård SS, Hagen KK, Sand T. Headache and insomnia in population-based epidemiological studies. *Cephalalgia*. 2014;34(10):745–751. <https://doi.org/10.1177/0333102414540058>.
4. Rangel TC, Falcão Raposo MC, Sampaio Rocha-Filho PA. The prevalence and severity of insomnia in university students and their associations with migraine, tension-type headache, anxiety and depression disorders: a cross-sectional study. *Sleep Medicine*. 2021;88:241–246. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.10.029>.
5. Houle TT, Butschek RA, Turner DP, Smitherman TA, Rains JC, Penzien DB. Stress and sleep duration predict headache severity in chronic headache sufferers. *Pain*. 2012;153(12):2432–2440. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.08.014>.
6. Boardman HF, Thomas E, Millson DS, Croft PR. Psychological, sleep, lifestyle, and comorbid associations with headache. *Headache*. 2005;45(6):657–669. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05133.x>.
7. Caspersen N, Hirsvang JR, Kroell L, Jadidi F, Baad-Hansen L, Svensson P, Jensen R. Is There a Relation between Tension-Type Headache, Temporomandibular Disorders and Sleep? *Pain Res Treat*. 2013;2013:845684. <https://doi.org/10.1155/2013/845684>.
8. Rains JC, Davis RE, Smitherman TA. Tension-type headache and sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(2):520. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0520-2>.

9. Wang J, Huang Q, Li N, Tan G, Chen L, Zhou J. Triggers of migraine and tension-type headache in China: a clinic-based survey. *Eur J Neurol*. 2013;20(4):689–696. <https://doi.org/10.1111/ene.12039>.
10. Ong JC, Park M. Chronic headaches and insomnia: working toward a biobehavioral model. *Cephalalgia*. 2012;32(14):1059–1070. <https://doi.org/10.1177/0333102412455709>.
11. Ferini-Strambi L, Galbiati A, Combi R. Sleep disorder-related headaches. *Neurol Sci*. 2019;40(Suppl 1):107–113. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03837-z>.
12. Ong JC, Stepanski EJ, Gramling SE. Pain coping strategies for tension-type headache: possible implications for insomnia? *J Clin Sleep Med*. 2009;5(1):52–56. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27392>.
13. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev*. 2004;8(2):119–132. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(03\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(03)00044-3).
14. Merica H, Blois R, Gaillard JM. Spectral characteristics of sleep EEG in chronic insomnia. *Eur J Neurosci*. 1998;10(5):1826–1834. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00189.x>.
15. Giamberardino MA, Martelletti P. Comorbidities in Headache Disorders. SpringerLink 2017. Available at: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-319-41454-6.pdf>.
16. Engström M, Hagen K, Bjørk M, Stovner LJ, Stjern M, Sand T. Sleep quality, arousal and pain thresholds in tension-type headache: a blinded controlled polysomnographic study. *Cephalalgia*. 2014;34(6):455–463. <https://doi.org/10.1177/0333102413515339>.
17. Fernández-de-Las-Peñas C, Fernández-Muñoz JJ, Palacios-Ceña M, Parás-Bravo P, Cigarán-Méndez M, Navarro-Pardo E. Sleep disturbances in tension-type headache and migraine. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;11:1756285617745444. <https://doi.org/10.1177/1756285617745444>.
18. Cho SJ, Song TJ, Chu MK. Sleep and Tension-Type Headache. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(7):44. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0953-8>.
19. Faizi F, Tavallaei A, Rahimi A, Saghafeini M. Psychiatric Comorbidities and Environmental Triggers in Patients with Chronic Daily Headache: A Lifestyle Study. *Iran J Psychiatry*. 2017;12(1):29–35. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5425349/>.
20. Heckman BD, Holroyd KA. Tension-type headache and psychiatric comorbidity. *Curr Pain Headache Rep*. 2006;10(6):439–447. <https://doi.org/10.1007/s11916-006-0075-2>.
21. Juang K, Wang S, Fuh J, Lu S, Su T. Comorbidity of Depressive and Anxiety Disorders in Chronic Daily Headache and Its Subtypes. *Headache*. 2000;40(10):818–823. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2000.00148.x>.
22. Angeletti S. How to develop good media relations. *Cephalalgia*. 1998;18(Suppl 21):80–81. <https://doi.org/10.1177/0333102498018s2120>.
23. Kim J, Cho SJ, Kim WJ, Yang KI, Yun CH, Chu MK. Insomnia in tension-type headache: a population-based study. *J Headache Pain*. 2017;18(1):95. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0805-3>.
24. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, White D, Bradburn M, Julious S et al. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multi-centre, double-blind, randomised crossover trial. *Lancet*. 2022;400(10353):680–690. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01472-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01472-6).
25. Evers S. Special issue on headache and sleep. *Cephalalgia*. 2014;34(10):723–724. <https://doi.org/10.1177/0333102414543504>.
26. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and Sleep. *Drugs*. 2005;65(7):927–947. <https://doi.org/10.2165/00003495-200565070-00003>.
27. Бурчаков ДИ, Тардов МВ. Инсомния в практике терапевта: роль доксиламина. *Медицинский совет*. 2020;(2):45–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-45-53>.
28. Шавловская ОА. Применение препарата Донормил (доксиламин) в клинической практике. *ПМЖ*. 2011;30:1877. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_preparata_Donormil_doksilamin_v_klinicheskoy_praktike/.
29. Шавловская ОА. Use of the drug Donormil (doxylamine) in clinical practice. *RMJ*. 2011;30:1877. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_preparata_Donormil_doksilamin_v_klinicheskoy_praktike/.
30. Кочетков АГ, Лянг ОВ, Масенко ВП, Жиров ИВ, Наконечников СН, Терещенко СН. Методы статистической обработки медицинских данных. М.: РКНПК, 2012. 42 с. Режим доступа: https://medstatistic.ru/articles/Metody_statobrabotki.pdf.
31. Коробельникова ЕА, Журавлева МВ. Нарушения сна и головная боль: соотношение и взаимовлияние. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(39):36–46. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-39-36-46>.
32. Korabel'nikova EA, Zhuravleva MV. Sleep Disorders and Headache: Correlation and Mutual Influence. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(39):36–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-39-36-46>.
33. Ødegård SS, Engström M, Sand T, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K. Associations between sleep disturbance and primary headaches: the third Nord-Trøndelag Health Study. *J Headache Pain*. 2010;11(3):197–206. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0201-8>.
34. Peever JH, Sessle BJ. Sensory and motor processing during sleep and wakefulness. In: *Principles and practice of sleep medicine*. Elsevier; 2017, pp. 239–249. Available at: <https://neupsykey.com/sensory-and-motor-processing-during-sleep-and-wakefulness/>.
35. Ødegård SS, Omland PM, Nilsen KB, Stjern M, Gravidahl GB, Sand T. The effect of sleep restriction on laser evoked potentials, thermal sensory and pain thresholds and suprathreshold pain in healthy subjects. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(10):1979–1987. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.12.011>.
36. Коreshкина МИ. Тревожные расстройства как фактор риска развития нарушений сна и головных болей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(2):131–135. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121021131>.
37. Koreshkina MI. Anxiety disorders as a risk factor for sleep disorders and headaches. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(2):131–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121021131>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.А. Коробельникова
 Концепция и дизайн исследования – Е.А. Коробельникова
 Написание текста – В.Д. Ткаченко
 Сбор и обработка материала – В.Д. Ткаченко, С.А. Макаров
 Обзор литературы – В.Д. Ткаченко
 Перевод на английский язык – В.Д. Ткаченко
 Анализ материала – Е.А. Коробельникова, В.Д. Ткаченко
 Статистическая обработка – В.Д. Ткаченко, С.А. Макаров
 Редактирование – Е.А. Коробельникова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.А. Коробельникова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena A. Korabelnikova
 Study concept and design – Elena A. Korabelnikova
 Text development – Vasilii D. Tkachenko
 Collection and processing of material – Vasilii D. Tkachenko, Sergey A. Makarov
 Literature review – Vasilii D. Tkachenko
 Translation into English – Vasilii D. Tkachenko
 Material analysis – Elena A. Korabelnikova
 Statistical processing – Vasilii D. Tkachenko, Sergey A. Makarov
 Editing – Elena A. Korabelnikova
 Approval of the final version of the article – Elena A. Korabelnikova

Информация об авторах:

Ткаченко Василий Дмитриевич, врач-невролог дневного стационара, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логина; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; tkachenkovd@yandex.ru

Макаров Сергей Антонович, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; makarov_s_a@staff.sechenov.ru

Корабельникова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник Центра научного проектирования Управления по научной работе, Российский государственный гуманитарный университет; 125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 6; e_korabel@mail.ru

Information about the authors:

Vasilii D. Tkachenko, Neurologist at Day Hospital, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; tkachenkovd@yandex.ru

Sergey A. Makarov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; makarov_s_a@staff.sechenov.ru

Elena A. Korabelnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher at the Center for Scientific Design of the Directorate for Scientific Work, Russian State University for the Humanities; 6, Miusskaya Square, Moscow, 125047, Russia; e_korabel@mail.ru

Эмоциональные нарушения, связанные со стрессом, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

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

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

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

Резюме

Острый и хронический стресс, а также эмоциональные нарушения как следствие перенесенных стрессовых ситуаций являются значимыми факторами риска развития и прогрессирования ряда острых и хронических неинфекционных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых (ССЗ), среди которых наиболее распространенными являются артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и атеросклеротические ССЗ. Специфические нарушения в эмоциональной сфере, возникающие из-за столкновения с выраженной травматической или стрессовой ситуацией, включают острое и посттравматическое стрессовое расстройство. В случае когда стрессовый фактор не достигает высокой интенсивности или значимости, развивается расстройство адаптации. Эмоциональные нарушения, возникающие в результате перенесенного стресса, существенно влияют на другие факторы риска ССЗ, снижают приверженность пациентов к здоровой модификации образа жизни и медикаментозной терапии, ухудшают качество жизни и увеличивают риск инвалидизации. Актуальность выявления и коррекции постстрессорных эмоциональных нарушений в практике врачей-интернистов обусловлена высокой частотой встречаемости данных нарушений у пациентов амбулаторного звена. Особенно важно проводить коррекцию и профилактику данных нарушений у пациентов с ССЗ, учитывая возрастание числа неблагоприятных исходов в результате подобного сочетания. Лечение эмоциональных нарушений, возникших в результате стрессовых ситуаций, включает как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. Среди лекарственных средств, применяемых для лечения постстрессорных эмоциональных нарушений, основными классами являются антидепрессанты и бензодиазепиновые анксиолитики. Однако при их назначении необходимо учитывать широкий спектр возможных побочных эффектов, особенно у пациентов с ССЗ. Выбор препаратов, обладающих благоприятным профилем безопасности и быстро наступающим успокаивающим и противотревожным действием, представляет собой ключевой элемент современной эффективной стратегии ведения пациента. Наиболее перспективными в терапевтической и кардиологической практике из данной группы препаратов можно выделить тофизопам и бупирон.

Ключевые слова: острый стресс, хронический стресс, расстройство адаптации, тревога, сердечно-сосудистые заболевания, тофизопам, бупирон

Для цитирования: Шишкова ВН. Эмоциональные нарушения, связанные со стрессом, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинский совет*. 2023;17(21):70–78. <https://doi.org/10.21518/ms2023-322>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Stress-related emotional disturbances in patients with cardiovascular diseases

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

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

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

Abstract

Acute and chronic stress, as well as emotional disturbances as a consequence of stressful situations, are significant risk factors for the development and progression of some of acute and chronic non-communicable diseases, including cardiovascular diseases (CVD), among which the most common are arterial hypertension, chronic heart failure and atherosclerotic CVD. Specific emotional disturbances that arise after exposure to significant traumatic or stressful situations include acute and post-traumatic stress disorder. When a stress factor does not reach high intensity or significance, adjustment disorder may develop. Stress-related emotional disturbances significantly affect other CVD risk factors, reduce patients' adherence to healthy lifestyle changes and drug therapy, deteriorate quality of life and increase the risk of disability. The urgency of identifying and managing post-stress emotional disturbances in the practice of internists is caused by high frequency of these disturbances in outpatient patients. It is especially important to manage and prevent these disturbances in patients with CVD due to increased number of adverse outcomes resulting from this combination. Treatment of emotional disturbances resulting from stressful situations includes both drug and non-drug methods. Antidepressants and benzo-

diazepine anxiolytics are the main classes among the drugs used to treat post-stress emotional disorders. However, the prescription of these drugs requires taking into account a wide range of possible side effects, especially in patients with CVD. The choice of drugs with a favourable safety profile and a rapid onset of sedative and anti-anxiety effects is a key element in the modern effective patient management strategy. Tofisopam and buspirone are the most advanced of this group of drugs in therapeutic and cardiological practice.

Keywords: acute stress, chronic stress, adjustment disorder, anxiety, cardiovascular diseases, tofisopam, buspirone

For citation: Shishkova VN. Stress-related emotional disturbances in patients with cardiovascular diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(21):70–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-322>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Возникновение острой или хронической стрессовой ситуации в современном мире не является редким событием и часто непредсказуемо. Стрессом с точки зрения физиологии называют неспецифическую реакцию организма, возникающую в ответ на психологическое или физическое воздействие, которое меняет гомеостаз и может оказывать долгосрочные неблагоприятные эффекты на состояние здоровья, вплоть до его гибели.

Было замечено, что стресс может способствовать развитию и прогрессированию целого ряда острых и хронических неинфекционных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых (ССЗ), среди которых наиболее распространенными являются артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и атеросклеротические ССЗ [1, 2].

В качестве триггеров развития постстрессорных нарушений и заболеваний могут выступать события, которые способны вызвать потрясение практически у каждого психически здорового человека. К таким событиям относятся различные по природе явления: чрезвычайные ситуации, бедствия и непреднамеренные или преднамеренные катастрофы, которые в свою очередь подразделяются на техногенные (технологические), природные (стихийные) и смешанные (природно-антропогенные). По масштабам разрушительного действия данные события разделяются на чрезвычайные ситуации локального, регионального, национального или глобального характера, а по степени воздействия – на социально-экономические и (или) экологические системы, на чрезвычайные ситуации, бедствия и катастрофы. Следует отметить, что рост социально-экономического ущерба и потерь от техногенных и природных катастроф – одна из важнейших тенденций современного мирового развития [3].

Однако наибольшее стрессовое воздействие на человека оказывают такие преднамеренные события, как социально-политические конфликты, военные действия или террористические акты с учетом ключевой роли человеческого фактора в их развитии. Такие преднамеренные события, как прямая угроза для жизни человека, риск внезапных нападений, пыток, сексуального насилия,

пребывания в плену или концентрационном лагере, а также свидетельство гибели других людей или получение известия о неожиданной или насильственной смерти близкого человека, могут играть значимую роль в развитии и прогрессировании многих психических и соматических заболеваний [2]. Специфические нарушения в эмоциональной сфере, возникающие вследствие столкновения с выраженной травматической или стрессовой ситуацией, могут быть представлены двумя видами расстройств: острое стрессовое расстройство (ОСР) и посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) [4]. Однако в случае когда стрессовый фактор не достигает столь выраженной интенсивности или значимости, развивается расстройство адаптации (РА) [5].

Необходимо подчеркнуть, что ОСР и ПТСР схожи по основным клиническим проявлениям, за исключением того что ОСР, как правило, проявляется сразу с момента столкновения со стрессором и длится от 3 дней до 1 мес. ПТСР возникает как продолжение ОСР либо как отдельное расстройство, развивающееся на протяжении периода до 6 мес. после столкновения с очень значимым стрессом, а продолжительность клинических проявлений ПТСР составляет более 1 мес. В то же время наиболее частыми эмоциональными последствиями как острых, так и хронических стрессов являются тревога и тревожные расстройства [4, 5].

ОСТРОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО

Следует подчеркнуть, что ОСР развивается у людей, которые не только лично столкнулись с сильным стрессором и непосредственно испытали на себе страшные события (угрозу смерти и т. д.), но также и косвенно, например, став свидетелями происшествия с другими людьми или узнав о случившихся инцидентах с родственниками или знакомыми. У человека с ОСР внезапно появляются повторяющиеся навязчивые воспоминания о пережитом пугающем эпизоде, поэтому он старается избегать всего, что может напоминать о данном событии, становится легковозбудимым и раздражительным. Симптомы ОСР начинаются в течение 4 нед. после пережитого стресса и длятся минимум 3 дня, но в отличие от ПТСР длительность симптомов не превышает 1 мес. [4]. Для предположения ОСР у пациента необходимо

установить наличие прямого или косвенного столкновения с сильным стрессом, а также уточнить наличие 9 и более симптомов на протяжении от 3 дней до 1 мес. после перенесенного стресса:

- периодически повторяющиеся непроизвольные и навязчивые неприятные воспоминания о пережитом стрессе;
- периодически повторяющиеся неприятные или страшные сны о пережитом событии;
- диссоциативные реакции (например, яркий флешбэк), при которых пациент чувствует, как будто травматическое событие вновь повторяется;
- интенсивный психологический или физиологический дискомфорт при напоминании о пережитом стрессе (например, при посещении похожих мест или внезапном появлении звуковых/шумовых эффектов, напоминающих те, которые человек слышал во время события);
- стойкая неспособность испытывать положительные эмоции (например, счастье, удовлетворение, любовь);
- измененное ощущение реальности (например, чувство ошеломления или замедления времени, измененное восприятие);
- неспособность вспомнить важную составную часть травматического события;
- попытки избежать мучительных воспоминаний, мыслей или чувств, связанных со стрессовым событием;
- попытки избежать внешних напоминаний (людей, мест, разговоров, деятельности, предметов, ситуаций), связанных со стрессовым событием;
- нарушения сна;
- раздражительность или вспышки гнева;
- гипербдительность;
- трудности с концентрацией внимания;
- преувеличенная реакция испуга.

Кроме того, имеющиеся симптомы должны вызывать существенный дискомфорт и (или) значительно затруднять социальную или профессиональную деятельность человека, а также не должны быть следствием приема каких-либо психоактивных веществ или установленного психического заболевания. ОСР, связанное с сильным стрессом в виде смертельной угрозы, гибели близких, природными и техногенными катастрофами, военными действиями, а также последующие длительные и яркие переживания травмирующих событий являются значимым фактором риска развития ССЗ, а также могут провоцировать сердечно-сосудистые события и увеличивать смертность, особенно у лиц, ранее имевших ишемическую болезнь сердца [2, 6].

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО

ПТСР также характеризуется повторяющимися навязчивыми воспоминаниями о шокирующем стрессовом событии, которые начинаются в период до 6 мес. после события и сохраняются в течение более 1 мес. Как правило, стрессовые события, являющиеся причиной ПТСР, вызывают сильное чувство страха, беспомощности или ужаса у исходно психически здорового

человека. Эти события также могут быть пережиты непосредственно самим человеком или косвенно (например, человек оказался свидетелем страшных событий или узнал о событиях, произошедших с близкими родственниками или друзьями). Наиболее распространенными стрессорами – причинами ПТСР являются военные действия, сексуальное насилие, природные или техногенные катастрофы [4].

Симптомы ПТСР многообразны, но чаще всего пациентов мучают нежелательные воспоминания и постоянное воспроизведение иницирующего события. Кошмарные сновидения о перенесенном стрессовом событии также являются достаточно частым симптомом. Менее распространены диссоциативные состояния (флешбэки), в которых события переживаются так, как будто они происходят в настоящий момент вполне реально. Это может приводить человека к развитию соответствующей реакции, например, громкие звуки запускаемых фейерверков могут вызвать воспоминание о бое, которое в свою очередь может привести к поиску убежища или падению на землю для защиты. Иногда симптомы ПТСР представляют собой продолжение ОСР, или они могут возникать отдельно в период до 6 мес. после пережитого стресса. Иногда полное проявление отдельных симптомов задерживается, а начинается только через несколько месяцев или даже лет после стрессового события. Депрессии и тревожные расстройства являются частыми спутниками пациентов с хроническим ПТСР. При этом в дополнение к тревоге пациенты могут испытывать чувство вины из-за своих действий во время события, часто связывая это с тем, что они выжили, а близкие им люди погибли. Для предположения ПТСР у человека необходимо уточнить наличие прямого или косвенного столкновения с сильнейшим травматическим событием, а также у него должны наблюдаться симптомы на протяжении более 1 мес. из каждой представленной в *табл. 1* категории. Также важно отметить, что данные проявления ПТСР должны вызывать существенный дискомфорт и (или) значительно затруднять социальную или профессиональную деятельность человека и не должны быть связаны с приемом каких-либо психоактивных веществ или наличием психического заболевания.

Таким образом, основными клиническими проявлениями ПТСР являются повторные переживания элементов страшного события в форме ярких флешбэков, повторяющихся кошмарных сновидений, что часто сопровождается тревогой и паникой, а также гневом, злостью, чувством вины или безнадежности [4, 5]. Развитие ПТСР характеризуется высокой коморбидностью с другими психическими расстройствами и может приводить к изменению личности. Было показано, что клинические проявления ПТСР увеличивают риск развития ССЗ у женщин более чем на 60%, а выявленная связь ПТСР с развитием острого коронарного синдрома свидетельствует о более высокой смертности и риске развития новых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1, 2, 6, 7].

● **Таблица 1.** Симптомы посттравматического стрессового расстройства
 ● **Table 1.** Symptoms of post-traumatic stress disorder

Категория симптомов	Проявление
Симптомы искажения, 1 и более	• повторяющиеся непроизвольные навязчивые тревожные воспоминания; • повторяющиеся тревожные сны (например, ночные кошмары) на тему события; • действие или ощущение, будто событие происходит снова; это могут быть разные ощущения – от флешбэков до полной потери осознания окружающей действительности; • интенсивный психологический или физиологический дискомфорт при напоминании о травматическом событии (например, в виде звуков, похожих на те, что пациент слышал во время события)
Симптомы избегания, 1 и более	• избегание мыслей, чувств или воспоминаний, связанных с событием; • избегание действий, мест, разговоров или людей, которые вызывают воспоминания о событии
Симптомы негативного последствия для когнитивной способности и настроения, 2 и более	• потеря памяти о важных составляющих стрессового события (диссоциативная амнезия); • стойкие и преувеличенные негативные убеждения или ожидания от самого себя, других или мира вообще; • постоянные искаженные мысли о причине или последствиях травмы, что ведет к обвинению себя или других; • стойкое негативное эмоциональное состояние (например, страх, ужас, гнев, чувство вины, стыд); • значительное снижение интереса или участия в важных событиях; • чувство разобщенности с другими людьми или отчуждения от них; • стойкая неспособность испытывать положительные эмоции (например, счастье, удовлетворение, любовь)
Симптомы измененного уровня сознания и реактивности, 2 и более	• трудности со сном; • раздражительность или вспышки гнева; • неразумное поведение или аутоагрессия; • проблемы с концентрацией; • повышенный старт-рефлекс; • гипербдительность

РАССТРОЙСТВО АДАПТАЦИИ

Еще одним видом реакции на стресс, достаточно широко распространенным в клинической практике, особенно среди пациентов с хроническими ССЗ, является РА, которое включает в себя заметное для окружающих ухудшение эмоционального состояния и (или) поведения человека, вызванных определенным стрессовым фактором. Стрессором в данном случае может выступать как единичное неприятное событие (например, потеря работы), так и множество последовательных событий (финансовые и романтические неудачи) или затянувшиеся проблемы (например, уход за нетрудоспособным членом семьи или рабочий стресс). Стрессоры не обязательно должны быть такими подавляющими или шокирующими событиями, как при ОСР и ПТСР. Это расстройство приспособительных реакций, которое развивается в ответ на стрессовое событие не очень высокой интенсивности. Характеризуется РА как выходящее за рамки нормальных и ожидаемых реакций на стресс и нарушающее привычное функционирование человека. Важную роль в риске возникновения и формирования проявлений РА играет индивидуальная или наследственная предрасположенность [4].

Клинические проявления РА весьма разнообразны и включают эмоциональные нарушения (тревожные и депрессивные симптомы), нарушения сна и вегетативную дисфункцию (табл. 2). При этом ни один из представленных у пациента симптомов не является настолько существенным или выраженным, чтобы диагностировать специфическое эмоциональное расстройство [5].

Для пациентов характерно ощущение неспособности справляться со стрессовой ситуацией или приспособиться к ней, а также некоторая степень снижения продуктивности в ежедневных делах. Симптомы РА обычно

появляются в течение 1 мес. после стресса, а их продолжительность не превышает 6 мес., однако при более длительном течении данный диагноз пересматривается. Следует подчеркнуть, что при РА также существует повышенный риск совершения попыток самоубийства, что требует повышенного внимания к таким пациентам. Выявление ОСР и ПТСР является частью дифференциальной диагностики, но эти состояния имеют разные временные рамки и более конкретные характеристики стрессовых факторов.

СТРЕСС И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Данные многочисленных исследований, продемонстрировавших высокий риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших острый или хронический стресс, свидетельствуют о возрастающей актуальности выявления и коррекции эмоциональных факторов риска [6–14].

Так, в исследовании INTERHEART была показана значимая роль стресса в повышении риска развития острого коронарного синдрома вне зависимости от пола, региона проживания, пола и других факторов [9]. Также хорошо известно, что острый и хронический стресс может стать триггером развития многих распространенных ССЗ, инициируя каскад патофизиологических процессов, включающих гемодинамическую реакцию, развитие сосудистого воспаления, инсулинорезистентности, гиперкоагуляции дислипидемии и прогрессию атеросклеротического поражения (рисунк) [10, 11, 15, 16].

Важно отметить, что одним из ключевых патогенетических механизмов воздействия стресса на развитие ССЗ является выраженная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и появление вегетативной дисфункции в виде гиперактивации симпатической нервной

● **Таблица 2.** Симптомы расстройства адаптации
● **Table 2.** Symptoms of adjustment disorder

Симптом	Проявление
Тревога	- Внутреннее напряжение и напряженное выражение лица - Необъяснимое беспокойство, ощущение беспричинной тревоги - Опасения в отношении реальных и предполагаемых неприятных событий - Фобическое избегающее поведение - Трудности засыпания (поздняя инсомния) - Углубленное изучение своего заболевания, частые повторные исследования - Страхи по поводу возможного тяжелого заболевания (инфаркта, инсульта, онкологического процесса и пр.) - Повышенная раздражительность, плаксивость - Деперсонализация, дереализация
Депрессия	- Потеря способности испытывать удовольствие (ангедония) - Печальное, подавленное выражение лица, психомоторная заторможенность - Чувство вины, отчаяния, печали, собственной малоценности - Потеря интереса к окружающему (работе, семье, развлечениям) - Мысли о самоубийстве или смерти - Трудности в принятии решений - Ранние утренние пробуждения (ранняя инсомния) или гиперсомния - Хроническая или повторяющаяся боль - Суточные колебания настроения (утром самочувствие хуже)
Вегетативный	- Неинфекционный субфебрилитет, периодические ознобы, диффузный или локальный гипергидроз - Несистемные головокружения, ощущения неустойчивости собственной и окружающего мира, чувство дурноты в голове, предобморочные состояния, слабость - Диспептические расстройства (тошнота, рвота, сухость во рту, отрыжка и т. д.), абдоминальные боли, дискинетические феномены (метеоризм, урчание), запоры, поносы - Гипервентиляционные расстройства: ощущение нехватки воздуха, одышка, чувство удушья, затрудненное дыхание, произвольное участие в акте дыхания и т. д. - Цисталгии, поллакиурия, зуд и боли в аногенитальной зоне, диспареуния (болезненность при половых сношениях) - Кардиосенестопатические, кардиоаритмические, кардиалгические синдромы, а также артериальная гипер- или гипотония - Дистальный акроцианоз и гипотермия, феномен Рейно, сосудистые цефалгии, волны жара и холода

системы [10, 11]. Следует также учесть, что, помимо перечисленных прямых патофизиологических механизмов влияния стресса на развитие и прогрессирование ССЗ, формируются и опосредованные поведенческие факторы, также значимо влияющие на прогноз (гиподинамия, неправильное питание, курение, прием алкоголя, несоблюдение врачебных назначений и рекомендаций) [2].

Таким образом, актуальность выявления и коррекции эмоциональных последствий перенесенных стрессовых ситуаций может стать одним из методов эффективного лечения и профилактики ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений.

ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

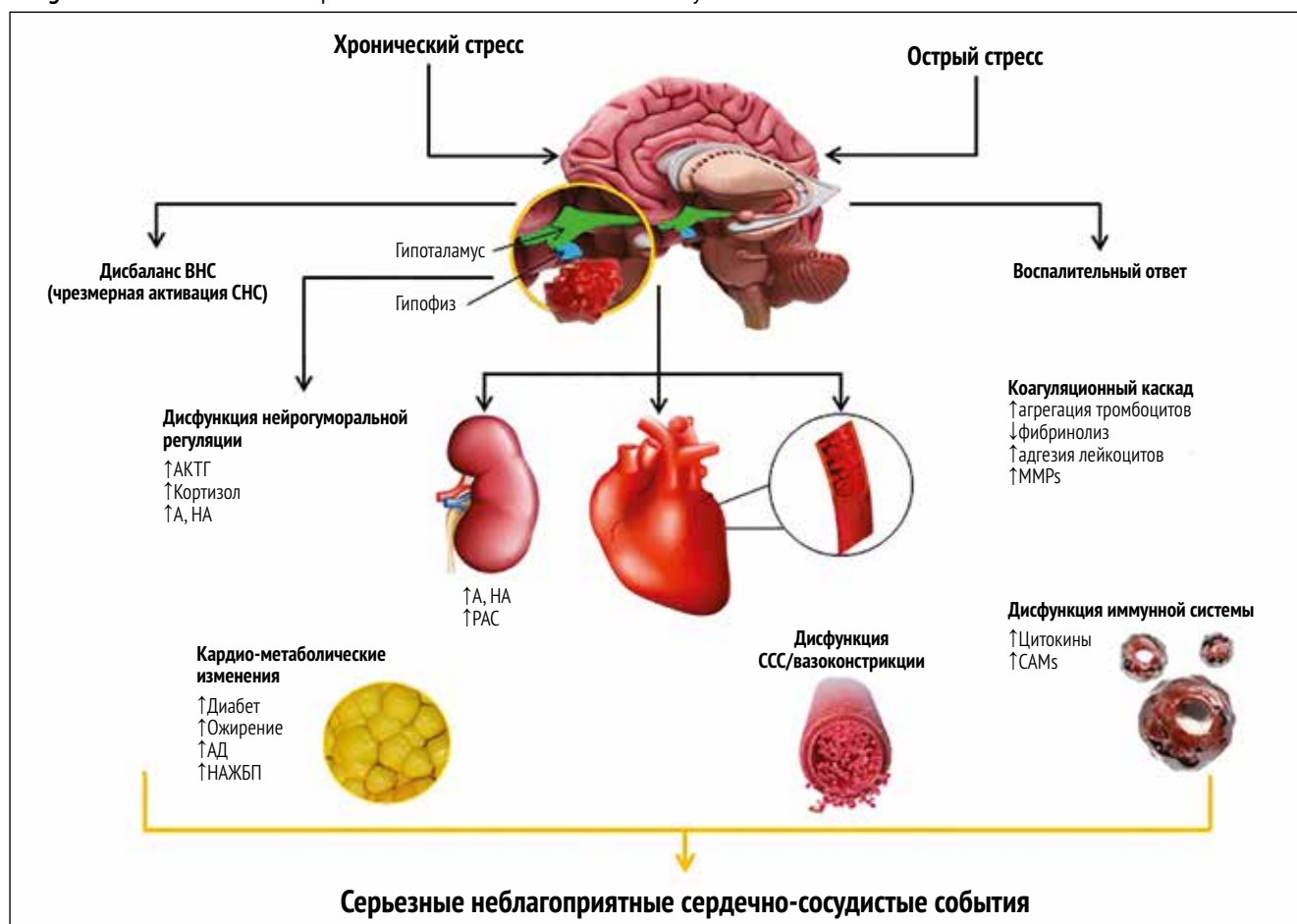
Следует отметить, что в настоящее время не существует единственно верного пути для восстановления каждого человека, перенесшего острый или хронический стресс. Необходимо доступно объяснить пациенту, что личная безопасность и забота о физическом здоровье – это важные компоненты стратегии выхода из стрессовой ситуации. Личная безопасность является основополагающим фактором. После единичного травматического эпизода человек лучше способен справиться с переживанием, если уверен, что он сам и его близкие находятся в безопасности. Однако добиться полной безопасности во время продолжающихся кризисов, таких как бытовое насилие, военные действия или пандемия, может быть сложно. Поэтому в длительных стрессовых ситуациях

необходимо обращаться за профессиональной психологической помощью и консультированием.

Таким образом, одним из основных методов профилактики можно считать обучение техникам управления стрессом и навыкам стрессоустойчивости, владение которыми способствует эффективному выходу из различных стрессовых ситуаций [16]. Ощущение психологического благополучия, сформированное на тренингах, может стать опорой для эмоциональной устойчивости и способствовать дальнейшему накоплению ресурсов для успешного управления эмоциональным состоянием [17]. В исследованиях у пациентов с ССЗ было показано, что обучение техникам управления стрессом и навыкам стрессоустойчивости, расширение ежедневной физической активности, применение когнитивно-поведенческой терапии в сочетании с техниками мышечной релаксации – все это способствует улучшению прогноза [2, 17, 18]. Физическое здоровье также может стать основой для быстрого восстановления после психологической травмы, поэтому пациенту рекомендуется ежедневно поддерживать правильный режим питания, сна, физической активности, полностью исключить алкоголь и по возможности курение. Стратегия ведения пациентов включает как одномоментное применение немедикаментозных методов терапии и профилактики, так и назначение лекарственной терапии [2, 16]:

- коррекция образа жизни (организация режима труда и отдыха, коррекция питания, наличие хобби);
- контролируемая физическая активность;
- регулярные занятия спортом;
- техники управления стрессом;

- **Рисунок.** Механизм влияния стресса на сердечно-сосудистую систему
- **Figure.** The mechanism of impact of stress on the cardiovascular system



ВНС – вегетативная нервная система; СНС – симпатическая нервная система; ССС – сердечно-сосудистая система; АД – артериальное давление; АКТГ – аденокортикотропный гормон; А – адреналин; НА – норадреналин; РАС – ренин-ангиотензиновая система; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; MMPs – матриксные металлопротеиназы; CAMs – молекулы клеточной адгезии.

- техники релаксации (дыхательные, музыкотерапия, визуализации, ароматерапия);
- медитативные практики (дыхательные техники, йога, тренинг внимательности, медитация осознанности);
- аутогенная тренировка;
- освоение навыков позитивного мышления;
- когнитивно-поведенческая терапия;
- пет-терапия (зоотерапия или анималотерапия);
- консультации психолога;
- консультация психотерапевта.

Медикаментозное лечение эмоциональных нарушений, развившихся после перенесенных стрессов, включает применение психофармакотерапии (антидепрессанты, нейролептики, бензодиазепиновые и небензодиазепиновые транквилизаторы). Следует подчеркнуть, что применение препаратов из классов антидепрессантов и нейролептиков может быть связано с повышенным риском внезапной сердечной смерти, поэтому пациентов с ССЗ и тяжелыми эмоциональными расстройствами необходимо курировать совместно с психиатрами, обсуждая возможность безопасного лечения [1, 2].

В настоящее время для врачей-интернистов доступны методические рекомендации и алгоритмы ведения пациентов с ССЗ и психоэмоциональными нарушениями

в терапевтической практике, включающие применение лекарственных средств с хорошим профилем безопасности и переносимости [2, 16]. Так, препараты тофизопам (Грандаксин, «Эгис») и буспирон (Спитомин, «Эгис») предложены в качестве варианта терапии эмоциональных нарушений, в том числе после перенесенных стрессовых ситуаций, для пациентов с ССЗ.

Буспирон (Спитомин, «Эгис»), относящийся к классу азапионов – препаратов с высокой аффинностью к пре- и постсинаптическим рецепторам серотонина подтипа 5-HT_{1A}, модулирует активность серотонинергических нейронов, а также более селективно блокирует пресинаптические, чем постсинаптические D₂-дофаминовые рецепторы, повышая скорость возбуждения дофаминовых нейронов [16, 19]. Применение буспилона не оказывает негативного действия на психомоторные функции, не вызывает привыкания, лекарственной зависимости и синдрома отмены, не потенцирует вызванную алкоголем депрессию центральной нервной системы. Учитывая отсутствие взаимодействия с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты, буспирон не оказывает снотворного, противосудорожного и миорелаксирующего действия. Также он не вызывает вялости, заторможенности, апатии, сонливости, его применение не приводит

к развитию смазанности речи, нарушениям походки, повышению риска падений и переломов вследствие миорелаксации. Благодаря отсутствию М-холинолитических и H_1 -гистаминоблокирующих свойств бупиرون не вызывает сухости во рту, пареза аккомодации, запоров и других антихолинергических побочных эффектов, свойственных некоторым анксиолитикам. В целом побочные эффекты при применении бупирона возникают редко, обычно препарат хорошо переносится [20].

Главным преимуществом бупирона является его доказанная клиническая эффективность в коррекции целого спектра тревожных расстройств, в том числе возникающих после перенесенных стрессов, включая посттравматическое расстройство и панику. Бупиرون обладает выраженным противотревожным действием, характеризующимся уменьшением как психического, так и вегетативного комплекса симптомов, но без развития привыкания и синдрома отмены, свойственного бензодиазепинам [20]. Однако необходимо отметить, что анксиолитический эффект бупирона развивается постепенно и проявляется в среднем через 7–14 суток, достигая максимума в течение 4 нед. терапии. Таким образом, пациентам, которым необходим почти мгновенный анксиолитический и вегетостабилизирующий эффект, на старте терапии одновременно с бупироном нужно добавлять быстродействующие седативные препараты, например тофизопам (Грандаксин, «Эгис»), с их последующей отменой ко времени ожидаемого развертывания анксиолитического эффекта бупирона [21]. Бупиرون назначается взрослым по 5 мг 3 р/сут, далее при необходимости дозу увеличивают на 5 мг в сутки через каждые 2–3 дня до достижения желаемого эффекта, а средние терапевтические дозы составляют 25–30 мг/сут.

Тофизопам (Грандаксин, «Эгис») – анксиолитик, который подходит как для быстрого купирования состояния выраженной тревоги у пациента в виде монотерапии, так и в качестве перспективной комбинации с бупироном для достижения оптимального результата с первых дней терапии, является производным бензодиазепа, но с иным расположением нитрогенной группы, что определяет ряд его клинических преимуществ [22]. Так, к тофизопаму не развивается физическая и психическая зависимость, он не обладает миорелаксирующим эффектом, не приводит к падениям, ослабляет угнетающее действие алкоголя на перцепцию, не ухудшает когнитивные функции, но при этом обладает легким активирующим действием. В клинических ситуациях, когда необходимо быстро купировать состояние тревожности у пациента, не вызвав при этом значительной седации, применяют дневные транквилизаторы, которые не вызывают сонливости и нарушений интеллектуальной работоспособности. Типичным дневным транквилизатором является тофизопам, именно поэтому его возможно назначать пациентам с выраженной тревогой, продолжающим выполнять свои профессиональные обязанности. Учитывая серьезный вклад в клиническую картину постстрессорных нарушений симптомов вегетативного дисбаланса, необходимо применять препараты с выраженным

вегетостабилизирующим действием, и тофизопам широко применяется для лечения психовегетативного синдрома, поскольку обладает мощным вегетостабилизирующим эффектом [23]. Взрослым пациентам тофизопам назначают по 50–100 мг (1–2 таблетки) 1–3 р/сут. Максимальная суточная доза – 300 мг, длительность терапии составляет от 4 до 12 нед., т. е. в отличие от классических бензодиазепиновых транквилизаторов возможно длительное применение тофизопам без риска развития зависимости и синдрома отмены [24].

Необходимо отметить интерес исследователей и клиницистов к изучению терапевтических возможностей тофизопам у пациентов с ССЗ и широким спектром тревожных и постстрессорных расстройств [25–29]. Ярким примером служит изучение эффективности курсового применения тофизопам в суточной дозе 100 мг у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), после перенесенного инфаркта миокарда имевших выраженные симптомы тревожности и депрессии [25]. В исследовании было продемонстрировано значимое улучшение состояния в отношении не только симптомов тревоги и депрессии на фоне терапии тофизопамом, но и редукции клинических симптомов ХСН, которая сопровождалась увеличением показателя фракции сердечного выброса и улучшением когнитивных функций. Также в данном исследовании не было отмечено развитие нежелательных эффектов или межлекарственного взаимодействия тофизопам с применяемой в лечении ССЗ терапией (гипотензивные, антиаритмические препараты и др.). Дополнительно было показано положительное воздействие тофизопам на электрическую стабильность миокарда за счет нормализации вегетативной дисфункции и достижения баланса между влиянием парасимпатического и симпатического отдела нервной системы. Исследователи пришли к выводу, что добавление курса тофизопам значительно улучшает качество жизни пациентов с ХСН, находящихся в состоянии стресса из-за перенесенного инфаркта миокарда, и значимо сокращает сроки восстановления.

В другом крупном рандомизированном исследовании изучали возможность коррекции с помощью тофизопам эмоциональных нарушений у пациентов с атеросклеротическими ССЗ [26]. В исследование были включены пациенты с ишемической болезнью сердца, клинически проявлявшейся стабильной стенокардией напряжения II–IV функциональных классов и имевших значимые проявления тревоги и депрессии. Терапия тофизопамом, наряду со значительным снижением уровня эмоциональных симптомов, привела к уменьшению продолжительности ишемии миокарда, существенно более значимому, чем на фоне традиционной противоишемической терапии, что, по мнению исследователей, подтверждает целесообразность назначения тофизопам в комплексной терапии атеросклеротических ССЗ, сопровождающихся эмоциональными нарушениями. Опубликованный обзор клинических исследований также свидетельствует об успешном применении тофизопам в терапии тревожных нарушений у пациентов с ССЗ, в том числе

с болевым синдромом, нарушениями сердечного ритма и дисфункцией вегетативной нервной системы [18]. В проведенных исследованиях была отмечена положительная динамика не только в виде редукции основных проявлений тревоги и стресса, но и положительного влияния на клиническое течение ССЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые и хронические стрессы оказывают негативное влияние на физическое и эмоциональное состояние пациента с ССЗ, поэтому актуальность как профилак-

тических, так и лечебных мероприятий не подвергается сомнению. Активное выявление и своевременная терапия эмоциональных последствий перенесенных стрессов могут стать залогом хорошего прогноза у пациентов с ССЗ. Применение медикаментозных препаратов, обладающих благоприятным профилем безопасности и переносимости, таких как бупирон и тофизопам, представляет собой ключевой элемент современной эффективной стратегии ведения пациентов.

Поступила / Received 28.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2023

Принята в печать / Accepted 21.09.2023

Список литературы / References

1. Драпкина ОМ, Концевая АВ, Калинина АМ, Авдеев СН, Агальцов МВ, Александрова ЛМ 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>.
2. Драпкина ОМ, Шишкова ВН, Котова МБ. Психоземotionalные 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 OM, Shishkova VM, Kotova MB. 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>.
3. Порфирьев БН, Макрова ЕА. Природные и техногенные катастрофы: последствия для населения и экономики. *Экономика и управление*. 2014;(4):4–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/sdfvyd>.
Porfiriyev BN, Makrova EA. Natural and man-made disasters: consequences for the population and the economy. *Economics and Management*. 2014;(4):4–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/sdfvyd>.
4. Александровский ЮА, Незнанов НГ (ред.). *Психиатрия: национальное руководство*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1008 с.
5. Jeste DP, Lieberman FA, Fessler TD, Peele R, Benson RS, Young ML et al. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013. 970 p. Available at: [https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20_%20DSM-5%20\(%20PDFDrive.com%20\).pdf](https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20_%20DSM-5%20(%20PDFDrive.com%20).pdf).
6. Шишкова ВН. Психоземotionalное состояние пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями: важные аспекты терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(13):256–262. <https://doi.org/10.21518/ms2023-230>.
Shishkova VN. Psycho-emotional state of patients with chronic non-communicable diseases: important aspects of therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):256–262. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-230>.
7. Шишкова ВН. Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: перспективы выявления и коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):87–93. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-87-93>.
Shishkova VN. Cognitive and emotional disorders in patients with chronic heart failure: prospects for detection and correction. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):87–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-87-93>.
8. Чазов ЕИ, Оганов РГ, Порогова ГВ, Шальнова СА, Сказин НВ, Ромасенко ЛВ. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты терапевтической части многоцентрового исследования. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2007;6(1):44–48. Режим доступа: <https://elibrary.ru/odsuil>.
Chazov EI, Oganov RG, Pogosova GV, Shalnova SA, Skazin NV, Romasenko LV. Clinical and epidemiological program for studying depression in cardiological practice in patients with arterial hypertension and coronary heart disease (COORDINATE): results of the therapeutic part of a multicenter study. *Serdtshe: Zhurnal dlya Praktikuyushchikh Vrachey*. 2007;6(1):44–48. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/odsuil>.
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–952. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17018-9).
10. Шишкова ВН, Котова МБ, Капустина ЛА, Имамгазиева КЭ. Вопросы патогенеза когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. *Терапия*. 2021;50(8):158–163. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/archive/article/41008>.
Shishkova VN, Kotova MB, Kapustina LA, Imamgayazova KE. Issues of pathogenesis of cognitive and psychoemotional disorders in patients with cardiovascular and metabolic diseases. *Therapy*. 2021;50(8):158–163. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/archive/article/41008>.
11. Wirtz PH, von Känel R. Psychological Stress, Inflammation, and Coronary Heart Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(11):111. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0919-x>.
12. Liu MY, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2017;39(6):573–580. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1317904>.
13. Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018: Position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(11):1175–1196. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01488-w>.
14. Mehta PK, Sharma A, Bremner JD, Vaccarino V. Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(12):2109–2120. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01821-2>.
15. Kennedy E, Niedzwiedz CL. The association of anxiety and stress-related disorders with C-reactive protein (CRP) within UK Biobank. *Brain Behav Immun Health*. 2021;19:100410. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100410>.
16. Шишкова ВН, Драницына БГ, Драпкина ОМ. Алгоритмы ведения пациентов с тревогой в практике терапевта. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3526. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3526>.
Shishkova VN, Dranitsyna YuG, Drapkina OM. Algorithms for the management of patients with anxiety in the internist's practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3526. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3526>.
17. Шишкова ВН. Простые и эффективные решения в коррекции тревоги и стресса. *Медицинский совет*. 2023;17(3):161–167. <https://doi.org/10.21518/ms2023-023>.
Shishkova VN. Simple and effective solutions in the correction of anxiety and stress. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):161–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-023>.
18. Шишкова ВН. Стратегия ведения и профилактики психоземotionalных нарушений в практике терапевта. *Медицинский совет*. 2023;17(6):76–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-077>.
Shishkova VN. Strategy for the management and prevention of psycho-emotional disorders in the GP's practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-077>.
19. Loane C, Politis M. Buspirone: what is it all about? *Brain Res*. 2012;1461:111–118. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.04.032>.
20. Быков ЮВ, Беккер РА. Бупирон в практике врача-психиатра: только ли анксиолитик? *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2017;19(5):32–52. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/239514/239510/.
Bykov YuV, Bekker RA. Buspirone in the practice of a psychiatrist: is it only an anxiolytic? *Psikhiatriya i Psihofarmakoterapiya*. 2017;19(5):32–52. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/239514/239510/.
21. Левин ОС. Применение бупирона в клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(4):83–87. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151154183-87>.

- Levin OS. The use of buspirone in clinical practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(4):83–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20151154183-87>.
22. Дюкова ГМ, Саксонова ЕВ, Голубев ВЛ. Грандаксин в неврологической практике (мультицентровое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(9):44–48. Режим доступа: <https://elibrary.ru/lbeziz>.
Dyukova GM, Saksonova EV, Golubev VL. Grandaxin in neurological practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;109(9):44–48. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/lbeziz>.
23. Вейн АМ, Артеменко АР, Окшин ВЮ, Поморцева ИВ. Эффективность Грандаксина в коррекции психоэмоциональных расстройств. *Клиническая медицина*. 1999;77(6):41–45.
Vein AM, Artemenko AR, Okshin VYu, Pomortseva IV. The effectiveness of Grandaxin in the correction of psychovegetative disorders. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 1999;77(6):41–45. (In Russ.)
24. Дюкова ГМ. Грандаксин в клинической практике. *Лечение нервных болезней*. 2005;16(2):25–29. Режим доступа: <https://medi.ru/info/3098/>.
Dyukova GM. Grandaxin in clinical practice. *Lechenie Nervnykh Bolezney*. 2005;16(2):25–29. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/3098/>.
25. Стаценко МЕ, Говоруха ОА. Влияние Грандаксина на показатели качества жизни и темп реабилитации больных с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. *Южно-Российский медицинский журнал*. 2003;(5-6):13–21. Режим доступа: <http://attic.volgmed.ru/publishing/lv/s/2004/2/lv-2004-2-023.pdf>.
Statsenko ME, Govorukha OA. The effect of Grandaxin on the quality of life and the rate of rehabilitation of patients with heart failure who have suffered a myocardial infarction. *Yuzhno-Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2003;(5-6):13–21. (In Russ.) Available at: <http://attic.volgmed.ru/publishing/lv/s/2004/2/lv-2004-2-023.pdf>.
26. Сковцов КЮ, Головачева ТВ. Эффективность тофизопама (грандаксина) в лечении ишемической болезни сердца: клинико-инструментальное подтверждение. *Клиническая фармакология и терапия*. 2008;10(1):53–55. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1371/>.
Skvortsov KYu, Golovacheva TV. Effectiveness of tofizopam (grandaxin) in the treatment of coronary heart disease: clinical and instrumental confirmation. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2008;10(1):53–55. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/1371/>.
27. Арушанян ЭБ, Байда (Мастягина) ОА, Мастягин СС, Попов АВ. Хронобиологические особенности влияния тофизопама на вариабельность сердечного ритма у человека. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2005;68(4):36–39. Режим доступа: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1146>.
Arushanyan EB, Bayda (Mastyagina) OA, Mastyagin SS, Popov AV. Chronobiological peculiarities of tofizopam action on human heart rate variability. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2005;68(4):36–39. (In Russ.) Available at: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1146>.
28. Кулешова ЭВ. Применение тофизопама (грандаксина) для лечения больных ишемической болезнью сердца. *Клиническая фармакология и терапия*. 2000;9(5):53–55. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8089/>.
Kuleshova EV. The use of tofizopam (grandaxin) for the treatment of patients with coronary heart disease. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2000;9(5):53–55. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8089/>.
29. Ярыгин НВ, Никулин ВВ, Ликутин АИ. Опыт применения Грандаксина в коррекции предэкзаменационного стресса у студентов высших учебных заведений. *Фарматека*. 2005;(13):139–142. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/6273>.
Yarygin NV, Nikulin VV, Likutina AI. The experience of using Grandaxin in the correction of pre-examination stress in students of higher educational institutions. *Farmateka*. 2005;(13):139–142. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/6273>.

Информация об авторе:

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; доцент кафедры терапии и профилактической медицины, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; veronika-1306@mail.ru

Information about the author:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Department for the Prevention of Cognitive and Psychoemotional Events, National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; Associate Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; veronika-1306@mail.ru

Возможные перспективы комбинированного назначения антидепрессантов и антиоксидантов у пациентов неврологического профиля

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

Н.В. Теплова, <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>, teplova.nv@yandex.ru

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

Резюме

Антидепрессанты (АД) – группа препаратов, действие которых заключается преимущественно в стимуляции нейромедиаторных систем (дофаминергической, серотонинергической и норадренергической). Неврологи назначают их для лечения постинсультной и других депрессий, хронических болевых синдромов, нейропатической боли, панических атак, коррекции постковидного синдрома, для профилактики мигрени, при болезни Паркинсона и нейродегенеративных заболеваниях, в т. ч. болезни Альцгеймера. Однако даже при правильно подобранной терапии у многих людей с депрессивным расстройством могут сохраняться субсиндромальные симптомы, полная ремиссия бывает кратковременной, поэтому существует необходимость использования других терапевтических подходов. Сочетание двух или более антидепрессантов может воздействовать на различные нейрохимические пути, усиливая в то же самое время риск побочных эффектов и развития резистентности. Следовательно, поиск альтернативных методов лечения является актуальным, а окислительный стресс представляется интересной терапевтической мишенью. Совместное применение АД и антиоксидантов, вероятно, может обеспечить эффективный и безопасный подход к усилению антидепрессивного эффекта путем синергического усиления определенной активности антидепрессанта (например, усиление ингибирования обратного захвата моноаминов) или за счет суммирования фармакологических эффектов, таких как коррекция содержания нейротрансмиттеров и снижения повреждающего действия активных форм кислорода. Есть ряд клинических исследований, доказывающих эффективность комбинированного применения антиоксидантов и антидепрессантов. Так, в группе пациентов, получавших комбинацию антиоксидантов и антидепрессантов/противотревожных препаратов лучше происходит регресс симптоматики и выраженности депрессии, что, вероятно, свидетельствует о пользе адъювантной антиоксидантной терапии с регулярным психотропным лечением. Использование комбинированных препаратов в комплексной терапии с АД представляется перспективным направлением и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: депрессия, окислительный стресс, нейровоспаление, коморбидные пациенты, комбинированные препараты, адъювантная терапия

Для цитирования: Путилина МВ, Теплова НВ. Возможные перспективы комбинированного назначения антидепрессантов и антиоксидантов у пациентов неврологического профиля. *Медицинский совет*. 2023;17(21):80–87. <https://doi.org/10.21518/ms2023-376>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possible prospects for the combined administration of antidepressants and antioxidants in neurological patients

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

Natalya V. Teplova, <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>, teplova.nv@yandex.ru

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

Abstract

Antidepressants (ADs) are a group of drugs whose action primarily consists of stimulating neurotransmitter systems (dopaminergic, serotonergic and noradrenergic systems). Neurologists prescribe them for the treatment of post-stroke and other depression, chronic pain syndromes, neuropathic pain, panic attacks, correction of post-Covid syndrome, for the prevention of migraines, Parkinson's disease and neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease. However, even with appropriate therapy, many people with depressive disorder may experience subsyndromal symptoms and complete remission is short-lived, so there is a need to use other therapeutic approaches. Combining two or more antidepressants may target different neurochemical pathways while increasing the risk of side effects and the development of resistance. Therefore, the search for alternative treatments is urgent, and oxidative stress appears to be an interesting therapeutic target. The com-

bined use of AD and antioxidants may provide an effective and safe approach to enhancing antidepressant effects by synergistically enhancing certain antidepressant activities (eg, enhancing monoamine reuptake inhibition) or by additive pharmacological effects, such as adjusting neurotransmitters and reducing the damaging effects of active agents. forms of oxygen. There are a number of clinical studies to prove the effectiveness of the combined use of antioxidants and antidepressants. In the group of patients receiving a combination of antioxidants and antidepressants/anti-anxiety drugs, there was a better regression of symptoms and severity of depression, which probably indicates the usefulness of adjuvant antioxidant therapy with regular psychotropic treatment. The use of combination drugs in complex therapy with blood pressure seems to be a promising direction and requires further study.

Keywords: depression, oxidative stress, neuroinflammation, comorbid patients, combination drugs, adjuvant therapy

For citation: Putilina MV, Teplova NV. Possible prospects for the combined administration of antidepressants and antioxidants in neurological patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(21):80–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-376>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В неврологической практике при различных заболеваниях широко используют антидепрессанты [1]. Антидепрессанты (АД) – группа препаратов, действие которых преимущественно заключается в стимуляции нейромедиаторных систем (дофаминергической, серотонинергической и норадренергической). Неврологи назначают АД для лечения постинсультной и других депрессий, хронических болевых синдромов, нейропатической боли, панических атак, коррекции постковидного синдрома, для профилактики мигрени, при болезни Паркинсона (БП) и нейродегенеративных заболеваниях, в т. ч. болезни Альцгеймера (БА) [2]. Как правило, первая линия терапии включает селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Трициклические антидепрессанты имеют большое количество побочных эффектов, поэтому они являются препаратами второй линии; препараты норадренергического/дофаминергического действия используются в качестве третьей линии. Однако даже при правильно подобранной терапии у многих людей с депрессивным расстройством могут сохраняться субсиндромальные симптомы, полная ремиссия бывает кратковременной, поэтому существует необходимость использования других терапевтических подходов [3, 4]. Отдельными вопросами являются резистентность к антидепрессантам и наличие отрицательных лекарственных взаимодействий [4]. В этом случае комбинированная терапия АД является наиболее традиционным подходом. Сочетание двух или более антидепрессантов может воздействовать на различные нейрохимические пути, усиливая в то же самое время риск побочных эффектов и развития резистентности [5]. Более новые медицинские стратегии направлены на усиление эффектов, не связанных с нейротрансмиттерами, за счет обеспечения адъювантных преимуществ других лекарственных средств, которые в конечном итоге могут патогенетически воздействовать на механизмы развития депрессии (воспаление, оксидантный стресс), особенно у коморбидных пациентов [6]. Оксидантный стресс играет значительную роль не только в патогенезе депрессии,

но и нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний [7]. Активные формы кислорода и азота модулируют уровни/активность норадреналина, серотонина, дофамина и глутамата [6]. Совместное применение АД и препаратов антиоксидантного ряда, вероятно, может обеспечить эффективный и безопасный подход к усилению антидепрессивного эффекта путем синергического усиления определенной активности антидепрессанта (например, усиление ингибирования обратного захвата моноаминов) или за счет суммирования фармакологических эффектов, таких как коррекция содержания нейротрансмиттеров и снижение повреждающего действия активных форм кислорода (АФК). В мировой литературе описаны клинические исследования, позволяющие оценить эффективность антиоксидантов в качестве усиливающих действие АД [3, 8]. Однако они единичны, поэтому для выработки алгоритма назначения необходимо более подробно остановиться на роли оксидантного стресса и механизмах действия различных антиоксидантов.

РОЛЬ ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕПРЕССИИ

Депрессия имеет сложный многофакторный патогенез [8–10]. В последние годы активно изучается роль гипоксии, оксидантного стресса и нейровоспаления [11–14]. Оксидантный стресс (ОС) – биологический процесс, вызванный нарушением нормального баланса между выработкой свободных радикалов (особенно АФК) и эндогенной антиоксидантной защитой, приводящий к нарушению окислительно-восстановительной реакции и молекулярному повреждению.

В организме человека АФК в основном производятся в митохондриях, пероксисомах и эндоплазматическом ретикулеуме, непрерывно генерируясь в результате ферментативных реакций с участием циклооксигеназ, НАДФН, ксантиноксидаз и липоксигеназ. На начальном этапе любой патологии, в т. ч. стресс-индуцированной, в митохондриях снижается скорость аэробного окисления и окислительного фосфорилирования [15, 16]. Это ведет к понижению количества аденозинтрифосфата (АТФ), возрастанию содержания аденозиндифосфата

(АДФ) и аденозинмонофосфата (АМФ). Уменьшается коэффициент АТФ/АДФ+АМФ. Снижаются функциональные возможности клетки. На системном уровне усиливается выработка гормонов стресса – катехоламинов и глюкокортикоидов. Причиной негативных последствий для организма в целом и для головного мозга в частности является образование при неполном восстановлении кислорода высокореакционных токсичных свободных радикалов. При этом включаются дополнительные повреждающие механизмы, в т. ч. высвобождение свободных жирных кислот, накопление свободных радикалов, стимулирующих процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [16]. Поврежденные жирные кислоты, в свою очередь, негативно влияют на мембраны клеток головного мозга. Запускается т. н. «порочный круг» ОС. Оценка влияния ОС проводится с помощью ряда маркеров. Одними из наиболее изученных являются супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза и малоновый диальдегид (МДА/MDA). СОД с ее кофакторами (цинк и медь) катализирует расщепление супероксида на кислород и перекись водорода, которая в физиологических условиях разлагается каталазой. Повышенный уровень СОД наблюдается как реакция организма на повышенные концентрации супероксида [7, 17, 18]. У больных депрессией было описано как повышение, так и снижение активности СОД: в эритроцитах уровень СОД повышен, а в сыворотке и плазме ее уровни снижены, поэтому роль СОД как маркера ОС у пациентов с депрессией противоречива и требует дальнейших исследований [5].

Глутатионпероксидаза (ГПХ) катализирует восстановление пероксидов, включая перекись водорода. ГПХ в нормальных условиях защищает организм от гибели клеток, повреждения ДНК и нейронов [5, 17, 18]. У больных аффективными расстройствами, депрессией и шизофренией выявлено понижение активности ГПХ по сравнению со здоровыми людьми. Снижение активности этого маркера связано с повышенным накоплением АФК и отрицательно коррелирует с тяжестью депрессии и ее автономными симптомами.

Малоновый диальдегид (МДА) ингибирует систему репарации нуклеотидов, в результате чего ДНК становится более восприимчивой к мутациям, что способствует ее разрушению [16–18]. Повышенные уровни МДА способствуют повреждению митохондриальной ДНК, повышению уровней митохондриальных АФК и одновременному снижению естественных антиоксидантов [17]. МДА в сыворотке крови у пациентов с депрессией был значительно выше, чем у здоровых [5].

Не следует забывать, что и дефицит некоторых неферментативных антиоксидантов связан с усугублением тяжести депрессии и тревожности. Описано значительное снижение уровней витамина Е (α-токоферола) у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми людьми [19], у больных депрессией также наблюдалось снижение концентрации аскорбиновой кислоты (витамина С). Его внутривенное введение усиливает эффективность антидепрессантов, и сам витамин С действует как антидепрессант [19]. Клинические прояв-

ления депрессии коррелируют с дефицитом фолиевой кислоты и витамина В12. Их дефицит влияет на метаболизм моноаминов, что может усугубить тяжесть депрессии [20].

Интенсивное воздействие продуктов свободных радикалов на неспецифические мишени способствует дисбалансу в адаптивных путях, таких как ядерный фактор-κВ (NF-κB) и Nrf-2 и нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) [11]. Увеличение АФК активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (НРА) и изменяет перенос γ-аминомасляной кислоты и серотонина [21]. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины 6 и 8, активируются NF-κB. Активность этого транскрипционного фактора регулируется уровнями АФК и глутаминовой кислоты. С другой стороны, сам NF-κB повышает уровень окислительного стресса, вызывая воспалительную реакцию [19, 21]. При наличии любого этиологического фактора (курение, соматические и вирусные заболевания, стресс) изменяется нейрогормональный гомеостаз, увеличивая вероятность развития депрессии за счет стимуляции воспаления, апоптоза, нарушения регуляции серотонинергических путей, а также стимулирования митохондриальной дисфункции [13, 14]. Ось НРА реагирует на физические или психологические стрессоры, высвобождая кортикотропин-рилизинг гормон из гипоталамуса, стимулируя адренокортикотропный гормон (АКТГ), активирующий надпочечники для производства глюкокортикоидов и катехоламинов [17]. Высвобождение катехоламинов на пресинаптическом уровне может повышать активность нейронов, что требует дополнительных потребностей в энергетическом субстрате, а в условиях его дефицита усугубляет поражение головного мозга. Дисфункция оси НРА и повышенные уровни экспрессии микроРНК (мРНК) часто наблюдаются у людей с депрессией [18–20]. Длительное воздействие высоких уровней глюкокортикоидов приводит к потере синапсов, гибели нейронов и изменениям в нейрональных дендритах [21]. Увеличение гормонов стресса связано с нарушениями в серотонинергических путях, изменениями объемов гиппокампа и префронтальной коры, а также эпигенетическими активностями BDNF [22, 23]. Выраженность депрессии коррелирует с изменениями пластичности нейронов и уменьшением объема структур головного мозга, что ассоциировано когнитивными и поведенческими нарушениями [7, 10]. Повышенные маркеры воспаления часто связаны с плохим ответом на лечение АД, что позволяет провести определенные патогенетические корреляции: воспаление не просто коморбидно депрессии или является маркером заболевания, но и сама депрессия, даже анамнестическая, связана с метаболическими изменениями, провоцирующими нейровоспаление [6, 10, 19, 24, 25].

Именно поэтому депрессию необходимо рассматривать не только как самостоятельное заболевание, но и как синдром других патологий, таких как болезнь Паркинсона, хроническая боль, нейродегенеративные заболевания, инсульт, т. е. оксидативный стресс является

для них общим патологическим механизмом. Описана связь ОС с депрессией и тревогой у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и артериальной гипертензией [26]. Коморбидные пациенты плохо отвечают на стандартную терапию антидепрессантами и имеют большой риск развития побочных эффектов [27], поэтому поиск альтернативных методов лечения является актуальным, а окислительный стресс представляется интересной терапевтической мишенью. Такая стратегия аугментации (усиления) может быть начата либо в начале лечения, либо позже, когда ответ на монотерапию АД является недостаточным [3].

ВОЗМОЖНЫЕ КОМБИНАЦИИ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И АНТИОКСИДАНТОВ

В настоящее время появляется все больше данных о том, что терапевтическое использование антиоксидантов в качестве усиливающих действие АД при депрессии дает обнадеживающие результаты [28]. Есть ряд клинических исследований, позволяющих доказать эффективность комбинированного применения антиоксидантов и антидепрессантов [29–32]. В группе пациентов, получавших комбинацию антиоксидантов и антидепрессантов/противотревожных препаратов, лучше происходит регресс симптоматики и выраженности депрессии, что, вероятно, свидетельствует о пользе адъювантной антиоксидантной терапии с регулярным психотропным лечением. В литературе описан ряд антиоксидантных соединений в качестве дополнительной терапии депрессии [8, 19, 20, 28]. В доступных источниках есть клинические данные по аугментации АД фолиевой кислотой, метилфолатом, инозитолом, витаминами С и D, комбинацией фолиевой кислоты и витаминов В6 и В12; триптофаном (5-НТ); S-аденозилметионином; комбинациями эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты [19, 33]. Недавнее исследование показало, что модифицированные селеном производные флуоксетина одновременно воздействуют на обратный захват 5-НТ (антидепрессивное действие) и на окислительный стресс, что приводит к многообещающим результатам [34].

Особый интерес вызывает изучение витаминов группы В как антиоксидантов. Они широко используются в неврологической практике, в т. ч. при хронических болевых синдромах [35]. Доказана связь дефицита витаминов В с биполярным расстройством, депрессией, шизофренией, аутизмом, болезнями Альцгеймера и Паркинсона [36, 37]. Витамины группы В действуют как кофакторы для ферментов, которые необходимы для функционирования клеток. Благодаря этой функции они участвуют во многих физиологических процессах, включая обмен глюкозы, жирных кислот, аминокислот и гомоцистеина, метаболизма триптофана, синтеза различных нейротрансмиттеров и нейrogормонов, таких как серотонин, дофамин, адреналин, ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота, глутамат, D-серин, глицин,

гистамин и мелатонин. Витамины играют важную роль в регуляции проницаемости кишечника, что позволяет при их совместном приеме с другими препаратами уменьшать риск побочных явлений со стороны ЖКТ.

В связи с широким применением трициклических АД и барбитуратов, провоцирующих дефицит витамина В2 (Рибофлавина), особенно актуально его дополнительное назначение при применении вышеописанных препаратов [38]. Рибофлавин является предшественником флавинадениндинуклеотида, заставляет фолатные кофакторы стабилизировать вариант C677T 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T MTHFR), предотвращая вытеснение полиморфным ферментом флавинного кофактора [38]. В2 необходим для синтеза миелина, его недостаток может привести к разрушению последнего. Рибофлавин применяется как лекарство от мигрени уровня доказательности В [39]. При некоторых митохондриальных заболеваниях, таких как множественная недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы, замедляется прогрессирование или манифестация клинической картины при добавлении пищевых добавок с рибофлавином [38]. Эти патологии объединены под одним названием «синдром дефицита переносчика рибофлавина». Терапевтическая эффективность В2 в комплексной терапии выявлена при депрессии, инсульте, рассеянном склерозе, атаксии Фридрейха и болезни Паркинсона [38].

Витамин В3 (ниацинамид) играет важную роль в патогенезе многих заболеваний, среди которых ишемические и травматические повреждения головного мозга, головная боль, психические расстройства [40]. Имея два витомера (никотиновую кислоту и никотинамид), находится в коферментных соединениях никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ). Коферменты В3 необходимы для энергетической безопасности клетки, они являются субстратами для ферментов, участвующих в сигнальных путях, не связанных с окислительно-восстановительным потенциалом, регулируя при этом экспрессию генов, развитие клеточного цикла, восстановление ДНК. Никотиновая кислота ингибирует мобилизацию свободных жирных кислот, превращение липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липолиз, снижает синтез триглицеридов в печени, секрецию (ЛПОНП), повышает уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), запускает преобразование ЛПНП из мелких плотных частиц в крупные частицы низкой плотности, увеличивает уровень аполипопротеина. Никотинамид влияет на нейрогенез, ускоряя дифференцировку эмбриональных стволовых клеток или нейрональных предшественников. Физиологическая потребность в никотинамиде – 15–20 мг/день. В качестве лекарственного препарата эффективен в лечении традиционной пеллагры в дозировке 300 мг/день. При более высоких концентрациях никотиновая кислота и никотинамид проявляют антидислипидемическое и противовоспалительное действие. Пеллагра имеет специфический симптомокомплекс

«три D» – деменция, диарея, дерматит. Другие сопутствующие проявления включают потерю памяти, депрессию, дезориентацию, головные боли, апатию, усталость, рвоту. Диарея и рвота ухудшают всасывание традиционных ЛС, снижая их эффективность. Учитывая, что многие АД имеют побочные эффекты в виде вышеописанных проявлений, то, вероятно, добавление ВЗ могло бы улучшить ситуацию [41].

Инозитол (В8) подавляет продукцию воспалительных цитокинов с помощью посттранскрипционного механизма, защищает от шока, вызванного эндотоксинами, ингибирует выработку в иммуностимулированных макрофагах и клетках селезенки провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли, интерлейкинов 1, 12, провоспалительного белка-1-альфа, имеет инсулиноподобное действие [33]. Активность инозита обусловлена снижением образования активных форм кислорода, прямым удалением супероксидов, защитой передачи сигналов оксида азота. В нескольких исследованиях выявлена связь В8 с большим депрессивным и биполярным расстройствами: низкие уровни ассоциированы с симптомами депрессии, а высокие уровни – с (гипо) маниакальными симптомами [42].

В двух исследованиях оценивалось использование инозита в качестве дополнительного лечения к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС) у пациентов с биполярным расстройством. Благодаря своим физиологическим характеристикам инозитол был предложен не только как возможный антидепрессант, но и как молекула, способная противодействовать побочным эффектам вальпроатов [33].

При назначении витаминов группы В следует помнить, что для достижения максимального лечебного эффекта они, как правило, работают синергично, т. е. ни один из них не может быть заменен другим. Так, В1 в основном необходим в качестве антиоксиданта, витамин В6 в первую очередь задействован в нейротекторной, а витамин В12 – в регенерирующей миелин роли [43, 44]. Именно поэтому в комплексе с АД целесообразно использовать комбинированные препараты группы В, которые могут быть усилены производными янтарной кислоты, т. к. сукцинаты обладают выраженным антиоксидантным и анксиолитическим эффектом [45, 46].

Недавнее исследование комплексного препарата Цитофлавин® (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота) в терапии постинсультной депрессии продемонстрировало высокую эффективность комбинации с флувоксамином по сравнению с монотерапией АД [32]. Кроме того, Цитофлавин® хорошо зарекомендовал себя как корректор астенических и нейромедиаторных нарушений, в т. ч. у пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекцией [32, 47–50]. Преимущества этого лекарственного средства заключаются в синергичных механизмах действия его компонентов. Количество янтарной кислоты, содержащейся в препарате Цитофлавин®, в три раза выше, чем в наиболее часто используемых сукцинатах, что позволяет

фосфорилировать больше белков, усиливать кислородоотдачу тканям и активнее улучшать клеточное дыхание. В клиническом плане это позволяет иметь свой определенный антидепрессивный эффект [47]. Все составляющие компоненты препарата Цитофлавин® потенцируют физиологические эффекты друг друга: инозин подавляет продукцию воспалительных цитокинов с помощью посттранскрипционного механизма, защищает от шока, вызванного эндотоксинами, ингибирует выработку в иммуностимулированных макрофагах и клетках селезенки провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли (TNF) альфа, интерлейкина (IL) -1, интерлейкина (IL) -12, макрофагов, провоспалительного белка-1-альфа и интерферона (ИФН) гамма. Никотинамид обладает мощным иммуномодулирующим действием, является модулятором нескольких провоспалительных цитокинов. Рибофлавин обладает способностью подавлять активность ядерного фактора каппа В (NF-κB), проявляя противовоспалительное свойство. Фактически он может ингибировать хомотрипсиноподобную и трипсиноподобную протеасомную активность, что приводит к снижению протеасомной элиминации убихинированного Р-Iκ (фосфорилированный ингибитор каппа), ингибированию ядерной транслокации NF-κ, подавлению активации NF-κB и ее последствий в виде фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и производства оксида азота NO. Окисление дигидрорибофлавина, восстановленного рибофлавина, с образованием окисленного рибофлавина, дезактивирует ПОЛ, усиливая антиоксидантные свойства.

Проведенное в 2021 г. многоцентровое плацебо-контролируемое исследование «ЦИЛИНДР» подтвердило высокую эффективность препарата в лечении пациентов с диабетической полинейропатией, что позволило включить эту нозологию как новое показание в инструкцию по медицинскому применению к препарату Цитофлавин® [51]. Терапия проводилась в два этапа: в/в инфузии препарата Цитофлавин® или плацебо в течение 10 сут. и последующий пероральный прием в течение 75 сут. Было выявлено достоверное снижение частоты и выраженности симптомов диабетической полинейропатии, оцениваемых по шкале Total Symptom Score (TSS): изменение общего балла по шкале TSS в группе препарата составило 2,65 балла, в группе плацебо – 1,73 балла ($p < 0,001$). Достоверное улучшение по компонентам шкалы TSS «парестезии» и «онемение» наблюдалось уже к окончанию инфузионной терапии и сохранялось в течение 12 нед. перорального приема; к концу курса лечения отмечалось достоверное уменьшение симптомов и по компоненту «жжение». Цитофлавин®, согласно инструкции, совместим с АД (феварин, дулоксетин, венлафаксин).

Таким образом, препарат Цитофлавин®, обладая противовоспалительным, антиоксидантным и антигипоксантным действием, а также собственным антидепрессивным эффектом, оказывает положительное влияние на ОС и компоненты нейропатической боли. Высокий профиль безопасности и отсутствие негативных

лекарственных взаимодействий с АД делает его перспективным препаратом в комплексной терапии пациентов с депрессивными расстройствами и хроническим болевым синдромом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Депрессивные расстройства при широкой распространенности в общей популяции имеют, как правило, тяжелое течение и трудно поддаются коррекции, поэтому изучение патогенетических механизмов заболевания поможет выработать новые терапевтические

стратегии, которые значительно улучшат качество жизни пациентов. Так как ОС играет важную роль в патогенезе депрессии, назначение антиоксидантов, способных противодействовать вредному воздействию высокого уровня окислительного стресса, является многообещающей стратегией лечения. Использование комбинированных препаратов в комплексной терапии с АД, таких как Цитофлавин®, представляется перспективным направлением и требует дальнейшего изучения.

Поступила / Received 04.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2023

Принята в печать / Accepted 29.09.2023

Список литературы / References

- Парфенов ВА. 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 VA. 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>.
- Романов ДВ, Петелин ДС, Волев БА. Депрессии в неврологической практике. *Медицинский совет*. 2018;1(1):38–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-1-38-45>.
- Romanov DV, Petelin DS, Volel BA. Depression in neurological practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;1(1):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-1-38-45>.
- Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, Papakostas GI, Fava M, Berk M, Ng CH. Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Am J Psychiatry*. 2016;173(6):575–587. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15091228>.
- Мосолов СН, Малин ДИ, Рывкин ПВ, Сычев ДА. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике. *Современная терапия психических расстройств*. 2019;(S1):2–35. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>.
- Mosolov SN, Malin DI, Ryvkin PV, Sychev DA. Psychotropic Drugs Interaction. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2019;(S1):2–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>.
- Kotzaeroglou A, Tsamesidis I. The Role of Equilibrium between Free Radicals and Antioxidants in Depression and Bipolar Disorder. *Medicines (Basel)*. 2022;9(11):57. <https://doi.org/10.3390/medicines9110057>.
- Путилина МВ. Тревожно-депрессивные расстройства и инсульт. Возможные этиологические и патогенетические корреляции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(6):86–92. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/6/031997-72982014616>.
- Putilina MV. Anxiety-depressive disorders and stroke: possible etiopathogenetic correlations. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(6):86–92. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/6/031997-72982014616>.
- Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR. Role of oxidative stress in depression. *Drug Discov Today*. 2020;25(7):1270–1276. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.05.001>.
- Mazloom Z, Ekramzadeh M, Hejazi N. Efficacy of supplementary vitamins C and E on anxiety, depression and stress in type 2 diabetic patients: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *Pak J Biol Sci*. 2013;16(22):1597–1600. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2013.1597.1600>.
- Путилина МВ, Федин АИ. Постинсультная депрессия, возможности терапии у больных в остром периоде инсульта. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005;(1):6–9. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_1_2005_06.pdf.
- Putilina MV, Fedin AI. Post-stroke depression, possibilities of therapy in patients in the acute period of stroke. *Atmosfera. Nervnye Bolezni*. 2005;(1):6–9. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_1_2005_06.pdf.
- Burtscher J, Niedermeier M, Hüfner K, van den Burg E, Kopp M, Stoop R et al. The interplay of hypoxic and mental stress: Implications for anxiety and depressive disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;138:104718. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104718>.
- McGarry T, Biniecka M, Veale DJ, Fearon U. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2018;125:15–24. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.042>.
- Zhou S, Chen R, She Y, Liu X, Zhao H, Li C, Jia Y. A new perspective on depression and neuroinflammation: Non-coding RNA. *J Psychiatr Res*. 2022;148:293–306. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.02.007>.
- Gorlova A, Svirin E, Pavlov D, Cespuaglio R, Proshin A, Schroeter CA et al. Understanding the role of oxidative stress, neuroinflammation and abnormal myelination in excessive aggression associated with depression: Recent input from mechanistic studies. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):915. <https://doi.org/10.3390/ijms24020915>.
- Correia AS, Cardoso A, Weil N. Oxidative stress in depression: association with stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis, and synaptic plasticity. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(2):470. <https://doi.org/10.3390/antiox12020470>.
- Путилина МВ. 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 MV. 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>.
- Sies H. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(9):852. <https://doi.org/10.3390/antiox9090852>.
- Findikli E, Camkurt MA, İzci F, Karaaslan MF, Findikli HA, Sümer P, Kurutaş EB. The Diagnostic Value of Malondialdehyde, Superoxide Dismutase and Catalase Activity in Drug Naïve, First Episode, Non-Smoker Generalized Anxiety Disorder Patients. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018;16(1):88–94. <https://doi.org/10.9758/cpn.2018.16.1.88>.
- Путилина МВ. Современные представления о терапии тревожно-депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга. *РМЖ*. 2011;19(9):569–573. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye_predstavleniya_o_terapii_trevoghnodepressivnyh_rasstroystv_pri_hronicheskoy_ishemii_golovnogo_mozga.
- Putilina MV. Modern ideas about the treatment of anxiety and depressive disorders in chronic cerebral ischemia breast cancer. *RMJ*. 2011;19(9):569–573. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye_predstavleniya_o_terapii_trevoghnodepressivnyh_rasstroystv_pri_hronicheskoy_ishemii_golovnogo_mozga.
- Madireddy S, Madireddy S. Therapeutic Interventions to Mitigate Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress-Induced Damage in Patients with Bipolar Disorder. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1844. <https://doi.org/10.3390/ijms23031844>.
- Jiménez-Fernández S, Gurpegui M, Garrote-Rojas D, Gutiérrez-Rojas L, Carretero MD, Correll CU. Oxidative stress parameters and antioxidants in patients with bipolar disorder: Results from a meta-analysis comparing patients, including stratification by polarity and euthymic status, with healthy controls. *Bipolar Disord*. 2021;23(2):117–129. <https://doi.org/10.1111/bdi.12980>.
- Hinds JA, Sanchez ER. The Role of the Hypothalamus – Pituitary – Adrenal (HPA) Axis in Test-Induced Anxiety: Assessments, Physiological Responses, and Molecular Details. *Stresses*. 2022;2(1):146–155. <https://doi.org/10.3390/stresses2010011>.

22. Bortolato B, Köhler CA, Evangelou E, León-Caballero J, Solmi M, Stubbs B et al. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar Disord.* 2017;19(2):84–96. <https://doi.org/10.1111/bdi.12490>.
23. Belleau EL, Treadway MT, Pizzagalli DA. 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>.
24. Andreazza AC, Wang JF, Salmasi F, Shao L, Young LT. Young Specific sub-cellular changes in oxidative stress in prefrontal cortex from patients with bipolar disorder. *J Neurochem.* 2013;127(4):552–561. <https://doi.org/10.1111/jnc.12316>.
25. Correll CU. Oxidative stress parameters and antioxidants in patients with bipolar disorder: Results from a meta-analysis comparing patients, including stratification by polarity and euthymic status, with healthy controls. *Bipolar Disord.* 2021;23(2):117–129. <https://doi.org/10.1111/bdi.12980>.
26. Путилина МВ. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(9):124–128. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/9/031997-72982014923>.
27. Putilina MV. A role of arterial hypertension in the development of chronic disturbance of cerebral blood circulation. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(9):124–128. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/9/031997-72982014923>.
28. Riveros ME, Ávila A, Schruers K, Ezquer F. Antioxidant Biomolecules and Their Potential for the Treatment of Difficult-to-Treat Depression and Conventional Treatment-Resistant Depression. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(3):540. <https://doi.org/10.3390/antiox11030540>.
29. Gautam M, Agrawal M, Gautam M, Sharma P, Gautam AS, Gautam S. Role of antioxidants in generalised anxiety disorder and depression. *Indian J Psychiatry.* 2012;54(3):244–247. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.102424>.
30. Amr M, El-Mogy A, Shams T, Vieira K, Lakhan SE. Efficacy of vitamin C as an adjunct to fluoxetine therapy in pediatric major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Nutr J.* 2013;12(1):31. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-31>.
31. Nemets B, Mishory A, Levine J, Belmaker RH. Inositol addition does not improve depression in SSRI treatment failures. *J Neural Transm (Vienna).* 1999;106(7–8):795–798. <https://doi.org/10.1007/s007020050200>.
32. Ferraro PM, Curhan GC, Gambaro G, Taylor EN. Total, dietary, and supplemental vitamin C intake and risk of incident kidney stones. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(3):400–407. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.09.005>.
33. Trofimova SA, Balunov OA, Dubinina EE. Oxidative Stress and Poststroke Depression. *Neurosci Behav Physiol.* 2021;51:298–302. (In Russ.) <https://doi.org/10.1007/s11055-021-01071-9>.
34. Concerto S, Chiarenza S, Di Francesco A, Natale A, Privitera I, Rodolico A et al. Neurobiology and the use of inositol in psychiatry: a narrative review. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(2):1762–1778. <https://doi.org/10.3390/cimb45020113>.
35. Ribaud G, Bortoli M, Witt CE, Parke B, Mena S, Oselladore E et al. ROS-Scavenging Selenofluoxetine Derivatives Inhibit *In Vivo* Serotonin Reuptake. *ACS Omega.* 2022;7(10):8314–8322. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c05567>.
36. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. 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>.
37. LeBlanc J (ed.). Several Dosage Forms Containing Vitamin B and Their Use in Therapy. In: *B-Complex Vitamins – Sources, Intakes and Novel Applications.* IntechOpen; 2021.
38. MahdaviFar B, Hosseinzadeh M, Salehi-Abargouei A, Mirzaei M, Vafa M. Dietary intake of B vitamins and their Association with depression, anxiety, and stress symptoms: A cross-sectional, population-based survey. *J Affect Disord.* 2021;288:92–98. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.055>.
39. 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>.
40. Thompson DF, Saluja HS. Prophylaxis of migraine headaches with riboflavin: A systematic review. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(4):394–403. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12548>.
41. Gasperi V, Sibilano M, Savini I, Catani MV. Niacin in the Central Nervous System: An Update of Biological Aspects and Clinical Applications. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):974. <https://doi.org/10.3390/ijms20040974>.
42. Amira Md Ali, Amin OH. So Antidepressant Drugs have Serious Adverse Effects, but what are the Alternatives? *Nov Appro Drug Des Dev.* 2018;4(3):555636. <https://doi.org/10.19080/NAPDD.2018.04.555636>.
43. Mukai T, Kishi T, Matsuda Y, Iwata N. A meta-analysis of inositol for depression and anxiety disorders. *Hum Psychopharmacol.* 2014;29(1):55–63. <https://doi.org/10.1002/hup.2369>.
44. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. 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>.
45. Путилина МВ. Применение комплекса витаминов группы В, холина и инозина при хронической боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(4):114–119. <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123041114>.
46. Putilina MV. A complex of B vitamins, choline and inosine in the treatment of chronic pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023;123(4):114–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123041114>.
47. Volchegorskii IA, Izarovskii BV, Shamaeva TN, Izarovskaia IV. An effect of 3-oxypyridine and succinic acid derivatives on the time of reduction of anxiety and depression symptoms in alcohol withdrawal treatment. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2021;121(9):63–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112109163>.
48. Путилина МВ. Комбинированное нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач.* 2012;4(4):69–73. Режим доступа: <http://neuro.rusvrach.ru/archive/vrach-2012-04-15.pdf>.
49. Putilina MV. Combined neuroprotective therapy in cerebrovascular diseases cerebrovascular diseases. *Vrach.* 2012;4(4):69–73. (In Russ.) Available at: <http://neuro.rusvrach.ru/archive/vrach-2012-04-15.pdf>.
50. Гудкова АН, Осиновская НА, Полунина АГ, Гехт АБ. Исследование влияния цитофлавина на симптомы депрессии и вегетативные нарушения у пациентов с органическим депрессивным расстройством. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(12):50–55. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/12/031997-72982013128>.
51. Gudkova AN, Osinovskaia NA, Polunina AG, Guekht AB. Investigation of the effects of cytoflavin on symptoms of depression and autonomic dysfunction in patients with organic depressive disorder. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2013;113(12):50–55. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/12/031997-72982013128>.
52. Kim OV, Madzhidova EN, Sharipov FR. Нейропротекторная терапия при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Российский неврологический журнал.* 2021;26(4):46–49. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-4-46-49>.
53. Kim OV, Madzhidova YN, Sharipov FR. Neuroprotective therapy in chronic cerebrovascular diseases. *Russian Neurological Journal.* 2021;26(4):46–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-4-46-49>.
54. Путилина МВ, Теплова НВ, Байрова КИ, Петрикеева АЕ, Шабалина НИ. Эффективность и безопасность Цитофлавина при реабилитации больных с постковидным синдромом: результаты проспективного рандомизированного исследования ЦИТАДЕЛЬ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(10):39–45. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110139>.
55. Putilina MV, Teplova NV, Bairova KI, Petrikeeva AE, Shabalina NI. The result of prospective randomized study CITADEL – the efficacy and safety of drug Cytoflavin in postcovid rehabilitation. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(10):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110139>.
56. Madzhidova EN, Yusupaliyev BK, Sharipov FR, Azimova NM, Mukhammadsoilih SB. Эффективность цитофлавина у пациентов с высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний. *Клиническая медицина.* 2020;98(6):456–460. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-456-460>.
57. Madzhidova YN, Yusupaliyev BK, Sharipov FR, Azimova NM, Mukhammadsoilih SB. Effectiveness of cytoflavin in patients with high risk development of cerebrovascular diseases. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2020;98(6):456–460. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-456-460>.
58. Строчкин ИА, Трахтенберг ЮА, Коваленко АЛ. Эффективность и безопасность применения Цитофлавина в терапии диабетической полинейропатии: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования ЦИЛИНДР. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(5):100–107. <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123051100>.
59. Strokov IA, Trakhtenberg YuA, Kovalenko AL. Efficacy and safety of Cytoflavin in the treatment of diabetic polyneuropathy: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized CYLINDER study. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023;123(5):100–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123051100>.

Информация об авторах:

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

Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; teplova.nv@yandex.ru

Information about the authors:

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

Natalya V. Teplova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; teplova.nv@yandex.ru

Острые стресс-индуцированные состояния в общей практике

Н.В. Пизова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

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

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

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

Резюме

Стресс определяет кластер психофизиологических реакций, направленных на активацию ресурсов для решения сложных ситуаций, а также на восстановление и поддержание гомеостаза организма. Стресс – это сочетание физиологических, нейроэндокринных, поведенческих и эмоциональных реакций на новые или угрожающие стимулы, является защитной адаптацией организма в физиологических условиях. По влиянию на организм различают стресс полезный и негативный. Стресс можно разделить на хронический и острый. Интенсивность физиологической реакции на стрессор в высшей степени индивидуальна и зависит от конкретной ситуации. Многие переменные, включая личные качества, стратегии преодоления, социальную поддержку и прошлый опыт, могут изменять физиологическую реакцию на стресс в любой конкретной ситуации и могут объяснять различную реакцию людей, подвергшихся воздействию одного и того же стрессора. Сильный и продолжительный стресс может привести к психологическому и патологическому повреждению организма. Стресс оказывает значительное влияние на различные области мозга, включая гиппокамп, гипоталамус, миндалевидное тело и другие. Депрессия, тревога, когнитивный дефицит и даже психические заболевания, вызванные стрессом, тесно связаны с функциональными и структурными повреждениями соответствующих областей мозга. С повторяющимся ежедневным острым стрессом могут быть связаны различные заболевания, в первую очередь сердечно-сосудистые заболевания, которые влияют на качество жизни и могут сократить продолжительность жизни. Для предотвращения ранних стрессовых реакций, перерастающих в хроническое посттравматическое стрессовое расстройство, особенно у лиц с высоким риском, необходима своевременная начатая терапия. Современные вмешательства для управления стрессом и тревогой включают немедикаментозное и фармакологическое лечение.

Ключевые слова: стресс, тревога, стресс-индуцированные состояния, терапевтические подходы, комбинированные растительные средства

Для цитирования: Пизова НВ, Пизов АВ. Острые стресс-индуцированные состояния в общей практике. *Медицинский совет.* 2023;17(21):89–94. <https://doi.org/10.21518/ms2023-432>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute stress-induced disorders in general practice

Nataliia V. Pizova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

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

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

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

Abstract

Stress defines a cluster of psychophysiological responses aimed at enabling resources to solve difficult situations, as well as restoring and maintaining homeostasis in the body. Stress is a combination of physiological, neuroendocrine, behavioural and emotional responses to new or threatening stimuli and serves as a protective adaptation of the body under physiological conditions. In accordance with the effect on the body, beneficial and negative stress is distinguished. Stress can be divided into “chronic” and “acute”. The intensity of the physiological response to a stressor is highly individual and situationally dependent. Many variables, including personal attributes, coping strategies, social support, and past experiences may modify the physiological stress response in any given situation and can account for the different response of people exposed to the same stressor. Intense and persistent stress can lead to psychological and pathological body injury. Stress has a significant impact on different brain regions, including the hippocampus, hypothalamus, amygdala etc. Depression, anxiety, cognitive deficits, and even stress-induced mental diseases are closely related to functional and structural damage of the related brain regions. Repetitive daily acute stress can be associated with different diseases, first of all cardiovascular diseases, which affect quality of life and can cut short life expectancy. Timely treatment is required to prevent progression of early stress reactions to chronic post-traumatic stress disorder, especially in individuals at high risk. Advanced stress and anxiety management interventions include non-pharmacological and pharmacological treatments.

Keywords: stress, anxiety, stress-induced disorders, therapeutic approaches, combined herbal medicines

For citation: Pizova NV, Pizov AV. Acute stress-induced disorders in general practice. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(21):89–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-432>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Психические расстройства стоят на втором месте среди заболеваний, связанных с длительной нетрудоспособностью. Лечение таких состояний, как стресс и тревога, является глобальной проблемой здравоохранения из-за недостаточного финансирования и ресурсов. Пандемия коронавирусной инфекции увеличила распространенность симптомов тревоги, стресса, плохого сна и депрессии во всем мире [1]. Определенные группы в обществе более склонны к расстройствам, связанным с тревогой и стрессом [1], но в целом эти состояния затрагивают людей всех возрастов, социальных групп и полов. Во всем мире наблюдается заметный рост уровня стресса и тревоги [2]. Тревожные расстройства поражают примерно 18% взрослых [3] с распространенностью во всем мире 7,3% [4], пагубно влияя на качество жизни, усиливая стресс и увеличивая частоту постоянной боли [5].

ПОНЯТИЕ СТРЕССА

Стресс повсеместно является неотъемлемой частью в повседневной жизни. Люди постоянно сталкиваются с проблемами: от повторяющихся кратких (рабочая встреча, публичная речь) до крупных жизненных событий (пандемия, финансовый кризис). Стресс, представляя собой сочетание физиологических, нейроэндокринных, поведенческих и эмоциональных реакций на новые или угрожающие стимулы, является механизмом адаптации в физиологических условиях, системной защитной неспецифической реакцией организма [6]. Однако сильный и продолжительный стресс может привести к психологическому и соматическому повреждению организма. Независимо от типа стрессора, физиологическая реакция на стресс инициируется мозгом, чтобы переориентировать когнитивные и физиологические способности человека, справиться с проблемой и вернуться к исходному состоянию гомеостаза. Ситуации или стимулы, которые являются новыми, неожиданными или непредсказуемыми, обычно воспринимаются как более стрессовые и связаны с более сильной ответной реакцией. В ответ на стрессор мозг стимулирует и координирует сложный каскад внутренних процессов. Головной мозг является важным органом реагирования на стресс и его адаптивной регуляции, определяет его исход с помощью нейроэндокринных, иммунных и метаболических механизмов [7].

Ганс Селье первоначально использовал термин «стресс» в 1930-х гг. для описания обстоятельств, при

которых организм не реагирует должным образом на физический вызов [8]. Селье описывал этот процесс как общий адаптационный синдром, возникающий, когда организм приспосабливается к стрессовым факторам как физически, так и психологически [9]. В более современной интерпретации стресс определяется как совокупность жизненных событий, хронических и острых переживаний [10]. Стресс подразумевает, что происходит нарушение нормальной среды, или дисбаланс [10–13], что приводит к эмоциональной реакции, приводящей к физиологическим и психологическим трудностям [11].

СТРЕСС И ОРГАНИЗМ

Стресс представляет собой сложную реакцию, вызывающую изменения в поведении и нарушения как аллостаза, так и гомеостаза, влияющие на физический и психологический статус человека [14–16]. Последствия стресса могут негативно влиять на когнитивные процессы и, как следствие, приводить к большому количеству ошибок, плохому ситуационному суждению, ухудшению двигательной активности [17, 18].

По влиянию на организм различают стресс «полезный» (мобилизующий) – эустресс – и негативный (разрушающий) – дистресс [19]. Также стресс можно разделить на хронический и острый [11]. Хронический стресс относится к долгосрочному нарушению гомеостаза, приводящему к проблемам с поведением и здоровьем [17], тогда как острый стресс является кратковременным и существенно не влияет на состояние здоровья [10–13]. Острый стресс возникает в результате давления и тревоги, вызванных внешними стрессорами, такими как время, срочность и результат, и может влиять как на физическую, так и на умственную производительность [20, 21]. Согласно исследованиям, основанным на опросах, от 20 до 90% населения в популяции подвергаются одному или нескольким экстремальным стрессовым событиям в своей жизни, но только у 1,3–11,2% лиц с острым стрессовым расстройством развилось долгосрочное симптоматическое заболевание (например, посттравматическое стрессовое расстройство) [22]. Острое стрессовое расстройство имеет симптомы, сходные с посттравматическим стрессовым расстройством, диагностируется от 3 дней до 1 месяца после травмы и является предиктором посттравматического стрессового расстройства [23].

Реакция на стресс включает каскад адаптивных нейрофизиологических реакций, действующих через вегетативную нервную систему (ВНС) и ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГН) [10, 12, 24]. Двумя основными компонентами реакции на стресс являются

симптоадреналомедуллярная система (САМ) и ось ГН, при этом САМ в первую очередь участвует в остром ответе, а ось ГН отвечает за долгосрочную защиту [12, 25].

ВНС отвечает за управление реакцией на стресс ПУТЕМ МОДУЛЯЦИИ РАБОТЫ симпатического и парасимпатического ОТДЕЛОВ [14, 15, 26–28]. Во время стресса симпатические влияния активируются, что приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, дыхания и повышению артериального давления [12, 14, 15, 29]. Когда воспринимаемой угрозы больше не существует, парасимпатический отдел усиливает свою работу и нормализует физиологические реакции до уровня, предшествующего угрозе [14].

Стресс считается основным фактором риска большинства нервно-психических расстройств, таких как депрессия, тревога и посттравматическое стрессовое расстройство [30–32]. Исследования показали, что стресс может усугубить неврологическую дисфункцию, вызванную такими состояниями, как болезнь Альцгеймера, инсульт, черепно-мозговая травма, эпилепсия и др. [33, 34].

Пациенты после перенесенных острых сердечно-сосудистых заболеваний, таких как острый коронарный синдром и инсульт, могут испытывать значительный психологический стресс во время и после острого события. За этим могут последовать долгосрочные эффекты, включая развитие посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) и повышение риска общей смертности от повторных острых сердечно-сосудистых заболеваний. Метаанализ 24 исследований ($n > 2300$) показал, что распространенность ПТСР, вызванного острым коронарным синдромом, составляет почти 12%, в то время как метаанализ 9 исследований ($n = 1138$) показал, что 25% выживших пациентов после транзиторной ишемической атаки и инсульта сообщают о симптомах ПТСР. Наличие ПТСР удваивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, смертности у пациентов, перенесших острый коронарный синдром в течение последующих 3 лет [35].

Исследования показали, что в рамках реакции на острый стрессовый фактор изменяются и гемостатические свойства крови. Стресс-индуцированная активация САМ вызывает изменения как в системе коагуляции, так и фибринолиза. Гемостатические реакции на острый стресс приводят к развитию гиперкоагуляции, которая способствует купированию кровотечения в случае травмы. Также отмечено, что социально-демографические факторы, психические состояния и сопутствующие заболевания являются важными модуляторами острой протромботической реакции на стресс [36, 37].

Люди с ранее существовавшим атеросклерозом и нарушенной эндотелиальной антикоагулянтной функцией наиболее уязвимы к возникновению острого коронарного синдрома в течение 2 часов после сильных эмоций. У пациентов с атеросклерозом длительная стресс-гиперкоагуляция может ускорить формирование коронарного тромба после разрыва бляшки. На фоне приобретенных протромботических состояний и наследственной тромбофилии острый стресс также может вызвать тромбоэмболические осложнения [36].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫМ СОСТОЯНИЯМ

Для предотвращения ранних стрессовых реакций, перерастающих в хроническое ПТСР, особенно у лиц с высоким риском, необходима своевременно начатая терапия. Современные вмешательства для управления стрессом и тревогой включают фармакологическое лечение, когнитивно-поведенческую терапию, медитацию, релаксацию, контролируруемую физическую активность и другие методы [38]. В амбулаторных условиях в настоящее время широко применяются препараты с противотревожным (анксиолитическим) и успокоительным (седативным) эффектами, к которым в первую очередь относятся транквилизаторы, антидепрессанты и комбинированные препараты, включающие в том числе растительные компоненты [39]. В России высоким спросом у населения традиционно пользуются растительные препараты безрецептурного отпуска. Так, по данным проведенного социального опроса, были определены лекарственные препараты безрецептурного отпуска седативного действия, пользующиеся высоким, средним и низким спросом у населения. Высоким спросом пользуются 12 седативных препаратов, которые выпускаются в форме таблеток, капель и растворов, что составляет 12,5% от общего количества лекарственных препаратов седативного действия. Одним из лидеров является Корвалол [40].

В связи с этим следует отметить появление в линейке препаратов Корвалол (АО «Фармстандарт») новых вариантов, не содержащих в составе фенобарбитал, – Корвалол Фито и Корвалол Фитокомфорт. Они показаны для применения в качестве симптоматического (успокаивающего и сосудорасширяющего) средства при невротоподобных состояниях, повышенной раздражительности, возникающей в ответ на острую стрессовую ситуацию. В состав препарата Корвалол Фито входят этилбромизовалерианат, мяты перечной листьев масло и трава пустырника. Он выпускается в двух лекарственных формах – таблетках и каплях для приема внутрь. В состав таблеток Корвалол Фитокомфорт входят только растительные компоненты: мяты перечной листьев масло, пустырника травы экстракт и Melissa лекарственной листьев экстракт.

Биоактивные компоненты, входящие в состав седативных препаратов растительного происхождения, воздействуют на механизмы важнейших регуляторных нейротрансмиттерных и нейромодуляторных систем мозга. Так, экспериментально и клинически было установлено, что препараты валерианы снижают рефлекторную возбудимость в центральных отделах нервной системы и усиливают тормозные процессы в нейронах корковых и подкорковых структур головного мозга [41, 42]. Валериана лекарственная (*Valeriana officinalis* L.), представитель семейства валериановых (*Valerianaceae*), – хорошо известное лекарственное растение, биологически активные вещества которого обладают доказанным седативным, анксиолитическим и кардиотропным действием [42–47].

Аналогичным образом действует входящий в состав препарата Корвалол Фито синтетический этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты. Изовалериановая кислота является активным изомером действующего вещества *Valeriana officinalis*, обладает седативным действием благодаря способности связываться и изменять активность ГАМК_A рецепторов, оказывает благоприятное влияние на качество сна и засыпание вследствие того, что выступает как частичный агонист 5-HT_{5a} (серотониновых) рецепторов с высоким потенциалом связывания [41, 42, 46].

Средства растительного происхождения на основе мяты перечной (*Mentha piperita*) оказывают анксиолитическое, седативное, умеренное спазмолитическое, желчегонное, противорвотное и местнораздражающее действия [48]. Также препараты, имеющие в своем составе экстракт листьев мяты перечной, оказывают рефлекторное расширение коронарных сосудов, усиливают капиллярное кровообращение [49], применяются при стенокардии, как успокаивающее средство при неврозах, бессоннице [50, с. 192–196].

Экстракт травы пустырника оказывает умеренное гипотензивное воздействие и понижает выраженность невротических симптомов при гипертонической болезни [51]. Трава пустырника успешно применяется при лечении депрессивных состояний, в качестве седативного средства, совместно с валерианой, при повышенной нервной возбудимости, сердечно-сосудистых неврозах и начальных стадиях гипертонической болезни [51, с. 515–520].

Экстракт листьев Melissa лекарственной в настоящее время прежде всего используется для лечения невротических состояний [48]. Действие Melissa лекарственной обусловлено входящими в ее состав компонентами: альдегидами монотерпеноидов, полифенольными соединениями, флавоноидами, гликозидами монотерпена [48]. Лекарственные средства на основе Melissa лекарственной оказывают анксиолитическое, миорелаксантное, седативное и антидепрессантное действия [48]. Кроме того, Melissa лекарственная обладает антигипертензивным, противоаритмическим, спазмолитическим и противорвотным эффектами.

Лекарственные средства Корвалол Фито и Корвалол Фитокомфорт обладают мультимодальным механизмом действия, что позволяет избежать полипрагмазии. Эти препараты применяют в качестве симптоматического (успокаивающего и сосудорасширяющего) средства при функциональных расстройствах сердечно-сосудистой системы, при неврозоподобных состояниях, сопровождающихся повышенной раздражительностью, при нарушении засыпания, тахикардии, состоянии возбуждения с выраженными вегетативными проявлениями. Препараты обладают благоприятным профилем безопасности, хорошо переносятся и не вызывают привыкания [52–54].

На острый стресс человеческий организм отвечает поведенческими, вегетативными и эндокринными сдвигами. Клинически психовегетативный синдром проявля-

ется психическими и вегетативными симптомами. У людей возникают кардиоваскулярные, дыхательные, гастроинтестинальные и другие расстройства. Основные признаки стресса и тревожного состояния – это неконтролируемая тревога и беспокойство. К другим симптомам относятся мышечное напряжение, усталость, раздражительность, нетерпеливость, бессонница или расстройства сна, трудности с концентрацией внимания. Стрессы могут приводить к приступам паники, для которых характерны боль или чувство дискомфорта в грудной клетке, учащенное сердцебиение, затрудненное, поверхностное дыхание, чувство нехватки воздуха, удушья, озноб или резкое повышение температуры, дрожь, тошнота, боль в животе, онемение или чувство покалывания в конечностях. Никакой стресс не проходит бесследно. Поэтому чрезвычайно важным становится адекватное лечение психовегетативного синдрома, индуцированного стрессом. Выбор препарата зависит от степени выраженности уровня тревоги и длительности заболевания. Препараты Корвалол Фито и Корвалол Фитокомфорт рекомендуются назначать при кратковременных стрессах или мягком тревожном расстройстве. Корвалол Фитокомфорт назначается взрослым по 1 таблетке 2 раза в сут., максимальная суточная доза – 2 таблетки. Корвалол Фито назначается взрослым по 1 таблетке 2 раза в день или по 30 капель 3 раза в сут. (предварительно растворив в 30–40 мл воды). Курс лечения Корвалолом Фитокомфорт и Корвалолом Фито составляет 4 нед. (28 дней), при необходимости курс можно продлить на более длительное время.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стрессовое расстройство является распространенным психическим состоянием у взрослых, и оно часто серьезно ухудшает когнитивные функции и эмоциональную стабильность. Острый стресс, испытываемый людьми, может влиять на их профессиональную работоспособность. Острый стресс – это мгновенная адаптивная реакция на неблагоприятную или сложную ситуацию, направленная на восстановление физиологического и поведенческого гомеостатического баланса. Острая реакция на стресс включает в себя синхронизированную активацию нескольких биологических систем: симпатический отдел вегетативной нервной системы и медленно действующая ось ГГН. Активация ВНС приводит к высвобождению катехоламинов и увеличению частоты сердечных сокращений, в то время как активация ГГН запускает гормональный каскад. Стресс представляет собой сложную реакцию, влияющую на физический и психологический статус. Для купирования различных стресс-индуцированных симптомов (тревожных, вегетативных, кардиальных) рекомендуются немедикаментозные и лекарственные направления терапии, способствующие полному и стойкому решению проблемы.



Поступила / Received 02.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 16.10.2023
Принята в печать / Accepted 16.10.2023

Список литературы / References

- Varma P, Junge M, Meaklim H, Jackson ML. Younger people are more vulnerable to stress, anxiety and depression during COVID-19 pandemic: A global cross-sectional survey. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;109:110236. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2020.110236>.
- Пизова НВ, Пизов АВ. Панические и депрессивные расстройства в клинической практике. *Поликлиника*. 2020;(6):16–19. Режим доступа: <https://www.poliklin.ru/imagearticle/20206/16-19.pdf>.
- Pizova NV, Pizov AV. Panic and depressive disorders in clinical practice. *Poliklinika*. 2020;(6):16–19. (In Russ.) Available at: <https://www.poliklin.ru/imagearticle/20206/16-19.pdf>.
- Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(12):1048–1060. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.0395024006012>.
- Baxter AJ, Scott KM, Vos T, Whiteford HA. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med*. 2013;43(5):897–910. <https://doi.org/10.1017/S003329171200147X>.
- Scott A, Cook JL, Hart DA, Walker DC, Duronio V, Khan KM. Tenocyte responses to mechanical loading in vivo: a role for local insulin-like growth factor 1 signaling in early tendinosis in rats. *Arthritis Rheum*. 2007;56(3):871–881. <https://doi.org/10.1002/art.22426>.
- Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(1):2–16. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.002>.
- McEwen BS, Wingfield JC. What is in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress. *Horm Behav*. 2010;57(2):105–111. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.09.011>.
- Karatsoreos IN, McEwen BS. Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(12):576–584. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.10.005>.
- Selye H. Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J*. 1950;1(4667):1383–1392. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4667.1383>.
- Vincze J, Vincze-Tiszay G. The physiological aspects of the stress. *J Med Biomed Appl Sci*. 2020;8(10):529–534. <https://doi.org/10.15520/jmbas.v8i10.256>.
- Senanayake GB, Arambepola C. Understanding chronic stress: A narrative review of literature. *J Coll Community Physicians Sri Lanka*. 2019;25(1):30–36. <https://doi.org/10.4038/jccps.v25i1.8196>.
- Aich P, Potter AA, Griebel PJ. Modern approaches to understanding stress and disease susceptibility: A review with special emphasis on respiratory disease. *Int J Gen Med*. 2009;2:19–32. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s4843>.
- Vincze J, Vincze-Tiszay G. Some biophysical aspects of the stress. *Int J Recent Innov Med Clin Res*. 2020;2(1):37–43. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3713319>.
- Bustamante-Sánchez Á, Tornero-Aguilera JF, Fernández-Elías VE, Hormeño-Holgado AJ, Dalamitros AA, Clemente-Suárez VJ. Effect of Stress on Autonomic and Cardiovascular Systems in Military Population: A Systematic Review. *Cardiol Res Pract*. 2020;2020:7986249. <https://doi.org/10.1155/2020/7986249>.
- Sánchez-Molina J, Robles-Pérez JJ, Clemente-Suárez VJ. Assessment of Psychophysiological Response and Specific Fine Motor Skills in Combat Units. *J Med Syst*. 2018;42(4):67. <https://doi.org/10.1007/s10916-018-0922-9>.
- Ganzel BL, Morris PA, Wethington E. Allostasis and the human brain: Integrating models of stress from the social and life sciences. *Psychol Rev*. 2010;117(1):134–174. <https://doi.org/10.1037/a0017773>.
- Bertilsson J, Niehorster DC, Fredriksson P, Dahl M, Granér S, Fredriksson O et al. Towards systematic and objective evaluation of police officer performance in stressful situations. *Police Pract Res*. 2020;21(6):655–669. <https://doi.org/10.1080/15614263.2019.1666006>.
- Phillips-Wren G, Adya M. Decision making under stress: The role of information overload, time pressure, complexity, and uncertainty. *J Decis Syst*. 2020;29(1):213–225. <https://doi.org/10.1080/12460125.2020.1768680>.
- Эбзеева ЕЮ, Полякова ОА. Стресс и стресс-индуцированные расстройства. *Медицинский совет*. 2022;16(2):127–133. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-127-133>.
- Ebzeeva EYu, Polyakova OA. Stress and stress-induced disorder. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):127–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-127-133>.
- Taverniers J, Smeets T, Van Ruysseveldt J, Syroit J, von Grumbkow J. The risk of being shot at: Stress, cortisol secretion, and their impact on memory and perceived learning during reality-based practice for armed officers. *Int J Stress Manag*. 2011;18(1):113–132. <https://doi.org/10.1037/A0023742>.
- Kelley DC, Siegel E, Wormwood JB. Understanding Police Performance Under Stress: Insights From the Biopsychosocial Model of Challenge and Threat. *Front Psychol*. 2019;10:1800. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01800>.
- Perrin M, Vandeleur CL, Castelao E, Rothen S, Glaus J, Vollenweider P, Preisig M. Determinants of the development of post-traumatic stress disorder, in the general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2014;49(3):447–457. <https://doi.org/10.1007/s00127-013-0762-3>.
- Bryant RA. Acute stress disorder as a predictor of posttraumatic stress disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(2):233–239. <https://doi.org/10.4088/JCP.09.05072blu>.
- Cool J, Zappetti D. The Physiology of Stress. In: Zappetti D, Avery J (eds). *Medical Student Well-Being*. Springer, Cham; 2019, pp. 1–15. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16558-1_1.
- Mücke M, Ludyga S, Colledge F, Pühse U, Gerber M. Association of Exercise with Inhibitory Control and Prefrontal Brain Activity Under Acute Psychosocial Stress. *Brain Sci*. 2020;10(7):439. <https://doi.org/10.3390/brainsci10070439>.
- Andersen JP, Di Nota PM, Beston B, Boychuk EC, Gustafsberg H, Poplawski S, Arpaia J. Reducing Lethal Force Errors by Modulating Police Physiology. *J Occup Environ Med*. 2018;60(10):867–874. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001401>.
- Thayer JF, Hansen AL, Saus-Rose E, Johnsen BH. Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Ann Behav Med*. 2009;37(2):141–153. <https://doi.org/10.1007/s12160-009-9101-z>.
- Anderson GS, Di Nota PM, Metz GAS, Andersen JP. The Impact of Acute Stress Physiology on Skilled Motor Performance: Implications for Policing. *Front Psychol*. 2019;10:2501. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02501>.
- Thompson AG, Swain DP, Branch JD, Spina RJ, Grieco CR. Autonomic response to tactical pistol performance measured by heart rate variability. *J Strength Cond Res*. 2015;29(4):926–933. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000000615>.
- McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, Nasca C. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*. 2015;18(10):1353–1363. <https://doi.org/10.1038/nn.4086>.
- Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. 2016;22(3):238–249. <https://doi.org/10.1038/nm.4050>.
- Murrough JW, Abdallah CG, Mathew SJ. Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(7):472–486. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.16>.
- Algamil M, Saltiel N, Pearson AJ, Ager B, Burca I, Mouzon B et al. Impact of Repetitive Mild Traumatic Brain Injury on Behavioral and Hippocampal Deficits in a Mouse Model of Chronic Stress. *J Neurotrauma*. 2019;36(17):2590–2607. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6314>.
- Huang RR, Hu W, Yin YY, Wang YC, Li WP, Li WZ. Chronic restraint stress promotes learning and memory impairment due to enhanced neuronal endoplasmic reticulum stress in the frontal cortex and hippocampus in male mice. *Int J Mol Med*. 2015;35(2):553–559. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.2026>.
- Musey PI Jr, Schultebrucks K, Chang BP. Stressing Out About the Heart: A Narrative Review of the Role of Psychological Stress in Acute Cardiovascular Events. *Acad Emerg Med*. 2020;27(1):71–79. <https://doi.org/10.1111/acem.13882>.
- Austin AW, Wissmann T, von Kanel R. Stress and hemostasis: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(8):902–912. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1357487>.
- von Kanel R. Acute mental stress and hemostasis: When physiology becomes vascular harm. *Thromb Res*. 2015;135(Suppl 1):S52–S55. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(15\)50444-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(15)50444-1).
- Orr E, Arbel T, Levy M, Sela Y, Weissberger O, Liran O, Lewis J. Virtual reality in the management of stress and anxiety disorders: A retrospective analysis of 61 people treated in the metaverse. *Heliyon*. 2023;9(7):e17870. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17870>.
- Шишкова ВН. Простые и эффективные решения в коррекции тревоги и стресса. *Медицинский совет*. 2023;17(3):161–167. <https://doi.org/10.21518/ms2023-023>.
- Shishkova VN. Simple and effective solutions in the correction of anxiety and stress. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):161–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-023>.
- Кабакова ТИ, Андреева НА, Попова ЕА. Результаты социологического опроса потребителей седативных препаратов безрецептурного отпуска. *Фундаментальные исследования*. 2011;(11-1):202–207. Режим доступа: <https://elibrary.ru/oigmlx>.
- Kabakova TI, Andreeva NA, Popova EA. The results of sociological survey of consumers of OTC sedative medicines. *Fundamental Research*. 2011;(11-1):202–207. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/oigmlx>.
- Конарева ИН. Влияние седативных препаратов растительного происхождения на эмоциональную сферу человека. *Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия»*. 2009;22(2):67–71. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-sedativnyh-preparatov-rastitelnogo-proishozhdeniya-na-emotsionalnuyu-sferu-cheloveka?ysclid=loy2zbrph2337232891>.
- Konareva IN. Influence of sedative vegetable preparations on emotional sphere of the person. *Uchenye zapiski Tavricheskogo Natsionalnogo Universiteta im. V.I. Vernadskogo. Series "Biologiya, Khimiya"*. 2009;22(2):67–71.

- (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-sedativnyh-preparatov-rastitelnogo-proishozhdeniya-na-emotsionalnuyu-sferu-cheloveka?ysclid=loy2zbrph2337232891>.
42. Mineo L, Concerto C, Patel D, Mayorga T, Paula M, Chusid E et al. Valeriana officinalis Root Extract Modulates Cortical Excitatory Circuits in Humans. *Neuropsychobiology*. 2017;75(1):46–51. <https://doi.org/10.1159/000480053>.
 43. Морохина СЛ, Аляутдин РН, Каперко ДА, Шубникова ЕВ, Снегирева ИИ, Смирнова ЮА. Нежелательные реакции при применении препаратов валерианы и корвалола: анализ спонтанных сообщений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(4):162–173. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-162-173>.
 44. Morokhina SL, Alyautdin RN, Kaperko DA, Shubnikova EV, Snegireva II, Smirnova YuA. Adverse Reactions of Drugs Containing Valeriana and Corvalol: Analysis of Spontaneous Reporting. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(4):162–173. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/valeriana-lekarstvennaya-i-perspektivy-primeneniya-v-nevrologicheskoy-i-obshevrachebnoy-praktike-literaturnyy-obzor?ysclid=loy5gh57f443838497>.
 45. Karomatov ID, Rahmatova DI. Valerian medicinal – a prospects of the using in neurological and GP (literary review). *Biologiya i Integrativnaya Meditsina*. 2016;(1):91–108. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/valeriana-lekarstvennaya-i-perspektivy-primeneniya-v-nevrologicheskoy-i-obshevrachebnoy-praktike-literaturnyy-obzor?ysclid=loy5gh57f443838497>.
 46. Karomatov ID, Rahmatova DI. Valerian medicinal – a prospects of the using in neurological and GP (literary review). *Biologiya i Integrativnaya Meditsina*. 2016;(1):91–108. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/valeriana-lekarstvennaya-i-perspektivy-primeneniya-v-nevrologicheskoy-i-obshevrachebnoy-praktike-literaturnyy-obzor?ysclid=loy5gh57f443838497>.
 47. Khatkar S, Lather A, Khatkar A. Valerianic and acetoxyvalerianic acid. In: Belwal T, Nabavi SM, Nabavi SF, Dehpour AR, Shirrooie S (eds). *Naturally Occurring Chemicals Against Alzheimer's Disease*. Elsevier Inc.; 2021. P. 117–125. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819212-2.00045-1>.
 48. Dietz BM, Mahady GB, Pauli GF, Farnsworth NR. Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT_{2A} receptor in vitro. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005;138(2):191–197. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2005.04.009>.
 49. Коробельникова ЕА, Данилов АВ. Применение препаратов лекарственных трав для лечения инсомнии. *Медицинский алфавит*. 2019;2(19):11–18. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-19\(394\)-11-18](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-19(394)-11-18).
 50. Korabelnikova EA, Danilov AB. Use of drugs of medicinal herbs for insomnia treatment. *Medical Alphabet*. 2019;2(19):11–18. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-19\(394\)-11-18](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-19(394)-11-18).
 51. Пояркова НМ, Чулкова ВВ, Сапаркльчева СЕ. Мята перечная (*Mentha piperita* L.) – важнейшее эфиромасличное растение. *Вестник биотехнологии*. 2020;(1):12. Режим доступа: <https://bio.urgau.ru/ru/1-22-2020/12-01-2020>.
 52. Poyarkova NM, Chulkova VV, Saparklycheva SE. Peppermint (*Mentha piperita* L.) – the most important zherbomaslichny plant. *Bulletin of Biotechnology*. 2020;(1):12. (In Russ.) Available at: <https://bio.urgau.ru/ru/1-22-2020/12-01-2020>.
 53. Соловьева НА, Юсупова МЗ. Применение эфиромасличной продукции в медицине на примере подсолнечника однолетнего и мяты перечной. В: Богатырев СА (ред.). *Безопасность и качество товаров: материалы XIV Международной научно-практической конференции*. Саратов, 16 июля 2020 г. Саратов: Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова; 2020. 242 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/nyukoo>.
 54. Хажжар Ф, Потанина ОВ. Обоснованность выбора состава комбинированного растительного лекарственного средства седативного действия. В: Гуленков АС, Борисенко ЕВ. *90 лет – от растения до лекарственного препарата: достижения и перспективы: сборник материалов юбилейной международной научной конференции*. Москва, 10–11 июня 2021 г. М.: ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»; 2021. 613 с. Режим доступа: <https://repository.rudn.ru/ru/records/article/record/78739/>.
 55. Девликамова ФИ, Хайбуллина ДХ, Максимов ЮН, Кадырова ЛР. Тревожные расстройства в общей клинической практике. *Медицинский совет*. 2023;17(6):95–102. <https://doi.org/10.21518/ms2023-094>.
 56. Devlikamova FI, Khaibullina DH, Maksimov YuN, Kadyrova LR. Anxiety disorders in general clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):95–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-094>.
 57. Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarov VG, Demchenko DV, Shikh EV. Effect of *Leonurus cardiaca* oil extract in patients with arterial hypertension accompanied by anxiety and sleep disorders. *Phytother Res*. 2011;25(4):540–543. <https://doi.org/10.1002/ptr.3292>.
 58. Морозова МА, Пельтихина ОВ, Морозов АМ. Применение фитотерапевтических средств в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Синергия наук*. 2018;(S24):51–59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xtakfn>.
 59. Morozova MA, Peltykhina OV, Morozov AM. Application of phytotherapeutic medicines in the treatment of diseases of the cardiovascular system. *Sinergiya Nauk*. 2018;(S24):51–59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xtakfn>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Пизова
 Написание текста – Н.В. Пизова
 Сбор и обработка материала – Н.В. Пизова, А.В. Пизов
 Обзор литературы – Н.В. Пизова, А.В. Пизов
 Перевод на английский язык – Н.В. Пизова
 Анализ материала – Н.В. Пизова, А.В. Пизов
 Редактирование – Н.В. Пизова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Пизова, А.В. Пизов

Contribution of authors:

Concept of the article – Nataliia V. Pizova
 Text development – Nataliia V. Pizova
 Collection and processing of material – Nataliia V. Pizova, Aleksandr V. Pizov
 Literature review – Nataliia V. Pizova, Aleksandr V. Pizov
 Translation into English – Nataliia V. Pizova
 Material analysis – Nataliia V. Pizova, Aleksandr V. Pizov
 Editing – Nataliia V. Pizova
 Approval of the final version of the article – Nataliia V. Pizova, Aleksandr V. Pizov

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

Синдром дисфункции крестцово-подвздошного сочленения – причина скелетно-мышечной боли в спине

Г.Н. Бельская✉, <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>, belskaya@neurology.ru

Е.В. Сахарова, <https://orcid.org/0000-0002-0420-5885>, EVSakharova@yandex.ru

Г.В. Макаров, <https://orcid.org/0000-0003-4987-5310>, makarov@neurology.ru

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

Резюме

В статье рассматривается клинический случай лечения одного из вариантов неспецифической боли в спине – дисфункции крестцово-подвздошного сочленения (КПС). В приведенном случае мы постарались продемонстрировать важность своевременного и точного определения причины дорсалгии, используя имеющиеся в настоящее время инструменты: медицинские шкалы, рентгенологическое и МРТ-исследование, диагностическую медикаментозную блокаду болевой зоны. Скрупулезный анализ жалоб, анамнеза и клинических проявлений пациентки, проведение дифференциального диагноза с рядом заболеваний, имеющих сходную клиническую картину, а также выбор тактики лечения, основанной на федеральных клинических рекомендациях по терапии больных с неспецифической болью в спине, позволил достаточно быстро определиться с диагнозом, справиться с болевым синдромом. Терапия с включением медикаментозных средств, физиотерапии, мануальной терапии, постизометрической релаксации, лечебной физкультуры, коррекции осанки позволила пациентке купировать болевой синдром и возвратиться к активному образу жизни. Для купирования болевого синдрома был назначен декскетопрофен (Дексалгин®). Оптимизация способа введения препарата – ступенчатая схема назначения декскетопрофена: парентеральное введение по 2 инъекции (50 мг) внутримышечно ежедневно в течение 2 дней, далее перевод на пероральный прием Дексалгина – 25 мг 2 раза в сут. на протяжении 3 дней под прикрытием ингибиторов протонной помпы – эзомепразол 40 мг 1 раз в сутки, использование пластыря с местным анестетиком, витаминов группы В – 12 дней, лечебно-диагностические медикаментозные блокады – способствовали значительному уменьшению интенсивности болевого синдрома и позволили предупредить его хронизацию. В результате применения комплексной, патогенетически обоснованной терапии достигнут быстрый положительный терапевтический эффект.

Ключевые слова: неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в спине, верификация диагноза, диагностическая блокада, крестцово-подвздошный сустав, патогенетическое лечение, Дексалгин

Для цитирования: Бельская ГН, Сахарова ЕВ, Макаров ГВ. Синдром дисфункции крестцово-подвздошного сочленения – причина скелетно-мышечной боли в спине. *Медицинский совет*. 2023;17(21):97–104. <https://doi.org/10.21518/ms2023-415>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sacroiliac joint syndrome is the cause of musculoskeletal back pain

Galina N. Belskaya✉, <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>, belskaya@neurology.ru

Ekaterina V. Sakharova, <https://orcid.org/0000-0002-0420-5885>, EVSakharova@yandex.ru

German V. Makarov, <https://orcid.org/0000-0003-4987-5310>, makarov@neurology.ru

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

Abstract

The article considers a clinical case of treatment of one of the variants of nonspecific back pain – sacroiliac joint syndrome. In this case, we tried to demonstrate the importance of timely and accurate determination of the cause of dorsiagia using currently available tools: medical scales, X-ray and MRI examination, diagnostic drug blockade of the pain zone. A scrupulous analysis of complaints, anamnesis and clinical manifestations of the patient, a differential diagnosis with a number of diseases with a similar clinical picture, as well as the choice of treatment tactics based on federal clinical recommendations for the treatment of patients with nonspecific back pain made it possible to quickly determine the diagnosis and cope with the pain syndrome. Therapy with the inclusion of medications, physiotherapy, manual therapy, post-isometric relaxation, physical therapy, posture correction allowed the patient to stop the pain syndrome and return to an active lifestyle. Dexketoprofen (Dexalgin®) was prescribed to relieve the pain syndrome. Optimization of the method of administration of the drug is a step-by-step scheme for prescribing dexketoprofen: parenteral administration of 2 injections (50 mg) intramuscularly daily for 2 days, then transfer to oral Dexalgin intake – 25 mg 2 times a day for 3 days under the guise of proton pump inhibitors - Esomeprazole

40 mg 1 time a day, the use of a patch with a local anesthetic, vitamins of group B – 12 days, therapeutic and diagnostic drug blockades – contributed to a significant reduction in the intensity of the pain syndrome and allowed to prevent its transformation into a chronic process. As a result of the use of complex, pathogenetically based therapy, a rapid positive therapeutic effect was achieved.

Keywords: clinical case, nonspecific (musculoskeletal) back pain, sacroiliac joint syndrome, diagnosis verification, diagnostic blockade of the sacroiliac joint, pathogenetic treatment, dexamlin

For citation: Belskaya GN, Sakharova EV, Makarov GV. Sacroiliac joint syndrome is the cause of musculoskeletal back pain. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(21):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-415>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в спине диагностируется, когда в результате обследования не выявлено серьезного заболевания, которое послужило причиной боли: травматические повреждения, инфекционные, аутоиммунные заболевания и др. Помимо этого не обнаружены признаки стеноза позвоночного канала, радикулопатии и синдрома «конского хвоста» [1, 2].

Причины неспецифической боли в спине многообразны, поэтому для проведения дифференцированного лечения необходимо выяснить источник боли. Симптомы боли в нижней части спины (БНС) могут происходить из разных анатомических источников: нервных корешков, мышц, фасциальных структур, костей, суставов, межпозвонковых дисков, органов брюшной полости, нервов [3]. Определение источника боли имеет фундаментальное значение для определения терапевтического подхода [4, 5].

Данные проведенных исследований показали, что среди причин неспецифической боли в спине лидировали поражения фасеточных суставов (18–45%), межпозвонковых дисков (25–42%) и крестцово-подвздошных сочленений (КПС) (10–30%). При этом боль, обусловленная грыжей диска, чаще встречалась в молодом возрасте, фасеточный синдром чаще диагностирован в пожилом возрасте, а боль в КПС – у женщин зрелого возраста с пониженной массой тела [1, 6, 7].

Поскольку дисфункция КПС в клинической практике стала встречаться чаще, а диагностика этой патологии не всегда является своевременной и корректной, мы посчитали необходимым более детальное рассмотрение этой проблемы.

Дисфункция крестцово-подвздошного сустава – собирательный термин, который используется для описания поражения КПС [8]. Наиболее часто дисфункция и, как результат, возникновение боли связаны с изменением подвижности в суставе (гипер- или гипоподвижностью) либо неправильным расположением сочленяющихся поверхностей.

Предрасполагающими факторами к возникновению дисфункции КПС служат асимметрия длины ног, сколиоз, операции на позвоночнике (в большей степени, спондилодез, который приводит к изменению биомеханики позвоночника и повышенной нагрузке на КПС), молодой возраст (спортсмены) либо пожилой, длительное мышечное напряжение (например, бег трусцой), травмы,

аномалии крестца [9]. Также часто встречается синдром КПС при беременности, т. к. из-за гиперлордоза, увеличения веса, растяжения связок повышается нагрузка на крестцово-подвздошный сустав [10–13].

В КПС возникают морфологические изменения; гипермобильность, артрозы. От синдрома дисфункции КПС нужно отличать воспаление сустава (сacroileит), являющееся симптомом заболеваний соединительной ткани [14]. Клинические проявления синдрома КПС разнообразны и включают в себя прежде всего боль, локализованную непосредственно над пораженным суставом. Характерным для поражения КПС является локализация боли в зоне Fortin размером 3×10 см, которая располагается непосредственно книзу от задней верхней подвздошной ости [15]. Боль может носить различные характеристики: ноющая, острая, тупая, колющая, стреляющая. Помимо боли в зоне КПС возможна иррадиация ее в паховую область и вниз по задней поверхности бедра, обычно до уровня подколенной ямки. Боль может имитировать корешковую и иметь маску радикулопатии. Она провоцируется движением при вставании из положения сидя, наклонах, длительном сидении или стоянии [16].

Для диагностики синдрома КПС, помимо характерных клинических проявлений, используются многочисленные тесты [17–24].

Типичным для синдрома КПС является усиление боли во время вставания из положения сидя, при наклонах туловища, длительном положении стоя или сидя. В заблокированном КПС нарушается подвижность подвздошной кости относительно крестца [25]. Подтвердить это возможно с помощью попеременного надавливания на крестец и подвздошную кость у лежащего на животе пациента. Характерна болезненность при пальпации КПС с воспроизведением типичного паттерна боли. При подъеме пациентом ноги в положении стоя не происходит опускание задней верхней ости на стороне заблокированного КПС [26, 27]. Симптомов выпадения не наблюдается, болевые ощущения усиливаются в трех или более провокационных тестах на сжатие или растяжение этого сустава (*табл.*) [16, 28, 29].

Инструментальная диагностика дисфункции крестцово-подвздошных сочленений

Рентгенологическое исследование не имеет большой диагностической значимости и используется с целью проведения дифференциального диагноза при

● **Таблица.** Провокационные тесты, используемые при диагностике дисфункции крестцово-подвздошных сочленений
 ● **Table.** Provocative tests for sacroiliac joint dysfunction diagnosis

Провокационные тесты	Методика воспроизведения боли в проекции крестцово-подвздошных сочленений
Дистракционный	Давление на подвздошные гребни латерально и вниз в положении пациента на спине
Компрессионный	1. Давление на крыло подвздошной кости в сторону пола в положении пациента на боку 2. Давление на область передней части подвздошных гребней медиально в положении пациента на спине
Тест Бонне	Медиальная ротация бедра при согнутом коленном суставе в положении пациента на спине
Тест упругости бедра	Усилие оказывается врачом вдоль оси согнутого в тазобедренном суставе до 90 градусов бедра пациента, лежащего на спине
Тест Ганслена	У пациента, лежащего на спине, с кушетки свешиваются ягодица и нога на одной стороне, вторая нога сгибается в коленном суставе, с приведением бедра к животу. Согнутая нога ротируется в тазобедренном суставе
Тест Патрика	У пациента, лежащего на спине, одна нога выпрямлена. Наружная лодыжка другой согнутой конечности находится выше надколенника выпрямленной ноги. Врач оказывает давление на согнутое колено и таз с противоположной стороны
Тест Йомана	Врач надавливает на крестец пациента, лежащего на животе, одновременно разгибая его ногу
Тест Джиллета («стоящий на одной ноге аист»)	Врач пальпирует обе задние верхние подвздошные ости пациента. Затем пациент поднимает одну ногу, приводя колено к груди. При этом, помимо боли в проекции КПС, не возникает смещения ости вниз по отношению к остистому отростку S2 позвонка
Тест компрессии крестца	Надавливание на крестец пациента, лежащего на животе
Тест Гейта	Энергичное сгибание ноги в тазобедренном и коленном суставе
Боль при пальпации КПС	Есть

выявлении структурных повреждений опорно-двигательного аппарата, предполагаемых инфекции, опухоли или системного заболевания [30–32].

МРТ КПС позволяет исключить сакроилеит уже на ранней стадии с чувствительностью, превышающей 90%, но не приносит пользы при диагностике невоспалительных состояний [33–35].

Золотым стандартом в выявлении патологии КПС считается КТ. К преимуществам КТ относят скорость выполнения исследования и информативность при выявлении костной патологии. Зачастую при сравнительном анализе информативности различных диагностических методов используют диагностические медикаментозные блокады. В ретроспективном исследовании с участием 112 пациентов (62 из которых имели подтвержденную блокадами боль в КПС) КТ показала 57,5%-ную чувствительность и 69%-ную специфичность [36].

Радионуклидное сканирование костей также сравнивалось с блокадами анестетиками. С. Slipman et al. установили 100%-ную специфичность, но только 13%-ную чувствительность для радионуклидного исследования [37].

Инъекции анестетика под ультразвуковым контролем являются хорошим инструментом в диагностике патологий КПС [26, 38–41].

Важно помнить, что дисфункция КПС может являться дебютом ряда серьезных системных заболеваний (инфекционных, ревматических, онкологических), поэтому при диагностике синдрома КПС необходимо тщательно проводить дифференциальную диагностику [16].

Чаще дисфункцию КПС приходится дифференцировать с рядом патологических состояний, также являющихся причиной болевого синдрома данной локализации [8, 15, 42]. К ним относятся:

- Корешковая боль.
- Синдром грушевидной мышцы.
- Анкилозирующий спондилит.
- Фасеточный синдром поясничного отдела.
- Спондилоатрофия.
- Бурсит большого вертела.
- Перелом бедренной кости.
- Синдром перегрузки тазобедренного сустава.

Лечение

Проводится медикаментозная терапия с применением НПВС, местных анестетиков, местнораздражающих средств, содержащих НПВС [30–32, 35, 43].

При хроническом болевом синдроме используются антидепрессанты [44–48]. С учетом выявленных предрасполагающих факторов проводится коррекция асимметрии ног с помощью ортопедических изделий [49], рекомендуется бандаж при гипермобильности. Также проводятся мануальная терапия, физиолечение, когнитивно-поведенческая терапия. Рекомендуется гимнастика, направленная на укрепление приводящей бедро группы мышц [50–53].

При недостаточном эффекте медикаментозной терапии возможно использование интервенционных способов лечения в виде внутрисуставной инъекции в КПС глюкокортикостероидов [54, 55]. В случае низкой ее эффективности либо возобновлении болей рекомендуется проведение повторной блокады. При этом необходимо помнить о возможных побочных эффектах глюкокортикоидной терапии, в связи с чем повторные инъекции проводятся не ранее чем через 2 нед., не более 3 раз подряд и не чаще 5 раз в год [56, 57].

Альтернативой консервативному лечению является радиочастотная нейроабляция (РЧНА) КПС. Для выбора лиц на РЧНА КПС основным критерием считается высокая эффективность диагностической плацебоконтролируемой блокады, которая уменьшает болевой синдром более чем на 50% по визуальной аналоговой шкале [58].

При неэффективности консервативной терапии и малоинвазивных методов лечения обсуждается возможность операций на КПС с использованием стабилизирующих систем [14, 59–62].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Под амбулаторным наблюдением неврологов многофильного клиничко-диагностического центра «Научного центра неврологии» находилась больная С. 58 лет.

Пациентка предъявляла жалобы на давящую боль 8 баллов по ВАШ, скованность и чувство жжения в области КПС справа, боль по задней поверхности правой ноги, возникающую при физической нагрузке и длительном пребывании в положении стоя и сидя.

Из анамнеза болезни известно, что 2 дня назад после падения (подвернулась нога) появилась боль в области КПС справа, спустя 1 день после этого – и в поясничном отделе позвоночника.

Для купирования болевого синдрома пациентка с первого дня принимала диклофенак – 100 мг по 1 таблетке при боли от 1 до 3 раз в день с кратковременным эффектом.

Анамнез жизни. Росла и развивалась согласно возрасту и полу, семья полная. Из перенесенных заболеваний в детстве отмечает детские инфекции. Образование высшее, работала архитектором, в настоящее время – пенсионер. Оперативные вмешательства, гемотрансфузии отрицает. Из травм отмечает перелом левой голени в 2021 г.

Сопутствующие заболевания: хронический бескаменный холецистит, редко рецидивирующий, ремиссия. Хронический панкреатит, билиарнозависимый, вне обострения.

Социально-бытовые условия удовлетворительные. Вредные привычки отрицает.

Сознание ясное, контактна, адекватна, ориентирована в пространстве, времени и собственной личности. Менингеальных симптомов нет. Черепно-мозговые нервы без патологии. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Сила в верхних и нижних конечностях с 2 сторон – 5 баллов. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук средней живости, коленные живые, D < S, ахилловы низкие, D = S. Брюшные рефлексы сохранены с двух сторон. В позе Ромберга устойчива, пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно. Пяточно-коленную пробу не выполняет из-за боли в области КПС справа. Чувствительность не нарушена. Функции тазовых органов не нарушены. Объем движений в поясничном отделе позвоночника в пределах возрастной нормы. Симптом Ласега отрицателен с 2 сторон. Функциональное укорочение правой нижней конечности.

Ограничен объем движений в тазобедренных суставах с 2 сторон, преимущественно ротации и сгибания, больше справа. Походка, шадящая правую ногу.

Болезненность при пальпации остистого отростка LV, паравертебрально, а также болезненность в области КПС справа и зоне Фортина – ниже задней верхней подвздошной ости. Выявлено возникновение интенсивной боли в области КПС при проведении следующих провокационных тестов: дистракционного, Бонне, Патрика, Гейта, компрессии крестца, сопротивления при отведении бедра.

В общем анализе крови, мочи, коагулограмме – без отклонений. В биохимическом анализе крови незначительно увеличен общий холестерин (5,4 ммоль/л). Электрокардиограмма: синусовый ритм 73 уд/мин.

Рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника в 2 проекциях: на спондилограммах пояснично-крестцового отдела позвоночника в 2 проекциях определяется увеличение поясничного лордоза, умеренное снижение высоты межпозвонкового диска LV-SI, неровность и уплотнение замыкательных пластинок тел позвонков, неравномерное сужение и субхондральный остеосклероз межпозвонковых пространств LV-SI.

MPT пояснично-крестцового отдела позвоночника: МР картина выраженных дегенеративно-дистрофических изменений поясничного отдела позвоночника, парамедианная протрузия межпозвонкового диска LV-SI 2 мм без сдавления корешков. Спондилоартроз L2–3, 3–4, 4–5. Остеохондроз.

MPT тазобедренных суставов: МР-признаки артроза тазобедренных суставов I степени с 2 сторон.

Диагностическая блокада правого КПС с местным анестетиком. Блокаду КПС проводили по следующей методике. Пациентка находилась в положении лежа на здоровом боку, нижние конечности согнуты в тазобедренных и коленных суставах. Место инъекции определяли латерально на 1 см от остистого отростка LV на линии, проведенной между задней нижней подвздошной остью и верхушкой остистого отростка LV позвонка. Под УЗ-навигацией иглу калибром G22 вводили несколько каудально примерно на глубину 7 см (по выраженности подкожно-жировой клетчатки и конституции больной). По игле в область сустава вводили не более 1 мл анестетика ((2-Диэтиламино)-N-(2,6-диметилфенил)ацетамид - лидокаин 2%). Получен положительный результат диагностической блокады в виде уменьшения выраженности болевого синдрома на период действия обезболивающего препарата (примерно 40 мин.).

УЗ-исследование ягодичных мышц: структурных изменений не выявлено.

Электронейромиография (ЭНМГ) нижних конечностей: без патологии.

На основании жалоб больной, анамнеза заболевания, данных клиничко-неврологического обследования, наличия 7 из 12 положительных провокационных тестов, рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника в 2 проекциях, MPT пояснично-крестцового отдела позвоночника, MPT тазобедренных суставов, УЗ-исследования ягодичных мышц, ЭНМГ нижних конечностей, положительного ответа на двукратную диагностическую блокаду правого КПС под навигацией, коэффициент отношения правдоподобия (КОП) (Likelihoodratios) КОП >10 поставлен диагноз: «Острая правосторонняя люмбаго, дисфункция КПС справа. Дегенеративно-дистрофические изменения поясничного отдела позвоночника, парамедианная протрузия межпозвонкового диска LV–SI 2 мм без сдавления корешков. Спондилоартроз L2–3, 3–4, 4–5. Остеохондроз».

Сопутствующие заболевания: артроз тазобедренных суставов I степени с 2 сторон, хронический бескаменный холецистит, редко рецидивирующий, ремиссия, хронический панкреатит, билиарнозависимый, вне обострения.

Медикаментозная терапия включала нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) декскетопрофен

(Дексалгин®, Berlin-Chemie/MenariniPharma, GmbH, Германия) 2 мл 50 мг. Для внутримышечного введения использовался одноразовый шприц емкостью 2 мл с прилагаемой иглой. Была применена ступенчатая схема назначения декскетопрофена: парентеральное введение по 1 инъекции (50 мг) 2 раза в день внутримышечно ежедневно в течение 2 дней, далее пациентка переведена на пероральный прием Дексалгина – 25 мг 2 раза в сут. на протяжении 3 дней под прикрытием ингибиторов протонной помпы Эзомепразол 40 мг 1 раз в сут.

Использовался пластырь с местным анестетиком, 2 лечебно-диагностические медикаментозные блокады КПС с анестетиком. Кроме того, лечение данной больной включало витамины группы В в комбинации 12 дней.

Проведена коррекция осанки путем ношения ортопедических стелек.

Уменьшение болевого синдрома больная стала отмечать с 3-го дня приема дексалгина. С 5-го дня добавлено физиотерапевтическое лечение: магнитотерапия, лазеротерапия, мануальная терапия, постизометрическая релаксация, лечебная физкультура.

В результате проведенного лечения у больной выраженность болевого синдрома по ВАШ уменьшилась до 3 баллов, возрос объем движений в КПС справа, улучшилось качество жизни. После завершения курса лечения дексалгином, витаминами группы В больная в течение 2 мес. принимала хондропротекторы. Болевой синдром купирован полностью.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди причин возникновения заболевания, широко обсуждаемых в литературе, в нашем случае также имело место наличие следующих факторов: анатомических – астеническое телосложение, разница длины ног; возрастных – старше 50 лет; гендерных – женский пол.

Поскольку имеющаяся клиническая симптоматика: наличие боли в области КПС, несколько положительных провокационных тестов, и характер морфологических изменений не являются специфичными для патологии КПС, для уточнения диагноза дважды у больной была выполнена лечебно-диагностическая блокада с анестетиком в зону КПС по общепринятой методике, а также определен коэффициент отношения правдоподобия. В дополнение был проведен дифференциальный диагноз с заболеваниями со схожими клиническими характеристиками, могущими являться причинами неспецифической боли в спине. Такой комплексный диагностический подход убедил нас в правильности поставленного диагноза дисфункции КПС, являющегося причиной болей.

Установление причины страдания и соответствующего диагноза являлось только первой частью нашей работы. Другой важной составляющей было назначение корректной терапии. В основе комплексного лечения должно быть использование адекватного обезболивания. С учетом быстроты, максимальной силы воздействия как на периферические, так и на центральные механизмы болеобразования, выраженного противовоспалительного

действия, хорошей переносимости была выбрана ступенчатая схема применения декскетопрофена (Дексалгин) – неселективного ингибитора ЦОГ с доказанной эффективностью при различного рода болевых синдромах и безопасностью применения. Схема лечения с включением эффективного НПВС декскетопрофена, физиотерапевтического лечения, мануальной терапии, постизометрической релаксации, лечебной физкультуры, коррекции осанки позволила достигнуть положительного эффекта лечения, избежать хронизации болевого синдрома. Для оценки эффективности проведенного лечения планируется динамическое наблюдение за больной в течение 1 года.

Наличие анатомо-функциональных связей между тазобедренными суставами, поясничным отделом позвоночника и КПС обуславливает сходство клинических проявлений патологии КПС с поражением фасеточных суставов и радикулярных дисфункций на уровне позвоночно-двигательных сегментов LV–SI, усложняя и без того непростую диагностическую задачу. Использование разных подходов установления истинной причины страдания выражается и в разной оценке частоты поражения той или иной структуры, являющейся источником боли. В нашем случае применен весь спектр необходимых приемов и исследований, что в совокупности с имеющейся клинической картиной позволило вычленить краеугольное звено в патологической картине. Особенностью случая является относительно быстрое купирование болевого синдрома, что предположительно связано с преобладанием преимущественно функциональных изменений заинтересованных структур и раннее назначение комплексного лечения с акцентом на адекватный противовоспалительный и анальгетический эффект декскетопрофена.

Дексалгин (декскетопрофен) – неселективный ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2, оригинальный препарат с выраженным обезболивающим эффектом. Декскетопрофен является правовращающим S-энантиомером кетопрофена (кетопрофен-рацемическая смесь двух изомеров) [63–65]. Это обуславливает достижение анальгетического эффекта использованием меньших доз препарата, в сравнении с его рацемическим предшественником. За счет исключения «бесполезного» изомера снижается риск проявления побочных эффектов. Для дексалгина характерны быстрое начало действия (эффект развивается в среднем через 30 мин. после приема таблетированной формы препарата), выраженный обезболивающий эффект [66, 67], хорошая переносимость [68, 69], двойной механизм действия (периферический [70] и центральный¹ [71, 72]).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисфункциональные нарушения КПС являются ведущими проявлениями сложноорганизованного механизма патофизиологии в патогенезе патологических проявлений неспецифической боли в спине. Выбор оправданной

¹ Черепанов ВГ. Синдром структурно-функциональной триады при дегенеративно-дистрофических заболеваниях поясничного отдела позвоночника: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2019. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/sindrom-strukturno-funktsionalnoi-triady-pri-degenerativno-distroficheskikh-zabolevaniyakh>.

стратегии применения консервативной терапии в зависимости от степени преобладания функциональных или органических изменений в проявлении дисфункции КПС, сопутствующей патологии, возраста и коморбидности, способствует достижению оптимальных результатов лечения.

Клинический случай, представленный в рассмотрении, демонстрирует пример успешного патогенетического обоснованного подхода к ведению пациентки с дисфункцией КПС. Комплексная диагностика, включающая использование провоцирующих боль приемов, дополнительных аппаратных методов исследования (рентгенологических, нейровизуализационных), а также диагностических медикаментозных блокад, позволила своевременно и точно

распознать имеющуюся патологию. Лечение, назначенное пациентке, включало ступенчатую схему назначения декскетопрофена (дексалгина) в течение 5 дней в сочетании с местнообезболивающими средствами, медикаментозными блокадами КПС, витаминами группы В, физиотерапевтическими процедурами, мануальной терапией, постизометрической релаксацией, усиливающие и взаимодополняющие терапевтический эффект. Это привело к достаточно быстрому купированию болевого синдрома, профилированию хронизации боли.



Поступила / Received 22.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2023

Принята в печать / Accepted 13.10.2023

Список литературы / References

1. Варавин НА, Вёрткин АЛ. Боль в спине в терапевтической практике. *Лечащий врач*. 2022;25(7-8):52–56. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.8.008>. Varavin NA, Vertkin AL. Back pain in therapeutic practice. *Lechaschi Vrach*. 2022;25(7-8):52–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.8.008>.
2. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Давыдов ОС, Головачева ВА и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>. Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Davydov OS, Golovacheva VA et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
3. Амелин АВ, Бальян ВА, Давыдов ОС, Зырянов СК, Киселев ДВ, Курушина ОВ и др. Российское мультицентровое исследование эффективности и переносимости фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина при острой неспецифической боли и радикулопатии шейного и поясничного отделов позвоночника. *Российский журнал боли*. 2022;20(1):33–41. <https://doi.org/10.17116/pain2022001133>. Amelin AV, Balyazin VA, Davydov OS, Zyryanov SK, Kiselev DV, Kurushina OV et al. Russian multicenter study of fixed combination of diclofenac and orphenadrine its efficacy and tolerance of in acute non-specific pain and radiculopathy relief. *Russian Journal of Pain*. 2022;20(1):33–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/pain2022001133>.
4. Allegri M, Montella S, Salici F, Valente A, Marchesini M, Compagnone C et al. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and. *F1000Res*. 2016; 5(F1000 Faculty Rev):1530. <https://doi.org/10.12688/f1000research.8105.2>.
5. Вышлова ИА, Карпов СМ, Раевская ИИ, Реверчук ИВ. Реабилитация пациентов с хронической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(6):14–19. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206114>. Vyshlova IA, Karpov SM, Raevskaya II, Reverchuk IV. Rehabilitation of patients with chronic low back pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(6):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206114>.
6. Исайкин АИ, Кузнецов ИВ, Кавелина АВ, Иванова МА. Фасеточный синдром: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):53–61. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/fasetochnyy-sindrom-prichiny-vozniknoveniya-klinika-diagnostika-i-lechenie>. Isaykin AI, Kuznetsov IV, Kavelina AV, Ivanova MA. Facet syndrome: causes, clinical features, diagnosis and treatment. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):53–61. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/fasetochnyy-sindrom-prichiny-vozniknoveniya-klinika-diagnostika-i-lechenie>.
7. Hooten WM, Cohen SP. Evaluation and Treatment of Low Back Pain: A Clinically Focused Review for Primary Care Specialists. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(12):1699–1718. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.10.009>.
8. Исайкин АИ, Иванова МА, Кавелина АВ, Черненко ОА, Яхно НН. Синдром крестцово-подвздошного сочленения. *ПМЖ*. 2016;24:1583–1588. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sindrom_krestcovo-podvzdoshnogo_sochleneniya/. Isaykin AI, Ivanova MA, Kavelina AV, Chernenko OA, Yakhno NN. Sacroiliac joint dysfunction. *RMJ*. 2016;24:1583–1588. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sindrom_krestcovo-podvzdoshnogo_sochleneniya/.
9. King W, Ahmed SU, Baisden J, Patel N, Kennedy DJ, Duszynski B, MacVicar J. Diagnosis and treatment of posterior sacroiliac complex pain: A systematic review with comprehensive analysis of the published data. *Pain Medicine*. 2015;16(2):257–265. <https://doi.org/10.1111/pme.12630>.
10. Fortin JD, Aprill CN, Ponthieux B, Pier J. Sacroiliac joint: pain referral maps upon applying a new injection/arthrography technique: part II: clinical evaluation. *Spine*. 1994;19(13):1483–1489. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7939979/>.
11. Vleeming A, Pool-Goudzwaard AL, Hammudoghlu D, Stoeckart R, Snijders CJ, Mens JM. The function of the long dorsal sacroiliac ligament: its implication for understanding low back pain. *Spine*. 1996;21(5):556–562. <https://doi.org/10.1097/00007632-199603010-00005>.
12. Vleeming A, de Vries HJ, Mens JM, van Wingerden JP. Possible role of the long dorsal sacroiliac ligament in women with peripartum pelvic pain. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(5):430–436. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.2002.810510.x>.
13. Ronchetti I, Vleeming A, van Wingerden JP. Physical characteristics of women with severe pelvic girdle pain after pregnancy: a descriptive cohort study. *Spine*. 2008;33(5):145–151. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318165f703>.
14. Исайкин АИ, Иванова МА, Кавелина АВ, Шевцова ГЕ. Дисфункция крестцово-подвздошного сочленения. *Эффективная фармакотерапия*. 2017; (21):13–16. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/f5e/dolgits.pdf>. Isaykin AI, Ivanova MA, Kavelina AV, Shevtsova GE. Dysfunction of the Sacroiliac Joint. *Effective Pharmacotherapy*. 2017;(21):13–16. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/f5e/dolgits.pdf>.
15. Ахметов БХ, Максимов ЮН. Роль патологии крестцово-подвздошного сустава в развитии болей в нижней части спины. *Практическая медицина*. 2013;1(1):27–30. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-patologii-kresttsovo-podvzdoshnogo-sustava-v-razviti-bolei-v-nizhney-chasti-spiny>. Akhmetov BH, Maximov YN. Role of pathology the sacroiliac joint in the development of pain in the lower back. *Practical Medicine*. 2013;(1):27–30. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-patologii-kresttsovo-podvzdoshnogo-sustava-v-razviti-bolei-v-nizhney-chasti-spiny>.
16. Яриков АВ, Морев АВ, Шпагин МВ, Фраерман АП. Синдром крестцово-подвздошного сочленения: этиология, клиническая картина, диагностика и лечение. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(2):60–68. <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.2.7>. Yarikov AV, Morev AV, Shpagin MV, Fryerman AP. Sacroiliac joint syndrome: aetiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2019;13(2):60–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.2.7>.
17. Dreyfuss P, Michaelsen M, Pauza K, McLarty J, Bogduk N. The value of medical history and physical examination in diagnosing sacroiliac joint pain. *Spine*. 1996;21(22):2594–2602. <https://doi.org/10.1097/00007632-199611150-00009>.
18. Slipman CW, Sterenfeld EB, Chou LH, Herzog R, Vresilovic E. The predictive value of provocative sacroiliac joint stress maneuvers in the diagnosis of sacroiliac joint syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79(3):288–292. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(98\)90008-9](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(98)90008-9).
19. Laslett M, Aprill C, McDonald B, Young S. Diagnosis of sacroiliac joint pain: validity of individual provocation tests and composites of tests. *Man Ther*. 2005;10(3):207–218. <https://doi.org/10.1016/j.math.2005.01.003>.
20. Van der Wurff P, Buijs EJ, Groen GJ. A multitest regimen of pain provocation tests as an aid to reduce unnecessary minimally invasive sacroiliac joint procedures. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87(1):10–14. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2005.09.023>.
21. Broadhurst NA, Bond MJ. Pain provocation tests for the assessment of sacroiliac joint dysfunction. *J Spinal Disord*. 1998;11(4):341–345. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9726305/>.
22. Szadek KM, van der Wurff P, van Tulder MW, Zuurmond WW, Perez RS. Diagnostic validity of criteria for sacroiliac joint pain: a systematic review. *J Pain*. 2009;10(4):354–368. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.09.014>.
23. Kokmeyer DJ, van der Wurff P, Aufdemkampe G, Fickenscher T. The reliability of multitest regimens with sacroiliac pain provocation tests. *J Manipulative Physio Ther*. 2002;25(1):42–48. <https://doi.org/10.1067/j.mmt.2002.120418>.

24. Prather H, Hunt D. Conservative management of low back pain, part I. Sacroiliac joint pain. *Dis Mon.* 2004;50(12):670–683. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2004.12.004>.
25. Vleeming A, Schuenke MD, Masi AT, Carreiro JE, Danneels L, Willard FH. The sacroiliac joint: an overview of its anatomy, function and potential clinical implications. *J Anat.* 2012;221(6):537–567. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2012.01564.x>.
26. Young S, Aprill C, Laslett M. Correlation of clinical examination characteristics with three sources of chronic low back pain. *Spine J.* 2003;3(6):460–465. [https://doi.org/10.1016/s1529-9430\(03\)00151-7](https://doi.org/10.1016/s1529-9430(03)00151-7).
27. Poley RE, Borchers JR. Sacroiliac joint dysfunction: evaluation and treatment. *Phys Sportsmed.* 2008;36(1):42–49. <https://doi.org/10.3810/psm.2008.12.10>.
28. Шавловская ОА, Гордеева ИЕ, Ансаров ХШ, Прокофьева ЮС. Хронический болевой синдром при заболеваниях периферических тканей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(3):109–118. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120031109>.
Shavlovskaya OA, Gordeeva IE, Ansarov KSh, Prokofyeva YuS, Chronic pain syndrome in diseases of periarthritic tissues. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(3):109–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120031109>.
29. Buchanan P, Vodapally S, Lee DW, Hagedorn JM, Bovinet C, Strand N et al. Successful diagnosis of sacroiliac joint dysfunction. *J Pain Res.* 2021;14(3):3135–3143. <https://doi.org/10.2147/JPR.S327351>.
30. Chou R, Huffman LH. Medications for Acute and Chronic Low Back Pain: A Review of the Evidence for an American Pain Society/American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2007;147(7):505–514. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00008>.
31. van Tulder M, Becker A, Bekkering T, Breen A, del Real MT, Hutchinson A et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2006;15(Suppl. 2):169–191. <https://doi.org/10.1007/s00586-006-1071-2>.
32. Puhakka KB, Jurik AG, Schiøtz-Christensen B, Hansen GV, Egund N, Christiansen JV, Stengaard-Pedersen K. MRI abnormalities of sacroiliac joints in early spondylarthropathy: a 1-year follow-up study. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(5):332–338. <https://doi.org/10.1080/03009740410005881>.
33. Кукушкин МЛ. Диагностика и лечение неспецифической боли в спине. *Медицинский совет.* 2016;(8):58–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-8-58-63>.
Kukushkin ML. Diagnosis and treatment of nonspecific back pain. *Meditinskiiy Sovet.* 2016;(8):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-8-58-63>.
34. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. *Боль в спине.* М: ГЭОТАР-Медиа. 2013;368. Режим доступа: <https://www.gosmedlib.ru/book/ISBN9785970424742.html>.
35. Elgafy H, Semaan H, Ebraheim N, Coombs R. Computed tomography findings in patients with sacroiliac pain. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;382:112–118. <https://doi.org/10.1097/00003086-200101000-00017>.
36. Slipman CW, Sterenfeld EB, Chou LH, Herzog R, Vresilovic E. The value of radionuclide imaging in the diagnosis of sacroiliac joint syndrome. *Spine.* 1996;21(19):2251–2254. <https://doi.org/10.1097/00007632-199610010-00013>.
37. Исайкин АИ, Кавелина АВ, Шор ЮМ, Мербаум ПА, Шадыева ТИ. Дисфункция крестцово-подвздошного сочленения: клиническая картина, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2):62–68. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-62-68>.
Isaikin AI, Kavelina AV, Shor YuM, Merbaum PA, Shadyzheva TI. Sacroiliac joint dysfunction: clinical presentations, diagnosis, treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(2):62–68 (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-62-68>.
38. Парфенов ВА, Исайкин АИ. *Боль в нижней части спины: мифы и реальность.* М.: ИМА-ПРЕСС; 2016. 104 с. Режим доступа: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/842/733>.
39. Kennedy DJ, Engel A, Kreiner DS, Nampiaparampil D, Duszynski B, MacVicar J. Fluoroscopically guided diagnostic and therapeutic intra-articular sacroiliac joint injections. *Pain Med.* 2015;16(8):1500–1518. <https://doi.org/10.1111/pme.12833>.
40. Polly D, Cher D, Whang PG, Frank C, Sembrano J, INSITE Study Group. Does level of response to SI joint block predict response to SI joint fusion? *Int J Spine Surg.* 2016;10(4). <https://doi.org/10.14444/3004>.
41. Исайкин АИ, Кузнецов ИВ, Кавелина АВ, Иванова МА. Неспецифическая люмбагия: причины, клиника, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;7(4):101–109. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-101-109>.
Isaikin AI, Kuznetsov IV, Kavelina AV, Ivanova MA. Nonspecific low back pain: Causes, clinical picture, diagnosis, and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(4):101–109. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-101-109>.
42. Алексеев АВ, Аринаева ЕЕ, Арсеньев АО, Баринов АН, Бранд ПЯ, Власов ВВ и др. *Неспецифическая боль в нижней части спины.* М: КомплексСервис; 2008.
43. Игнатова АВ. Опыт применения препарата Хондрогард в составе лечебно-медикаментозных блокад в лечении фасеточного синдрома и дисфункции крестцово-подвздошного сочленения в амбулаторных условиях. *РМЖ.* 2013;(21):524–526. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Opyt_primeneniya_preparata_Hondrogard_v_sostave_lechebno-medikamentoznyh_blokad_v_lechenii_fasetochnogo_sindroma_i_disfunkcii_krestcovo-podvzdoshnogo_sochleneniya_v_ambulatornyh_usloviyah/.
Ignatova AV. Experience of using the drug Chondrogard as part of therapeutic drug blockades in the treatment of facet syndrome and dysfunction of the sacroiliac joint in an outpatient setting. *RMJ.* 2013;(21):524–526. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Opyt_primeneniya_preparata_Hondrogard_v_sostave_lechebno-medikamentoznyh_blokad_v_lechenii_fasetochnogo_sindroma_i_disfunkcii_krestcovo-podvzdoshnogo_sochleneniya_v_ambulatornyh_usloviyah/.
44. Airaksinen O, Brox JJ, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klaber-Moffett J, Kovacs F et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J.* 2006;15 (Suppl. 2):192–300. <https://doi.org/10.1007/s00586-006-1072-1>.
45. Chou R. Low back pain (chronic). *BMJ Clin Evid.* 2010;(2010):1116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217809/>.
46. Kassis A. Antidepressants to treat nonspecific low back pain. *Am Fam Physician.* 2008;78(1):51–52. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2008/0701/p51.html>.
47. Продан АИ, Сиренко АА, Колесниченко ВА. Денервация суставов позвоночника: pro et contra. *Хирургия позвоночника.* 2005;(3):78–86. <https://doi.org/10.14531/ss2005.3.78-86>.
Prodan AI, Sirenko AA, Kolesnichenko VA. Spinal facet joint denervation: pro et contra. *Hirurgia Pozvonochnika.* 2005;(3):78–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.14531/ss2005.3.78-86>.
48. Исайкин АИ, Давыдов ОС, Кавелина АВ, Иванова МА. Проблема спондилоартроза. Взгляд невролога. *Эффективная фармакотерапия.* 2017(38):28–41. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/problema_spondiloartroza_vzglyad_nevrologa.html.
Isaykin AI, Davydov OS, Kavelina AV, Ivanova MA. Problem of Spondylosis. The Neurologist's Point of View. *Effective Pharmacotherapy.* 2017(38):28–41. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/problema_spondiloartroza_vzglyad_nevrologa.html.
49. Кавелина АВ, Исайкин АИ, Иванова МА. Лечение неспецифической люмбагии, обусловленной дисфункцией крестцово-подвздошного сочленения, методами интервенционной медицины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(2):33–37. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-33-37>.
Kavelina AV, Isaikin AI, Ivanova MA. Interventional medicine techniques in the treatment of nonspecific low back pain caused by sacroiliac joint dysfunction. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(2):33–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-33-37>.
50. van Tulder M, Becker A, Bekkering T, Breen A, del Real MT, Hutchinson A et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2006;15(Suppl 2):169–191. <https://doi.org/10.1007/s00586-006-1071-2>.
51. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT Jr, Shekelle P et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med.* 2007;147(7):478–491. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006>.
52. Stockendahl MJ, Kjaer P, Hartvigsen J, Kongsted A, Aaboe J, Andersen M et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J.* 2018;27(1):60–75. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5099-2>.
53. Steffens D, Maher CG, Pereira LS, Stevens VC, Oliveira FC, Chapple M et al. Prevention of Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):199–208. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7431>.
54. Itz CJ, Willems PC, Zeilstra DJ, Huygen FJ et al. Dutch multidisciplinary guideline for invasive treatment of pain syndromes of the lumbosacral spine. *Pain Pract.* 2016;16(1):90–110. <https://doi.org/10.1111/papr.12318>.
55. Самарцев ИН, Живолупов СА, Трофимов ЕА, Шостак МС, Бальберт АА, Паршин МС. Междисциплинарный консенсус по локальному применению глюкокортикостероидов в реальной клинической практике. *Нервные болезни.* 2021(4):74–84. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12381>.
Samartsev IN, Zhivolupov SA, Trofimov EA, Shostak MS, Balbert AA, Parshin MS. Interdisciplinary Consensus on the Local Use of Glucocorticoids in Actual Clinical Practice. *Nervous Diseases.* 2021(4):74–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12381>.
56. Рой ИВ, Фищенко ЯВ, Кудрин АП. Радиочастотная нейроабляция крестцово-подвздошного сустава как метод лечения болевого синдрома. *Травма.* 2017;(18):95–99. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.2.18.2017.102565>.
Roy IV, Fishchenko YaV, Kudrin AP. Radiofrequency neuroablation of the sacroiliac joint as a method of treating pain syndrome. *Trauma.* 2017;(18):95–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/1608-1706.2.18.2017.102565>.

57. Фищенко ЯВ, Кудрин АП, Кравчук ЛД. Радиочастотная нейроабляция в лечении болевого синдрома крестцово-подвздошного сустава. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2018;8(2):80–84. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/radiochastotnaya-neyroablyatsiya-v-lechenii-bolevogo-sindroma-kresttsovo-podvzdoshnogo-sustava>. Fishchenko Y, Kudrin A, Kravchuk L. Radiofrequency neuroablation in the treatment of pain syndrome of the sacroiliac joint. *Pain, joints, spine*. 2018;8(2):80–84. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/radiochastotnaya-neyroablyatsiya-v-lechenii-bolevogo-sindroma-kresttsovo-podvzdoshnogo-sustava>.
58. Евзиков ГЮ, Егоров ОЕ, Розен АИ. Радиочастотная денервация в лечении болевого синдрома при патологии крестцово-подвздошного сочленения. *Нейрохирургия*. 2015;(2):80–85. Режим доступа: <https://www.therj.com/jour/article/view/169#>. Evzikov GYu, Egorov OE, Rozen AI. Radiofrequency denervation in the treatment of pain syndrome because of sacroiliac joint pathology. *Russian Journal of Neurosurgery*. 2015;(2):80–85. (In Russ.) Available at: <https://www.therj.com/jour/article/view/169#>.
59. Rashbaum RF, Ohnmeiss DD, Lindley EM, Kitchel SH, Patel VV. Sacroiliac joint pain and its treatment. *Clin Spine Surg*. 2016;29(2):42–48. <https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000359>.
60. Polly DW, Swofford J, Whang PG, Frank CJ, Glaser JA, Limoni RP et al. Two-year outcomes from a randomized controlled trial of minimally invasive sacroiliac joint fusion vs. non-surgical management for sacroiliac joint dysfunction. *Int J Spine Surg*. 2016;10:28. <https://doi.org/10.14444/3028>.
61. Zaidi H, Montouire A, Dickman C. Surgical and clinical efficacy of sacroiliac joint fusion: a systematic review of the literature. *J Neurosurg Spine*. 2015;23(1):59–66. <https://doi.org/10.3171/2014.10.SPINE14516>.
62. Lingutla KK, Pollock R, Ahuja S. Sacroiliac joint fusion for low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J*. 2016;25(6):1924–1931. <https://doi.org/10.1007/s00586-016-4490-8>.
63. Carabaza A, Suesa N, Tost D, Pascual J, Gomez M, Gutierrez M et al. Stereoselective metabolic pathways of ketoprofen in the rat: incorporation into triacylglycerols and enantiomeric inversion. *Chirality*. 1996;8(2):163–172. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-636X\(1996\)8:2<163::AID-CHIR163>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-636X(1996)8:2<163::AID-CHIR163>3.0.CO;2-K).
64. Hayball PJ, Nation RL, Bochner F. Enantioselective pharmacodynamics of the non-steroidal antiinflammatory drug ketoprofen: In vitro inhibition of human platelet cyclooxygenase activity. *Chirality*. 1992;4(8):484–487. <https://doi.org/10.1002/chir.530040805>.
65. Suesa N, Fernández MF, Gutiérrez M, Rufat MJ, Rotllán E, Calvo L et al. Stereoselective cyclooxygenase inhibition in cellular models by the enantiomers of ketoprofen. *Chirality*. 1993;5(8):589–595. <https://doi.org/10.1002/chir.530050805>.
66. Пилипович АА. Декскетопрофен: возможности применения в неврологии. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):71–75. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/deksketoprofen-vozmozhnosti-primeneniya-v-nevrologii>. Pilipovich AA. Dexketoprofen: therapeutic potential in neurology. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):71–75. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/deksketoprofen-vozmozhnosti-primeneniya-v-nevrologii>.
67. Metscher B, Kübler U, Jahnel-Kracht H. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig*. 2000;118(4):147–151. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11217678/>.
68. Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: a multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin Drug Investig*. 2006;26(9):517–528. <https://doi.org/10.2165/00044011-200626090-00005>.
69. Laporte J-R, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety*. 2004;27(6):411–420. <https://doi.org/10.2165/00002018-200427060-00005>.
70. López-Muñoz FJ, Ventura R, Díaz I, Fernández-Guasti A, Tost D, Cabré F, Mauleón D. Antinociceptive effects of S(+)-ketoprofen and other analgesic drugs in a rat model of pain induced by uric acid. *J Clin Pharmacol*. 1998;38:115–215. <https://doi.org/10.1002/jcph.1998.38.s1.11>.
71. Carabaza A, Cabré F, García AM, Rotllán E, García ML, Mauleón D. Stereoselective inhibition of rat brain cyclooxygenase by dexketoprofen. *Chirality*. 1997;9(3):281–285. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-636X\(1997\)9:3<281::AID-CHIR281>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-636X(1997)9:3<281::AID-CHIR281>3.0.CO;2-J).
72. Mazario J, Roza C, Herrero JF. The NSAID dexketoprofen trometamol is as potent as μ -opioids in the depression of wind-up and spinal cord nociceptive reflexes in normal rats. *Brain Research*. 1999;816(2):512–517. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)01203-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)01203-7).

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Н. Бельская, Е.В. Сахарова, Г.В. Макаров
 Концепция и дизайн исследования – Г.Н. Бельская, Г.В. Макаров
 Написание текста – Г.Н. Бельская, Е.В. Сахарова, Г.В. Макаров
 Сбор и обработка материала – Г.Н. Бельская, Е.В. Сахарова, Г.В. Макаров
 Обзор литературы – Г.Н. Бельская, Е.В. Сахарова
 Перевод на английский язык – Г.Н. Бельская
 Анализ материала – Г.Н. Бельская
 Редактирование – Г.Н. Бельская
 Утверждение окончательного варианта статьи – Г.Н. Бельская

Contribution of authors:

Concept of the article – Galina N. Belskaya, Ekaterina V. Sakharova, German V. Makarov
 Study concept and design – Galina N. Belskaya, German V. Makarov
 Text development – Galina N. Belskaya, Ekaterina V. Sakharova, German V. Makarov
 Collection and processing of material – Galina N. Belskaya, Ekaterina V. Sakharova, German V. Makarov
 Literature review – Galina N. Belskaya, Ekaterina V. Sakharova
 Translation into English – Galina N. Belskaya
 Material analysis – Galina N. Belskaya
 Editing – Galina N. Belskaya
 Approval of the final version of the article – Galina N. Belskaya

Информация об авторах:

Бельская Галина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующий Многопрофильным клинико-диагностическим центром, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; belskaya@neurology.ru
Сахарова Екатерина Валерьевна, к.м.н., врач-невролог, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; EVSakharova@yandex.ru
Макаров Герман Васильевич, к.м.н., заведующий неврологическим отделением, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; makarov@neurology.ru

Information about the authors:

Galina N. Belskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Multidisciplinary Clinical and Diagnostic Center, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; belskaya@neurology.ru
Ekaterina V. Sakharova, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; EVSakharova@yandex.ru
German V. Makarov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Neurological Department, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; makarov@neurology.ru

Персонализированный подход к выбору анальгетика для лечения скелетно-мышечной боли

А.Е. Каратеев, <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>, aekarat@yandex.ru

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

Резюме

Хроническая скелетно-мышечная боль (СМБ), связанная с заболеваниями скелетно-мышечной системы, – одна из глобальных причин страданий, утраты трудоспособности, снижения качества жизни и ее продолжительности сотен миллионов жителей Земли. Поэтому эффективный контроль боли относится к числу первоочередных и наиболее важных задач лечения скелетно-мышечных заболеваний. С этой целью используется комплекс медикаментозных препаратов и нефармакологических подходов (кинезиотерапия, психологические методы, образовательные программы и др.). Принципиальную роль среди анальгетиков играют эффективные, доступные и удобные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они относятся к препаратам «первой линии» для контроля СМБ. Однако при их назначении обязательно следует учитывать наличие коморбидной патологии как факторов риска лекарственных осложнений. При этом наиболее безопасным НПВП с точки зрения кардиоваскулярного риска является напроксен. Эффективность этого препарата доказана как при кратковременном лечении острой, так и при длительной терапии хронической боли. Напроксен превосходит по эффективности парацетамол и не уступает слабым опиоидам и другим НПВП, таким как ибупрофен и кеторолак. Данные клинических, наблюдательных и когортных исследований, а также их метаанализ подтверждают минимальный риск кардиоваскулярных осложнений при лечении напроксеном. Актуальной проблемой лечения СМБ является сочетание этой патологии с нарушениями сна, что определяет значительное ухудшение самочувствия и качества жизни пациентов. Применение комбинированного безрецептурного препарата напроксен и дифенгидрамина для кратковременной терапии инсомнии представляет новые возможности фармакотерапии в данной клинической ситуации.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль, остеоартрит, боль в спине, НПВП, коморбидность, нарушения сна, напроксен, дифенгидрамин

Для цитирования: Каратеев АЕ. Персонализированный подход к выбору анальгетика для лечения скелетно-мышечной боли. *Медицинский совет*. 2023;17(21):106–114. <https://doi.org/10.21518/ms2023-412>.

Конфликт интересов: статья опубликована при поддержке компании «Отисифарм». Это никак не повлияло на мнение автора.

Personalized approach to choosing an analgesic for the treatment of musculoskeletal pain

Andrey E. Karateev, <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>, aekarat@yandex.ru

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

Abstract

Chronic musculoskeletal pain (CMSP) associated with diseases of the musculoskeletal system is one of the global causes of suffering, disability, and a decrease in the quality of life and its duration for hundreds of millions of people on Earth. Therefore, effective pain control is among the first and most important tasks of the treatment of musculoskeletal diseases. For this purpose, a complex of medications and non-pharmacological approaches (kinesiotherapy, psychological methods, educational programs, etc.) is used. Effective, affordable and convenient nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) play a fundamental role among analgesics. They belong to the “first line” drugs for the control of SMB. However, when prescribing them, it is necessary to take into account the presence of comorbid pathology as risk factors for drug complications. At the same time, naproxen is the safest NSAID in terms of cardiovascular risk. The effectiveness of this drug has been proven both in the short-term treatment of acute and long-term therapy of chronic pain. Naproxen is more effective than paracetamol and is not inferior to weak opioids and other NSAIDs, such as ibuprofen and ketorolac. The data of clinical, observational and cohort studies, as well as their meta-analysis, confirm that the risk of cardiovascular complications in the treatment with naproxen is minimal. An urgent problem in the treatment of CMSP is the combination of this pathology with sleep disorders, which determines a significant deterioration in the well-being and quality of life of patients. The use of the combined over-the-counter drug naproxen and diphenhydramine for short-term therapy of insomnia presents new possibilities of pharmacotherapy in this clinical situation.

Keywords: musculoskeletal pain, osteoarthritis, back pain, NSAIDs, comorbidity, sleep disorders, naproxen, diphenhydramine

For citation: Karateev AE. Personalized approach to choosing an analgesic for the treatment of musculoskeletal pain. *Meditskiy Sovet*. 2023;17(21):106–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-412>.

Conflict of interest: the article was prepared with support from Otcpharm. That didn't really affect the author's opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Острая и хроническая боль, связанная с патологией скелетно-мышечной системы (скелетно-мышечная боль, СМБ), – источник серьезных страданий, социальной дезадаптации, снижения качества жизни, причина утраты социальной и трудовой активности сотен миллионов жителей Земли [1–3]. Международный проект изучения глобального бремени болезней (исследование Всемирной организации здравоохранения GBD-2019) показал, что заболевания опорно-двигательного аппарата, проявляющиеся СМБ, прежде всего остеоартрит (ОА) и хроническая неспецифическая боль в спине (НБС), являются лидирующей причиной потери трудоспособности и инвалидизации в современной популяции [4]. Кроме этого, хроническая СМБ оказывает крайне негативное влияние на здоровье, представляя серьезную угрозу жизни пациента. Связанные с болью ограничение движений, постоянная активация симпатoadреналовой системы, гиперкортицизм, саркопения, нарушения сна, депрессия и тревожность значительно повышают риск развития и прогрессирования коморбидных заболеваний, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) [1–3].

Так, активация симпатoadреналовой системы и компенсаторное снижение активности парасимпатической системы, определяемые по вариабельности сердечного ритма, у пациентов с СМБ были подтверждены метаанализом 20 работ, опубликованных E. Rampazo в 2023 г. [5].

Связь между СМБ и развитием хронических заболеваний подтверждает метаанализ 13 когортных исследований ($n = 3\,086\,612$). Было показано, что хроническая боль ассоциируется с повышением риска висцеральной патологии на 17% – отношение шансов (ОШ) 1,17 (95% ДИ 1,13–1,22) [6]. В этом плане весьма показательной является работа C. Oliveira et al. [7], которые провели метаанализ 20 исследований, где изучалась связь СМБ и сердечно-сосудистых заболеваний. Было показано, что лица со СМБ имеют значительно более высокую частоту патологии ССС в сравнении с лицами, не испытывающими боль: отношение рисков (ОР) 1,91 (95% ДИ 1,64–2,21). Ранее было опубликовано исследование A. Fayaz [8], представляющее систематический обзор и метаанализ 25 работ, оценивающих связь сердечно-сосудистых катастроф и СМБ. Было показано, что лица, испытывающие хроническую боль, имели повышенный риск заболеваний сердца – ОР 1,73 (95% ДИ 1,42–2,04), цереброваскулярных осложнений – ОР 1,81 (95% ДИ 1,51–2,10) и гибели от сердечно-сосудистых причин – 1,20 (95% ДИ 1,05–1,36). Весьма показательна работа D. Smith et al. [9], которые использовали данные двух когортных наблюдений: English Longitudinal Study of Ageing ($n = 6\,324$) и North Staffordshire Osteoarthritis Project ($n = 10\,985$) – для определения взаимосвязи хронической СМБ и сердечно-сосудистой летальности у пациентов ≥ 50 лет. Было показано, что боль, влиявшая, с точки зрения пациентов, на их жизнь или вызывавшая серьезное беспокойство, ассоциировалась с повышением риска смерти примерно на 30% – относительный риск (ОР) составил

1,29 и 1,3 соответственно. Хроническая СМБ, оказывающая, с точки зрения пациента, значительное влияние на жизнь, ассоциировалась с повышением риска летального исхода на 88% (ОР 1,88).

Негативное влияние СМБ на ССС определяет повышение риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и общего риска гибели у пациентов, страдающих, казалось бы, несмертельными болезнями скелетно-мышечной системы, такими как хроническая НБС и ОА.

Взаимосвязь хронической НБС и развития атеросклероза – важнейшей причины сосудистых осложнений – хорошо известна и подтверждена серией эпидемиологических исследований, в т. ч. Фрамингемским [10, 11]. Корейские ученые I. Na et al. [12], наблюдая когорту 13 841 жителя, отметили достоверную взаимосвязь между наличием хронической НБС и заболеваний ССС: ОШ для мужчин составило 2,16 (95% ДИ 1,34–3,49), для женщин – 2,26 (95% ДИ 1,51–3,38). Близкие результаты были показаны K. Zhu et al. [13], наблюдавших когорту из 1 484 женщин ≥ 70 лет с хронической НБС. Стойкая СМБ, которая наблюдалась ежедневно примерно у четверти пациенток, была связана со значительным нарастанием риска гибели вследствие сердечно-сосудистых осложнений – ОР 2,03 (95% ДИ 1,14–3,60).

Имеется четкая ассоциация между риском сердечно-сосудистых осложнений и ОА. Анализ трех длительных популяционных исследований, проведенный S. Mathieu [14], показал у пациентов ОА существенное повышение риска инфаркта миокарда (ОР 1,22; 95% ДИ 1,02–1,45) и ишемического инсульта (ОР 1,43; 95% ДИ 1,38–1,48). Данные двух метаанализов демонстрируют повышение риска гибели у пациентов с ОА – ОР 1,21 (95% ДИ 0,83–1,78) и 1,24 (95% ДИ 0,87–1,76) [15].

Хорошим примером здесь может служить работа A. Mendy et al. [16], которые оценили вероятность летального исхода в когорте из 51 938 жителей США, у 40,6% из которых был диагностирован ОА. Наличие этого заболевания существенно повышало риск гибели пациентов – суммарно на 43% (ОР 1,43). При этом раннее начало ОА способствовало еще более значимому увеличению риска летального исхода – на 53% (ОР 1,53).

Учитывая столь существенное негативное влияние СМБ на здоровье и жизнь пациентов, становится понятным, что контроль боли, независимо от вызвавшей ее нозологической формы, является самостоятельной и первоочередной задачей, стоящей перед практикующим врачом.

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ТЕРАПИИ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ БОЛИ

В настоящее время большинство экспертов и практикующих врачей, чья работа связана с ведением пациентов с СМБ, считают наиболее целесообразным подходом для эффективного контроля хронической боли комплексное мультимодальное (многокомпонентное) лечение, обязательно включающее как фармакологические средства, так и немедикаментозные методы [1, 17].

Комбинированное лечение хронической СМБ оправдано сложным, комплексным механизмом развития этого страдания. Так, патогенез СМБ определяется такими процессами, как повреждение клеток и межклеточного матрикса, вызванное травмой, аутоиммунной агрессией, метаболическим или механическим стрессом; хроническим воспалением с повышением продукции цитокинов, хемокинов и различных медиаторов; периферической и центральной сенситизацией; стойким локальным напряжением мышц, психоэмоциональными нарушениями и др. [18–20].

Так, согласно российским и международным рекомендациям при хронической НБС наилучший результат обеспечивает комбинированное применение кинезиотерапии, психологических методов, образовательных программ и персонализированное назначение анальгетических средств [21–24]. Терапия ОА, самого частого хронического заболевания суставов, также базируется на комплексном подходе, включающем образование пациентов, использование немедикаментозных средств и лекарственных препаратов с различным механизмом действия, а также физической и социальной реабилитации [17, 25, 26].

Следует отметить, что применение нефармакологических методов при СМБ имеет серьезную доказательную базу. В частности, это касается кинезиотерапии (динамические и статические техники, направленные на уменьшение болезненного гипертонуса мышц, повышение их эластичности и объема движений, улучшение трофики и подавление местной воспалительной реакции) [27, 28]. Столь же важны психологические методы (когнитивно-функциональная терапия) и образование пациентов, направленное на объяснение причины возникновения и особенностей болезни, формирование правильного двигательного стереотипа [28, 29]. Примером хорошего результата применения немедикаментозных методов при хронической НБС может служить недавно представленный M. Hochheim [30] метаанализ 15 исследований ($n = 1\,531$), в которых изучалась эффективность биопсихосоциальных методик при данной патологии. Было показано достоверное снижение интенсивности боли непосредственно после курса – стандартизированное различие средних (CPC) = $-1,09$ (95% ДИ от $-1,84$ до $-0,34$, $p = 0,004$), а также в краткосрочной (CPC = $-0,23$, 95% ДИ от $-0,39$ до $-0,08$, $p = 0,004$), долгосрочной (CPC = $-0,79$, 95% ДИ от $-1,42$ до $-0,17$, $p = 0,01$) и очень долгосрочной перспективе (CPC = $-1,13$, 95% ДИ от $-1,93$ до $-0,33$, $p = 0,005$).

Столь же действенны нефармакологические подходы и методы медицинской реабилитации при ОА [31, 32]. Так, J. Tong et al. [33] выполнили метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований, РКИ ($n = 614$) и определили значимое снижение боли при ОА на фоне магнитотерапии: CPC = $0,71$ (95% ДИ $0,08$ – $1,34$, $p = 0,03$). Метаанализ 22 РКИ ($n = 1\,063$), представленный M. Stausholm [34], продемонстрировал очевидные достоинства низкоинтенсивной лазерной терапии при ОА: по сравнению с плацебо уменьшение боли через 1–12 нед. после курса лечения составило 15,92 мм ВАШ (95% ДИ $6,47$ – $25,37$). Согласно данным метаанализа 13 РКИ ($n = 1\,398$), проведенного J. Thorlund [35], терапевтический

результат курса физических упражнений при ОА не уступает «ответу» на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиоиды. По данным A. Pitsillides et al. [36], которые провели анализ результатов 6 исследований, применение когнитивно-поведенческой терапии обеспечивало значимое снижение боли при ОА: динамика индекса WOMAC «боль» = $-1,42$ (95% ДИ $-1,76$, $-1,09$).

Фармакотерапия СМБ включает использование препаратов с различным механизмом действия. Это лекарства, позволяющие добиться кратковременного снижения интенсивности боли (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, опиоиды и парацетамол), подавить местное воспаление (локальные инъекции глюкокортикоидов), замедлить катаболические, дегенеративные процессы и стимулировать регенерацию тканей (медленнодействующие симптоматические препараты для лечения ОА, препараты гиалуроновой кислоты, обогащенная тромбоцитами плазма и др.), снизить избыточную активацию ноцицептивной системы (габепентиноиды, антидепрессанты) и влияние психоэмоциональных нарушений (антидепрессанты, анксиолитики), устранить мышечный спазм (миорелаксанты) и др. [1, 17]

Использование этих средств должно быть персонализировано и учитывать особенности клинической картины, характеристики боли и наличие коморбидных заболеваний, которые могут быть серьезными факторами риска развития тех или иных нежелательных реакций (НР).

ПРОБЛЕМА КОМОРБИДНОСТИ

Одним из наиболее важных аспектов выбора анальгетического препарата является учет коморбидной патологии, что в первую очередь связано с безопасностью пациента. Например, патология сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек в зависимости от тяжести может стать ограничением или противопоказанием для применения НПВП; дыхательные и когнитивные нарушения, лекарственная зависимость – для применения опиоидов; патология гепатобилиарной системы, в т. ч. связанная со злоупотреблением алкоголя, – для применения парацетамола [37–40].

К сожалению, очень многие пациенты с СМБ имеют различные сопутствующие болезни, особенно если речь идет о лицах старших возрастных групп. Эта проблема имеет особое значение для терапии пациентов с ОА. Так, согласно данным S. Swain et al. [41], представившим метаанализ 42 эпидемиологических исследований из 16 стран, вероятность наличия одного коморбидного заболевания при ОА в сравнении с лицами без ОА составила (коэффициент распространенности) $1,21$ (95% ДИ $1,02$ – $1,45$), двух коморбидных заболеваний – $1,58$ (95% ДИ $1,03$ – $2,42$), трех и более коморбидных заболеваний – $1,94$ (95% ДИ $1,45$ – $2,59$). Основными сопутствующими заболеваниями, связанными с ОА, были инсульт (ОР $2,61$; 95% ДИ $2,13$ – $3,21$), язвенная болезнь желудка (ОР $2,36$; 95% ДИ $1,71$ – $3,27$) и метаболический синдром (ОР $1,94$; 95% ДИ $1,21$ – $3,12$). Хорошей иллюстрацией данной проблемы может служить канадское популяционное исследование, показавшее

распространенность коморбидных заболеваний среди 497 362 пациентов с ОА. В целом по группе и у пациентов, имеющих хотя бы одно коморбидное заболевание, артериальная гипертензия была отмечена у 29% (53,1%), депрессия у 19,9% (36,5%), ХОБЛ у 18,6% (33,9%), диабет у 9,5% (17,3%), сердечная недостаточность у 5,6% (10,3%), инфаркт миокарда и цереброваскулярные заболевания у 2,2% (4,0%) [42].

Аналогичная ситуация наблюдается и при хронической НБС. Например, по данным B. Rafn [43], среди 2 083 пациентов с этой патологией 49% имели как минимум одно хроническое коморбидное заболевание, а 20% – два и более. Эти данные подтверждает работа Н. Park [44], представляющая корейское национальное исследование, участниками которого стали 2 693 пациента с хронической НБС и 14 345 лиц в качестве контроля. При хронической НБС в сравнении с контролем частота артериальной гипертензии составила 32,6% (18,1%); диабета 11,5% (7,0%), ишемической болезни сердца (ИБС) 4,9% (1,8%).

Высокая представленность коморбидной патологии у лиц, нуждающихся в приеме анальгетиков, была показана в исследовании «КОРОНА-2», включавшем 21 185 пациентов из России и 8 стран СНГ. Частота артериальной гипертензии достигла 37,7%, ИБС – 17,8%, инфаркта миокарда и цереброваскулярных осложнений – 7,8%, сахарного диабета – 8,2%, язвенной болезни – 11,3% [45].

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

НПВП – класс анальгетиков, оказывающих обезболивающее и противовоспалительное действие за счет блокады фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и снижения синтеза важнейшего медиатора боли и воспаления – простагландина E₂. Препараты имеют доказанную эффективность при острой и хронической боли, они доступны и удобны в применении. Во всем мире это наиболее востребованный класс обезболивающих препаратов [46]. Так, в США ежегодно выписывается 143 млн рецептов на НПВП (13,7% от всех назначений лекарств за 2015 г., суммарно на 1,9 млрд долл.) [47]. Большинство (96%) лиц старше 65 лет время от времени или регулярно принимают НПВП. В США и Европе среди пациентов с ОА и хронической НБС порядка 40–50% постоянно используют НПВП, что соответствует 10–15% общей популяции этих стран [48].

Целесообразность терапии НПВП при ОА доказана в ходе метаанализа 192 РКИ (n = 102 829). Согласно полученным данным, НПВП превосходят по своему лечебному действию опиоиды и парацетамол в высоких дозах (4 г/сут) [49]. Имеется серьезная доказательная база эффективности НПВП при острой НБС. В частности, Кохрановский метаанализ 32 РКИ (n = 5 356) продемонстрировал, что снижение интенсивности боли на фоне приема НПВП превосходит действие плацебо на 7,29 мм по ВАШ (95% ДИ 3,61–10,98) [50]. Применение НПВП для лечения хронической НБС позволяет добиться относительно небольшого, но статистически значимого, в сравнении с плацебо, уменьшения выраженности болевых ощущений [51].

Хотя действие НПВП преимущественно симптоматическое и они не оказывают какого-либо значимого влияния на прогрессирование ОА и воспалительных и дегенеративных изменений при хронической НБС, эти препараты являются важной составной частью комплексной терапии хронической СМБ. В то же время НПВП могут вызывать широкий спектр осложнений, прежде всего со стороны ССС, ЖКТ и почек [1, 52]. Поэтому выбор конкретного препарата из этой группы должен базироваться прежде всего на оценке риска осложнений, связанных с коморбидными заболеваниями и состояниями.

НАПРОКСЕН: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Одним из наиболее популярных в мире препаратов из группы НПВП является напроксен. Этот препарат широко используется в клинической практике с 1976 г. и завоевал доверие врачей как лекарственное средство, демонстрирующее отличный анальгетический потенциал во всех клинических ситуациях, когда назначение НПВП может быть оправданно: от кратковременного лечения зубной боли и обезболивания при небольших хирургических вмешательствах до длительного контроля хронической боли при системных ревматических заболеваниях и онкологической патологии [53].

Востребованность напроксена видна из исследования Р. McGettingan и D. Henry [54], которые оценили тенденции использования НПВП в 15 государствах мира (Юго-Восточная Азия, Австралия, Новая Зеландия, Великобритания и Канада). Напроксен оказался среди наиболее назначаемых НПВП, его применяли 26,8% пациентов, получавших эти препараты; по популярности он уступал только диклофенаку, который получали от 8,3 до 43,4% больных, и ибупрофену, назначаемому с частотой от 3,3 до 16,0%.

Преимущества напроксена демонстрирует недавно представленный S. Weisman [55] метаанализ 15 РКИ (n = 1 583), в которых оценивалась эффективность этого препарата при острой послеоперационной боли. Было показано, что применение напроксена сопровождалось снижением интенсивности боли $\geq 50\%$ у 46–49%, плацебо – лишь у 7–16% пациентов. Напроксен не уступал по эффективности другим НПВП и превосходил действие кодеина, трамадола и парацетамола. Индекс NNT напроксена (Number Needed to Treat – число пациентов, которым надо назначить препарат, чтобы определить заданное отличие от плацебо) для улучшения $\geq 50\%$ составил 2,7 (95% ДИ 2,3–3,2). Среднее время действия напроксена после однократного приема составило > 8 ч, плацебо – только 2 ч.

В качестве примера успешного применения напроксена можно привести РКИ М. Fathi et al. [56], которые сравнили лечебное действие этого препарата в дозе 250 мг и опиоидного анальгетика оксикодона 5 мг у 150 пациентов с травматическим повреждением мягких тканей. Эффект обоих лекарств оказался сходным: боль (оценка по ВАШ) снизилась с $6,21 \pm 0,9$ и $6,0 \pm 1,0$ балла до $4,5 \pm 1,4$ и $4,4 \pm 1,2$ через 30 мин

и $2,5 \pm 1,3$ и $2,6 \pm 1,3$ балла через 60 мин. При этом число НР на фоне использования напроксена оказалось достоверно меньше, чем на оксикодоне.

Ценная «модель» для определения обезболивающего и противовоспалительного потенциала НПВП – острый подагрический артрит. Напроксен оказался весьма действенным средством при данной патологии. Это демонстрируют результаты РКИ, проведенного Н. Janssens [57], в ходе которого действие напроксена 1000 мг/сут сравнивалось с применением преднизолона 35 мг/сут у 120 больных с острым подагрическим артритом. Эффективность напроксена и преднизолона оказалась сходной: через 90 ч средняя интенсивность болевых ощущений снизилась на 46,0 и 44,7% от исходного уровня.

Напроксен по своему обезболивающему действию не уступает такому мощному анальгетику, как кеторолак. Доказательством этого стало РКИ, проведенное Р. Plapler [58], в ходе которого 83 пациента с острой НБС в течение 5 дней получали напроксен 250 мг 3 раза в сутки или кеторолак 10 мг 3 раза в сутки. После курса лечения уменьшение выраженности боли и функциональных нарушений (опросник Роланда – Морриса) в группах напроксена и кеторолака достоверно не отличалось. Однако потребность в приеме кеторолака за 5 дней была в два раза выше, чем в использовании напроксена.

Напроксен хорошо подходит для использования в режиме «по требованию»: даже невысокие, «безрецептурные» дозы этого препарата обеспечивают значимое снижение боли. Это демонстрирует анализ 4 РКИ ($n = 818$), в которых эффективность напроксена 440 и 660 мг/сут сравнивалась с плацебо. Через 7 дней терапии результат использования напроксена был достоверно выше, чем в контроле: динамика боли в покое, при пассивной и активной нагрузке составила 0,6 и 0,4; 0,7 и 0,4; 1,1 и 0,8 по ВАШ 0–4 соответственно (во всех случаях $p < 0,05$) [59].

Напроксен в «безрецептурных» дозах более эффективен, чем высокие дозы парацетамола. Так, Н. Golden et al. [60] сравнили данные двух идентичных по построению РКИ, в ходе которых 445 пациентов с ОА прошли

курс напроксена 440/660 мг/сут, парацетамола 4 г/сут или плацебо. Через 7 дней ответ на терапию был достоверно лучше в группе напроксена: по всем параметрам в сравнении с плацебо по ряду параметров, в частности боли при ходьбе, при сгибании, подъеме и наклонах, в сравнении с парацетамолом (рис. 1).

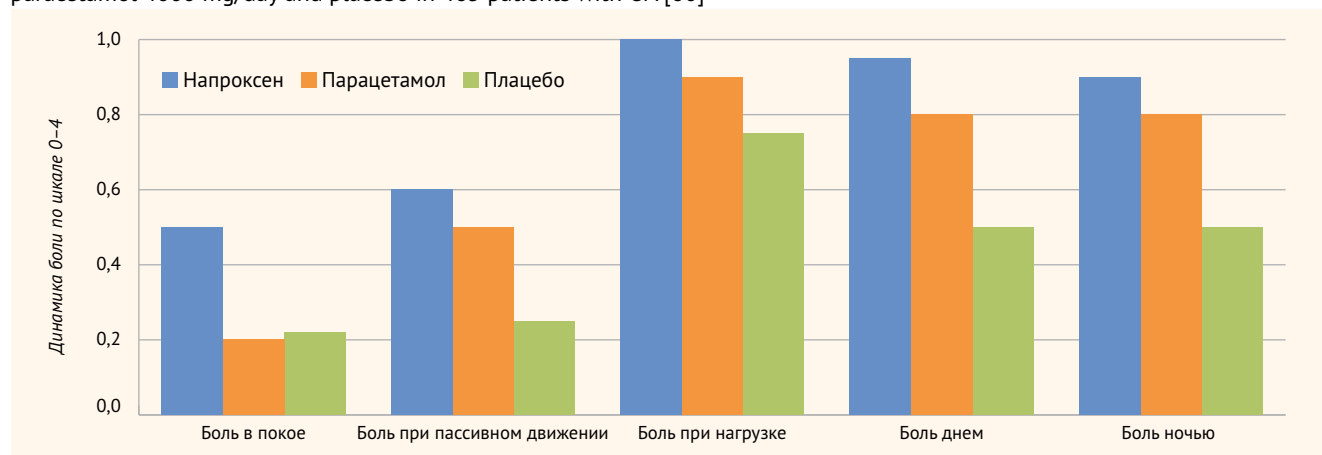
Аналогичный результат был получен М. Schiff и М. Minic [61] в ходе двух идентичных по построению работ, где сравнивался напроксен 440/660 мг/сут, ибупрофен 1 200 мг/сут и плацебо у 444 больных ОА. Через 7 дней результат применения напроксена достоверно превосходил плацебо и как минимум не уступал, а по некоторым параметрам превосходил ибупрофен.

Большой интерес представляет работа S. Smith et al. [62], которые провели метаанализ РКИ, оценивающих анальгетический потенциал ряда НПВП, включая напроксен, по сравнению со слабыми (трамадол) и сильными опиоидными препаратами (оксикодон и гидроморфон) у пациентов с ОА. Оказалось, что динамика индекса WOMAC «боль» (0–100 мм) при использовании НПВП, трамадола и других опиоидов при наблюдении до 12 нед. не различалась: в среднем -18, -18 и -19 мм соответственно. При этом на фоне приема напроксена уменьшение WOMAC составило от 11 до 25 мм, т. е. анальгетический эффект этого препарата не уступал опиоидам.

Не следует думать, что напроксен предназначен лишь для кратковременного использования. Имеется серия работ, в которых изучалось длительное применение этого препарата. В частности, Н. Williams et al. [63] провели 2-летнее РКИ, в ходе которого сравнивалось действие напроксена 750 мг/сут и парацетамола 3 г/сут у 178 пациентов с ОА. К концу периода наблюдения наметилась отчетливая тенденция к большему контролю симптомов в группе напроксена. Динамика боли (по ВАШ 0–10) в покое составила от $3,0 \pm 2,2$ до $1,0 \pm 1,8$ и от $3,0 \pm 2,2$ до $2,0 \pm 2,4$; при движении – от $5,0 \pm 2,7$ до $3,0 \pm 2,2$ и от $5,0 \pm 3,3$ до $4,0 \pm 3,0$ соответственно. Время, необходимое для прохождения расстояния 50 футов (примерно 15 м), изменилось с $16,0 \pm 10,8$ до $12,0 \pm 5,8$ с

● **Рисунок 1.** Сравнение динамики клинических проявлений остеоартрита через 7 дней приема напроксена 440/660 мг/сут, парацетамола 4000 мг/сут и плацебо у 465 больных ОА [60]

● **Figure 1.** Comparison of changes in clinical presentations of osteoarthritis after a 7-day course of naproxen 440/660 mg/day, paracetamol 4000 mg/day and placebo in 465 patients with OA [60]



и с $14,0 \pm 5,6$ до $14,0 \pm 6,7$ с соответственно ($p = 0,03$). При этом число отмен вследствие НР на фоне приема напроксена и парацетамола не различалось, составив 23 и 18%.

Сходные результаты были получены в 12-месячном РКИ A. Temple et al. [64], которые назначили напроксен по 375 мг 2 раза в день или парацетамол по 1 000 мг 4 раза в день 571 больному ОА. Напроксен в средней дозе работал так же, как высокие дозы парацетамола: динамика индекса WOMAC не отличалась. Число эпизодов прерывания лечения вследствие НР составило у принимавших напроксен 22,2%, парацетамол – 24,7%.

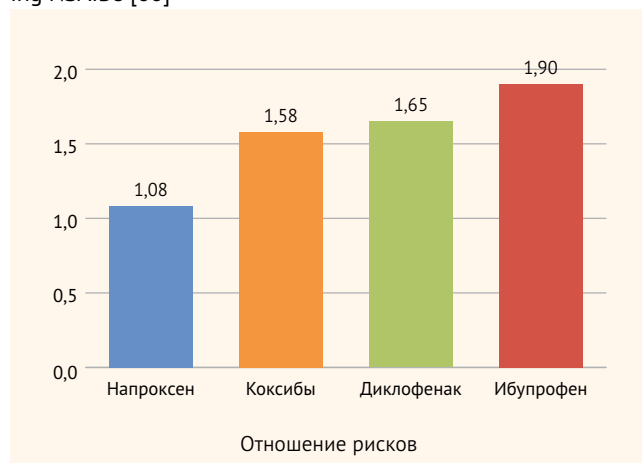
Среди оценок длительного применения напроксена самым масштабным представляется РКИ J. Reginster et al. [65], которые сопоставили действие напроксена 1 000 мг/сут и эторикоксиба 60 мг/сут у 997 больных ОА при сроке наблюдения 2,5 года. Анальгетический потенциал этих препаратов оказался близким: значение индекса WOMAC «боль» уменьшилось с 67 и 67 мм в начале терапии до 33 и 34 мм через 2,5 года. Очень важно, что сердечно-сосудистые НР существенно реже отмечались при использовании напроксена (6 случаев), чем эторикоксиба (13 случаев).

Неоспоримым преимуществом напроксена, выделяющим его среди других НПВП, является низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Это подтверждает масштабное исследование N. Bhala et al. [66], оценивших сравнительный риск сердечно-сосудистых событий при использовании наиболее популярных НПВП по данным метаанализа 280 РКИ, где эти препараты сравнивались с плацебо ($n = 124\ 513$) и 474 РКИ, где НПВП сравнивались между собой ($n = 229\ 296$). Для напроксена был показан наименьший риск гибели от патологии ССС: ОШ 1,08 (95% ДИ 0,48–2,47); для эторикоксиба, целекоксиба, диклофенака и ибупрофена этот риск был значимо повышен (рис. 2).

Аналогичные данные были представлены P. McGettigan и D. Henry [67], которые оценили соотношение относительных рисков развития больших сердечно-сосудистых событий (инфаркт, ишемический инсульт, кардио-

● **Рисунок 2.** Риск гибели от сердечно-сосудистых причин на фоне приема НПВП [66]

● **Figure 2.** Risk of death from cardiovascular causes while taking NSAIDs [66]



васкулярная смерть) для разных НПВП на основании метаанализа 30 исследований «случай – контроль» (184 946 больных с сердечно-сосудистыми осложнениями) и 21 когортного исследования (>2,7 млн лиц). Максимальный риск был показан для эторикоксиба – 2,05 (95% ДИ 1,45–2,88) и диклофенака 1,40 (95% ДИ 1,27–1,55), умеренный для целекоксиба – 1,17 (95% ДИ 1,08–1,27) и ибупрофена – 1,18 (95% ДИ 1,11 – 1,25), и минимальный для напроксена – 1,09 (95% ДИ 1,02–1,16). При этом для всех НПВП была показана дозозависимость сердечно-сосудистого риска, за исключением напроксена, для которого опасность осложнений со стороны ССС была минимальной при использовании как низких, так и высоких доз.

Значение напроксена как наиболее кардиобезопасного анальгетика подчеркивают С. Stiller и Р. Hjelm Dahl [68] в недавно опубликованном обзоре «Уроки, извлеченные за 20 лет работы с ингибиторами ЦОГ-2...»: «Наблюдательные исследования показывают повышение сердечно-сосудистого риска через несколько недель после начала лечения ингибиторами ЦОГ-2 и высокими дозами традиционных НПВП, в отличие от напроксена, который является наиболее безопасной альтернативой».

НАПРОКСЕН В КОМБИНАЦИИ С ДИФЕНГИДРАМИНОМ ПРИ ИНСОМНИИ, СВЯЗАННОЙ С БОЛЬЮ

Нарушения сна – одна из серьезных проблем, связанных с хронической болью. Развитие инсомнии при СМБ связано с влиянием воспаления (повышение системной концентрации цитокинов), нейроэндокринного дисбаланса и иммунных нарушений на ЦНС. Инсомния существенно усиливает страдания, ухудшает общее самочувствие и значительно снижает качество жизни пациентов с СМБ [69, 70]. В этом плане весьма показательны результаты Y. Sun et al. [71], изучавших данную проблему с помощью метаанализа 12 исследований ($n = 3\ 597$), в которых нарушение сна оценивалось с помощью Питтсбургского опросника PSQI, и 8 исследований ($n = 2\ 578$), оценивающих инсомнию с помощью опросника ISI. Было показано, что у пациентов с хронической СМБ инсомния определялась в 75,3 и 72,9% случаев (в популяции лиц без боли – у 5–10%).

Конечно, эффективная комплексная обезболивающая терапия сама по себе способна уменьшить проблемы со сном у пациентов с СМБ. Тем не менее нередко для коррекции инсомнии при СМБ целесообразно прибегать к использованию снотворных средств. В этом плане большой интерес представляет дифенгидрамин – блокатор гистаминовых H1-рецепторов, оказывающий противоаллергическое, мягкое седативное и снотворное действие. Недавно опубликованный систематический обзор S. Almond [72] показывает для этого препарата, широко известного в качестве безрецептурного средства для кратковременного лечения инсомнии, способность улучшать засыпание и предотвращать раннее пробуждение.

Для лечения инсомнии, возникающей на фоне СМБ, была предложена комбинация напроксена и дифенгидрамина. Доказательством эффективности комбинации этих препаратов для контроля боли и нарушений сна стала работа S. Cooper et al. [73]: авторами были проведены два исследования ($n = 712$ и $n = 267$), в которых определялся результат использования комбинированного средства у пациентов с острой инсомнией на фоне перенесенной экстракции зуба. Изучалось действие разных сочетаний напроксена и дифенгидрамина: 220 + 50, 440 + 50, 440 + 25 мг. Основными конечными точками для определения терапевтического действия являлась интенсивность боли, общее время бодрствования после наступления сна (WASO) и задержка сна (sleep latency). Согласно полученным результатам наилучший эффект в отношении купирования боли и контроля нарушений сна был отмечен для комбинации напроксена 440 мг и дифенгидрамина 50 мг.

Недавно были опубликованы данные многоцентрового российского исследования Е.Р. Баранцевича и соавт. [74], в котором изучалась эффективность 3-дневного приема комбинации напроксена 440 мг и дифенгидрамина 50 мг (Новема® Найт) в сравнении с монотерапией напроксеном 550 мг и приемом комбинации парацетамола 1000 мг и дифенгидрамина 50 мг у 235 пациентов с НБС и нарушением сна. По результатам исследования комбинация напроксена и дифенгидрамина обеспечивала достоверно более значимое улучшение сна в сравнении с монотерапией напроксена (по динамике WASO, $p = 0,0174$) и более значимое снижение боли (ВАШ) в сравнении с обеими контрольными группами ($p < 0,001$ и $p < 0,05$).

Возможность использования в реальной клинической практике комбинации напроксена и дифенгидрамина была обозначена в ходе междисциплинарного совета экспертов, состоявшегося в Москве в 2022 г. Согласно резолюции совета препарат Новема® Найт (напроксен 220 мг + дифенгидрамин 25 мг) целесообразно применять короткими курсами – до 3 дней для симптоматической терапии боли, сопровождающейся нарушением сна.

Препарат также может рассматриваться как дополнительное средство для кратковременного лечения боли, сопровождающейся нарушениями сна, в рамках комплексной терапии хронической СМБ [75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контроль хронической СМБ – сложная, но совершенно необходимая часть работы врача, занимающегося ведением пациентов с патологией скелетно-мышечной системы. Терапия боли основывается на комплексном мультимодальном подходе с применением нефармакологических и медикаментозных методов. Среди анальгетических средств ведущую позицию занимают старые добрые НПВП. Использование этих препаратов обязательно включает предупреждение возможных осложнений – со стороны ССС, ЖКТ и почек. Среди коморбидных заболеваний наиболее часто присутствует кардиоваскулярная патология. Поэтому особую ценность имеет препарат напроксен, обладающий минимальным кардиоваскулярным риском среди всех НПВП. Этот препарат продемонстрировал свою эффективность во всех клинических ситуациях, когда целесообразно использовать НПВП. Следует учитывать, что хроническая СМБ нередко сопровождается нарушениями сна. Поэтому появление нового безрецептурного препарата напроксен для кратковременного лечения боли (Новема®) и нормализации сна у пациентов, испытывающих боль (комбинация с дифенгидрамином, Новема® Найт), представляется важным расширением возможностей терапии данной патологии. Причем наличие линейки препаратов Новема® позволяет дифференцировать лечение: использовать Новему® при отсутствии нарушений сна и Новему Найт при их наличии. Целесообразно также комбинированное использование этих продуктов – применение Новемы® в утренние часы и Новемы® Найт на ночь.



Поступила / Received 28.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2023
Принята в печать / Accepted 14.10.2023

Список литературы / References

- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Баринов АН, Барулин АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247–265. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>.
- Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, Alekseeva LI, Barinov AN, Barulin AE et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–265 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>.
- Schaffer J, Fogelman N, Seo D, Sinha R. Chronic pain, chronic stress and substance use: overlapping mechanisms and implications. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2023;4:1145934. <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1145934>.
- Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e273–e283. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>.
- GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(9):e508–e522. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00163-7).
- Reynolds CA, Minic Z. Chronic Pain-Associated Cardiovascular Disease: The Role of Sympathetic Nerve Activity. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5378. <https://doi.org/10.3390/ijms24065378>.
- Williams A, Kamper SJ, Wiggers JH, O'Brien KM, Lee H, Wolfenden L et al. Musculoskeletal conditions may increase the risk of chronic disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMC Med*. 2018;16(1):167. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1151-2>.
- Oliveira CB, Maher CG, Franco MR, Kamper SJ, Williams CM, Silva FG, Pinto RZ. Co-occurrence of Chronic Musculoskeletal Pain and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review with Meta-analysis. *Pain Med*. 2020;21(6):1106–1121. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz217>.
- Fayaz A, Ayis S, Panesar SS, Langford RM, Donaldson LJ. Assessing the relationship between chronic pain and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Pain*. 2016;13:76–90. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.06.005>.
- Smith D, Wilkie R, Croft P, McBeth J. Pain and Mortality in Older Adults: The Influence of Pain Phenotype. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(2):236–243. <https://doi.org/10.1002/acr.23268>.
- Wilson Zingg R, Kendall R. Obesity, Vascular Disease, and Lumbar Disk Degeneration: Associations of Comorbidities in Low Back Pain. *PM R*. 2017;9(4):398–402. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2016.09.011>.
- Patel A. Health disparities in chronic back pain and associated mortality seen in ischemic cardiac disease: a commentary. *Arch Public Health*. 2021;79(1):191. <https://doi.org/10.1186/s13690-021-00710-4>.
- Ha IH, Lee J, Kim MR, Kim H, Shin JS. The association between the history of cardiovascular diseases and chronic low back pain in South Koreans: a cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e93671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093671>.

13. Zhu K, Devine A, Dick IM, Prince RL. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(18):2012–2018. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318133fb82>.
14. Mathieu S, Couderc M, Tournadre A, Soubrier M. Cardiovascular profile in osteoarthritis: a meta-analysis of cardiovascular events and risk factors. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):679–684. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.06.013>.
15. Cleveland RJ, Nelson AE, Callahan LF. Knee and hip osteoarthritis as predictors of premature death: a review of the evidence. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;120(5):24–30. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31621563/>.
16. Mendy A, Park J, Vieira ER. Osteoarthritis and risk of mortality in the USA: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018;47(6):1821–1829. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy187>.
17. Veronese N, Cooper C, Bruyère O, Al-Daghri NM, Branco J, Cavalier E et al. Multimodal Multidisciplinary Management of Patients with Moderate to Severe Pain in Knee Osteoarthritis: A Need to Meet Patient Expectations. *Drugs*. 2022;82(13):1347–1355. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01773-5>.
18. Zhuang J, Mei H, Fang F, Ma X. What Is New in Classification, Diagnosis and Management of Chronic Musculoskeletal Pain: A Narrative Review. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022;3:937004. <https://doi.org/10.3389/fpain.2022.937004>.
19. Zhao K, Ruan J, Nie L, Ye X, Li J. Effects of synovial macrophages in osteoarthritis. *Front Immunol*. 2023;14:1164137. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1164137>.
20. Ohashi Y, Uchida K, Fukushima K, Inoue G, Takaso M. Mechanisms of Peripheral and Central Sensitization in Osteoarthritis Pain. *Cureus*. 2023;15(2):e35331. <https://doi.org/10.7759/cureus.35331>.
21. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Давыдов ОС, Головачева ВА и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>. Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Davydov OS, Golovacheva VA et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) lumbar pain. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (RASP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
22. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Головачева ВА и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 2):7–16. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>. Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Golovacheva VA et al. Chronic nonspecific (skeletal-muscular) lumbar pain. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (RASP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2 Suppl.):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
23. Bernstein IA, Malik Q, Carville S, Ward S. Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2017;356:i6748. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6748>.
24. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA, Denberg TD, Barry MJ et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514–530. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>.
25. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Современный алгоритм лечения остеоартрита. *Терапия*. 2022;2(6):65–76. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.2.65-76>. Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Modern algorithm of osteoarthritis treatment. *Therapy*. 2022;2(6):65–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.2.65-76>.
26. Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, Bruyère O, Cooper C, Haugen IK et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCO and OARS 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):59–66. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00523-9>.
27. Головачева АА, Головачева ВА, Парфенов ВА. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбагии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):89–96. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-89-96>. Golovacheva AA, Golovacheva VA, Parfenov VA. 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>.
28. O'Sullivan PB, Caneiro JP, O'Keeffe M, Smith A, Dankaerts W, Fersum K, O'Sullivan K. Cognitive Functional Therapy: An Integrated Behavioral Approach for the Targeted Management of Disabling Low Back Pain. *Phys Ther*. 2018;98(5):408–423. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzy022>.
29. Roesner A, Zerritsch I, Schäfer A. Patient education for acute low back pain: Contents of pain education in patients with acute non-specific low back pain – a scoping review. *Schmerz*. 2022;36(4):266–271. (In German.) <https://doi.org/10.1007/s00482-022-00622-4>.
30. Hochheim M, Ramm P, Amelung V. The effectiveness of low-dosed outpatient biopsychosocial interventions compared to active physical interventions on pain and disability in adults with nonspecific chronic low back pain: A systematic review with meta-analysis. *Pain Pract*. 2023;23(4):409–436. <https://doi.org/10.1111/papr.13198>.
31. Smedslund G, Kjekshus I, Musial F, Sexton J, Østerås N. Interventions for osteoarthritis pain: A systematic review with network meta-analysis of existing Cochrane reviews. *Osteoarthritis Cartil Open*. 2022;4(2):100242. <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2022.100242>.
32. Holden MA, Nicolson PJA, Thomas MJ, Corp N, Hinman RS, Bennell KL. Osteoarthritis year in review 2022: rehabilitation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023;31(2):177–186. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.10.004>.
33. Tong J, Chen Z, Sun G, Zhou J, Zeng Y, Zhong P et al. The Efficacy of Pulsed Electromagnetic Fields on Pain, Stiffness, and Physical Function in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Res Manag*. 2022;2022:9939891. <https://doi.org/10.1155/2022/9939891>.
34. Stausholm MB, Naterstad IF, Joensen J, Lopes-Martins RAB, Sæbø H, Lund H et al. Efficacy of low-level laser therapy on pain and disability in knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open*. 2019;9(10):e031142. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031142>.
35. Thorlund JB, Simic M, Pihl K, Berthelsen DB, Day R, Koes B, Juhl CB. Similar Effects of Exercise Therapy, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, and Opioids for Knee Osteoarthritis Pain: A Systematic Review with Network Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2022;52(4):207–216. <https://doi.org/10.2519/jospt.2022.10490>.
36. Pitsillides A, Stasinopoulos D, Giannakou K. The effects of cognitive behavioural therapy delivered by physical therapists in knee osteoarthritis pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bodyw Mov Ther*. 2021;25:157–164. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2020.11.002>.
37. Jovanovic F, Pirvulescu I, Knezevic E, Candido KD, Knezevic NN. Comparative safety review of current treatment options for chronic low back pain and unmet needs: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(9):1005–1033. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1921142>.
38. Dell'Isola A, Turkiewicz A, Zhang W, Kiadaliri A, Bierma-Zeinstra S, Runhaar J et al. Does osteoarthritis modify the association between NSAID use and risk of comorbidities and adverse events? *Osteoarthritis Cartil Open*. 2022;4(2):100253. <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2022.100253>.
39. Dufort A, Samaan Z. Problematic Opioid Use Among Older Adults: Epidemiology, Adverse Outcomes and Treatment Considerations. *Drugs Aging*. 2021;38(12):1043–1053. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00893-z>.
40. Teschke R, Danan G. Drug-induced liver injury: Is chronic liver disease a risk factor and a clinical issue? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(4):425–438. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1252749>.
41. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, Doherty M, Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):991–1000. <https://doi.org/10.1002/acr.24008>.
42. Marshall DA, Liu X, Barnabe C, Yee K, Faris PD, Barber C et al. Existing comorbidities in people with osteoarthritis: a retrospective analysis of a population-based cohort in Alberta, Canada. *BMJ Open*. 2019;9(11):e033334. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033334>.
43. Rafn BS, Hartvigsen J, Siersma V, Andersen JS. Multimorbidity in patients with low back pain in Danish chiropractic practice: a cohort study. *Chiropr Man Therap*. 2023;31(1):8. <https://doi.org/10.1186/s12998-023-00475-3>.
44. Park HJ, Choi JY, Lee WM, Park SM. Prevalence of chronic low back pain and its associated factors in the general population of South Korea: a cross-sectional study using the National Health and Nutrition Examination Surveys. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):29. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03509-x>.
45. Каратеев АЕ, Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ, Тогизбаев ГА, Мартусевич НА и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(6):600–606. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-600-606>. Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL, Toghizbaev GA, Martusevich NA et al. Assessment of risk for gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the cis population: preliminary data of the corona-2 epidemiological survey. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):600–606. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-600-606>.
46. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis*. 2018;9(1):143–150. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306>.
47. Rasu RS, Vouthy K, Crawl AN, Stegeman AE, Fikru B, Bawa WA, Knell ME. Cost of pain medication to treat adult patients with nonmalignant chronic pain in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(9):921–928. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2014.20.9.921>.

48. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, Herrero-Beaumont G, Bruyère O, Rannou F et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl. 1):15–24. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00660-1>.
49. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, Rudnicki M, Iskander SM, Bodmer NS et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021;375:n2321. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2321>.
50. van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD013581. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013581>.
51. Enthoven WTM, Roelofs PD, Koes BW. NSAIDs for Chronic Low Back Pain. *JAMA*. 2017;317(22):2327–2328. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4571>.
52. Zeng C, Doherty M, Persson MSM, Yang Z, Sarmanova A, Zhang Y et al. Comparative efficacy and safety of acetaminophen, topical and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: evidence from a network meta-analysis of randomized controlled trials and real-world data. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(9):1242–1251. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.06.004>.
53. Minhas D, Nidhaan A, Husni ME. Recommendations for the Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cardiovascular Disease Risk: Decades Later, Any New Lessons Learned? *Rheum Dis Clin North Am*. 2023;49(1):179–191. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2022.08.006>.
54. McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001388. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001388>.
55. Weisman S. Naproxen for Post-Operative Pain. *J Pharm Pharm Sci*. 2021;24:62–70. <https://doi.org/10.18433/jpps31629>.
56. Fathi M, Zare MA, Bahmani HR, Zehtabchi S. Comparison of oral oxycodone and naproxen in soft tissue injury pain control: a double-blind randomized clinical trial. *Am J Emerg Med*. 2015;33(9):1205–1208. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.05.021>.
57. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisone-lone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1854–1860. <https://doi.org/10.1016/S0140>.
58. Plapler PG, Scheinberg MA, Eccissato Cda C, Bocchi de Oliveira MF, Amazonas RB. Double-blind, randomized, double-dummy clinical trial comparing the efficacy of ketorolac trometamol and naproxen for acute low back pain. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1987–1993. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S97756>.
59. Couto A, Troullos E, Moon J, Paredes-Diaz A, An R. Analgesic efficacy and safety of non-prescription doses of naproxen sodium in the management of moderate osteoarthritis of the knee or hip. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(10):1747–1753. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1437029>.
60. Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of non-prescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Am J Ther*. 2004;11(2):85–94. <https://doi.org/10.1097/00045391-200403000-00002>.
61. Schiff M, Minic M. Comparison of the analgesic efficacy and safety of non-prescription doses of naproxen sodium and ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2004;31(7):1373–1383.
62. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, Katz JN, Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(6):962–972. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.01.135>.
63. Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Neuner R, Brooks RH, Clegg DO et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1993;36(9):1196–1206. <https://doi.org/10.1002/art.1780360904>.
64. Temple AR, Benson GD, Zinszenheim JR, Schweinle JE. Multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group trial of the long-term (6–12 months) safety of acetaminophen in adult patients with osteoarthritis. *Clin Ther*. 2006;28(2):222–235. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.02.004>.
65. Reginster JY, Malmstrom K, Mehta A, Bergman G, Ko AT, Curtis SP, Reicin AS. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):945–951. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.059162>.
66. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769–779. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9).
67. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(9):e1001098. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001098>.
68. Stiller CO, Hjemdahl P. Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose-response considerations and fair play in comparative trials. *J Intern Med*. 2022;292(4):557–574. <https://doi.org/10.1111/joim.13505>.
69. Li MT, Robinson CL, Ruan QZ, Surapaneni S, Southerland W. The Influence of Sleep Disturbance on Chronic Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2022;26(10):795–804. <https://doi.org/10.1007/s11916-022-01074-2>.
70. Haack M, Simpson N, Sethna N, Kaur S, Mullington J. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):205–216. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0439-z>.
71. Sun Y, Laksono I, Selvanathan J, Saripella A, Nagappa M, Pham C et al. Prevalence of sleep disturbances in patients with chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2021;57:101467. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101467>.
72. Almond SM, Warren MJ, Shealy KM, Threatt TB, Ward ED. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Over-the-Counter Medications Used in Older People for the Treatment of Primary insomnia. *Sr Care Pharm*. 2021;36(2):83–92. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2021.83>.
73. Cooper S, Lauruska I, Wang Y, Venkataraman P, An R, Roth T. Efficacy and tolerability studies evaluating a sleep aid and analgesic combination of naproxen sodium and diphenhydramine in the dental impact pain model in subjects with induced transient insomnia. *Int J Clin Pract*. 2015;69(10):1149–1158. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12669>.
74. Баранцевич ЕР, Каракулова ЮВ, Баранова НС, Моржухина МВ. Лечение нарушений сна, связанных с острым неспецифическим болевым синдромом в пояснично-крестцовом отделе спины: результаты проспективного многоцентрового рандомизированного открытого сравнительного в параллельных группах клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(12):85–94. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212212185>.
- Barantsevich ER, Karakulova YuV, Baranova NS, Morzhukhina MV. Treatment of sleep disturbances associated with chronic non-specific low back pain: results of prospective randomized multicenter open-label clinical trial. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(12):85–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212212185>.
75. Азимова ЮЭ, Баранцевич ЕР, Давыдов ОС, Данилов АВ, Камчатнов ПР, Каратеев АЕ и др. Результаты консенсуса специалистов. Роль фиксированной комбинации напроксена и дифенгидрамина – препарата Новема® Найт (производства ОАО «Фармстандарт Лексредства») в терапии пациентов с болевым синдромом, сопровождающимся нарушениями сна. *Российский журнал боли*. 2022;20(4):71–74. <https://doi.org/10.17116/pain20222004171>.
- Azimova YuE, Barantsevich ER, Davydov OS, Danilov AB, Kamchatnov PR, Karateev AE et al. The results of the consensus of experts. The role of a fixed combination of naproxen and diphenhydramine – the drug Novema Night (produced by JSC "Pharmstandart Leksredstva") in the treatment of patients with pain syndrome accompanied by sleep disorders. *Russian Journal of Pain*. 2022;20(4):71–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/pain20222004171>.

Информация об авторе:

Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., руководитель отдела воспалительных заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; aekarat@yandex.ru

Information about the author:

Andrey E. Karateev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Inflammatory Joint Diseases, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; aekarat@yandex.ru

<https://doi.org/10.21518/ms2023-403>

Обзорная статья / Review article

Роль нейротропных витаминов группы В в клинической практике

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

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

Резюме

Витамины группы В представляют собой группу из 8 водорастворимых витаминов. Они являются кофакторами для многих ферментов, а также аксонального транспорта, синтеза нейротрансмиттеров и других метаболических процессов. Их функцию можно разделить на катаболический метаболизм, приводящий к выработке энергии, и анаболический метаболизм. Некоторые витамины группы В считаются нейротропными и играют особую важную роль как в центральной, так и в периферической нервной системе. Нейротропные витамины группы В (B_1 – тиамин, B_6 – пиридоксин и B_{12} – цианокобаламин) играют роль модуляторов воспаления и боли, они необходимы для правильного функционирования нервной системы. Дефицит этих витаминов рассматривается как этиологический фактор развития различных неврологических расстройств и широкого спектра патологических состояний. В работе подробно рассмотрены витамины B_1 , B_6 и B_{12} и их влияние на течение невропатий, двигательных нарушений, ноцицептивной и невропатической боли. Освещены вопросы синергического действия этих витаминов. Представлены данные эффективности лечения нейротропными витаминами группы В симптомов невропатии у разных групп пациентов. Рассмотрена возможность использования комплекса витаминов B_1 и B_6 в клинической практике при условии непереносимости витамина B_{12} . Представлены сведения о препарате Цитипигам® композитум как содержащем витамины B_1 и B_6 . Описан клинический случай эффективного применения указанного препарата в клинической практике.

Ключевые слова: нейротропные витамины, витамин B_1 , тиамин, витамин B_6 , пиридоксин, витамин B_{12} , цианокобаламин, синергизм витаминов, поражение центральной нервной системы, поражение периферической нервной системы, невропатия, невропатическая боль

Для цитирования: Пизова НВ. Роль нейротропных витаминов группы В в клинической практике. *Медицинский совет.* 2023;17(21):116–121. <https://doi.org/10.21518/ms2023-403>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The role of neurotropic B vitamins in clinical practice

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

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

Abstract

B-group vitamins are a collection of 8 water-soluble vitamins. They are cofactors for many enzymes, as well as axonal transport, synthesis of neurotransmitters and other metabolic processes. Their function can be divided into catabolic metabolism, leading to energy production, and anabolic metabolism. Some B vitamins are considered neurotrophic and play a particularly important role in both the central and peripheral nervous systems. Neurotropic B-group vitamins (B_1 – thiamine, B_6 – pyridoxine and B_{12} – cyanocobalamin) play the role of modulators for the treatment of inflammation and pain, they are essential for the proper functioning of the nervous system. B vitamin deficiencies have been considered as etiological factors in the development of various neurological disorders and a broad spectrum of pathological states. The work examines in detail vitamins B_1 , B_6 and B_{12} and their effect on the course of neuropathies, movement disorders, nociceptive and neuropathic pain. The issues of the synergistic action of these vitamins are highlighted. Evidence of neurotropic B vitamin treatment effectiveness of neuropathy symptoms in different groups of patients is presented. The possibility to use vitamin B_1 and B_6 complex in clinical practice under the condition of individual intolerance of vitamin B_{12} is discussed. Information about Cytipigam® compositum as a drug containing B_1 and B_6 is provided. A clinical case report on the effective use of this drug in clinical practice is described.

Keywords: neurotropic vitamins, vitamin B_1 , thiamine, vitamin B_6 , pyridoxine, vitamin B_{12} , cyanocobalamin, synergism of vitamins, central nervous system injury, peripheral nervous system injury, neuropathy, neuropathic pain

For citation: Pizova NV. The role of neurotropic B vitamins in clinical practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(21):116–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-403>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Восемь витаминов группы В – В₁ (тиамин), В₂ (рибофлавин), В₃ (ниацин), В₅ (пантотеновая кислота), В₆ (пиридоксин), В₇ (биотин), В₉ (фолиевая кислота) и В₁₂ (кобаламин) – образуют группу химически очень неоднородных незаменимых веществ, которые выполняют широкий спектр функций в организме человека [1–4]. Все витамины группы В играют решающую роль коферментов для ферментативных реакций в различных биологических системах [1, 5]. Хотя эти роли различаются, но они тесно взаимосвязаны и дополняют друг друга [2, 6]. Для выполнения коферментной функции биологически активная форма соответствующего витамина (кофермент) должна связываться с соответствующим белком (ферментом), тем самым активируя его ферментную функцию [2, 3]. Некоторые витамины группы В не только способствуют важным физиологическим функциям во всем организме человека, но и обладают нейроспецифическими функциями [1]. Эти витамины, обычно называемые нейротропными витаминами группы В, играют особую важную роль как в центральной (ЦНС), так и периферической нервной системе (ПНС). В частности, витамины В₁, В₆ и В₁₂ необходимы для поддержания нормального функционирования нервной системы [2, 7]. В нескольких отчетах указывается, что применение витаминов группы В способствует улучшению течения невропатий, уменьшению двигательных нарушений, уменьшению ноцицептивной и невропатической боли [8–11].

В ПНС естественным образом происходят процессы повреждения и регенерации. Если баланс этих двух процессов нарушается, например, при таких хронических заболеваниях, как сахарный диабет, то повреждение нервов может привести к развитию периферической нейропатии [12]. В настоящее время показано, что некоторые витамины группы В способствуют регенерации нервов – это витамины В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (кобаламин) [13].

ВИТАМИН В₁ (ТИАМИН)

Давно известно, что витамин В₁ связан с функциями нервной системы. В целом тиамин необходим для многих физиологических функций и среди прочего участвует в метаболизме глюкозы, поддержании функции нервной мембраны, синтезе миелина и нескольких типов нейротрансмиттеров (например, ацетилхолина, серотонина)¹ [4, 14, 15]. Одной из важных функций тиамина считается участие в клеточном энергетическом обмене [16, 17]. Витамин В₁ также косвенно необходим для энергоемкого синтеза нуклеиновых кислот [14–18], производства ацетилхолина и миелина, а также поддержания уровня глутамата, аспартата и гамма-аминомасляной кислоты [19, 20]. Тиамин способствует скорости нервной проводимости, поскольку участвует в поддержании миелиновых оболочек [15, 18].

В дополнение к своим коферментативным функциям тиамин также считается непосредственно участвующим в стимуляции нервов некоферментативным способом из-за его вмешательства в структуру и функцию клеточных мембран и способности регулировать ионные каналы [15, 17, 21]. Кроме того, благодаря своим антиоксидантным свойствам достаточное количество тиамина способствует предотвращению повреждения клеток при гипергликемии [17, 22].

Последствия дефицита тиамина были задокументированы задолго до открытия самого витамина, начиная с китайских медицинских текстов 1500-летней давности, в которых описывалась прогрессирующая слабость, паралич и высокий уровень смертности от заболевания и предполагалось, что это было вызвано «газами в земле», которые попадают в организм через ноги и движутся вверх». Последующие работы предполагают, что болезнь существовала на протяжении всей истории в Азии и других местах [23, 24].

Тиамин является важным водорастворимым витамином, который играет особую роль в энергетическом обмене. Его дефицит представляет множество проблем для клиницистов отчасти из-за широкого клинического спектра, называемого тиаминодефицитарными расстройствами, влияющими на метаболическую, неврологическую, сердечно-сосудистую, дыхательную, желудочно-кишечную и костно-мышечную систему [25].

Дефицит тиамина влияет как на ЦНС, так и на ПНС и может проявляться клинически многогранно. В ПНС типичными проявлениями дефицита тиамина являются развитие полиневритов, чувствительных (тактильных) нарушений, может развиваться боль, нарушается температурная и вибрационная чувствительность. В двигательной системе обычно развиваются параличи в нижних конечностях [3, 14].

ВИТАМИН В₆ (ПИРИДОКСИН)

Витамин В₆ (пиридоксин) был открыт в 1934 г. и до сих пор связан с более чем 140 коферментативными функциями [3, 26, 27]. Он обладает нейропротекторным действием, которое, по-видимому, связано в основном с его способностью регулировать глутаматергическую систему и, следовательно, уровни гамма-аминомасляной кислоты и глутамата [4]. Из-за важной функции кофермента в путях, ответственных за синтез нейротрансмиттеров и миелина, дефицит витамина В₆ может серьезно ухудшать работу ЦНС и ПНС [3, 6, 28].

Неврологические симптомы дефицита витамина В₆ включают нарушения когнитивной функции, судорожные припадки, депрессию, а также синдром запястного канала и полинейропатии с такими симптомами, как парестезия, жгучие и болезненные дизестезии [3, 6, 27–29]. Так, в клиническом исследовании пациентов с синдромом запястного канала (компрессионное повреждение) лечение витамином В₆ увеличивало скорость проведения по сенсорным волокнам и таким образом уменьшало клинические симптомы [30].

¹ World Health Organization. Thiamine Deficiency and its Prevention and Control in Major Emergencies. 1999. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NHD-99.13>.

ВИТАМИН В₁₂ (КОБАЛАМИН)

Открытие витамина В₁₂ (кобаламина) можно отнести к заболеванию, которое давно известно как пернициозная анемия [3, 31, 32]. Несмотря на это, кобаламин также играет важную роль кофермента во многих биохимических процессах, которые поддерживают или восстанавливают здоровье нервной системы. Витамин В₁₂ играет значимую роль в синтезе миелина [31–34]. Он участвует в метаболизме глутаминовой кислоты, снижает уровень глутамата в структурах ЦНС, что обеспечивает выраженный анальгетический эффект [35].

Поскольку витамин В₁₂ участвует во многих важных метаболических путях, его дефицит является огромной проблемой для здоровья. Однако симптомы сильно различаются по степени тяжести и могут проявляться от легких до опасных для жизни расстройств [36]. Неврологические расстройства могут включать полиневриты, невропатии, миелопатии, атрофию зрительного нерва и нарушение когнитивных функций [3, 32, 34, 36–40].

КОМБИНАЦИИ ВИТАМИНОВ В И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Нейротропные витамины группы В играют важную роль как в ЦНС, так и в ПНС. В ПНС они способствуют поддержанию оптимального функционирования нервов. Недостаток витаминов В может привести к развитию нарушений периферических нервов, например, периферических невропатий. Данные свидетельствуют о том, что эти витамины также играют роль в регенерации поврежденных нервов, как показано в нескольких исследованиях на животных [41, 42]. Кроме того, исследования на людях показали, что лечение нейротропными витаминами группы В эффективно снимает симптомы невропатии у разных групп пациентов [11, 42].

Необходимо подчеркнуть, что витамины В₁, В₆ и В₁₂, скорее всего, играют синергическую биохимическую роль в нервной системе. Если учесть тот факт, что развитие, например, полинейропатий различной этиологии считается многофакторным процессом, включающим такие, как окислительный стресс и демиелинизацию [43–46], то идея о синергии витаминов группы В становится еще более вероятной. Участие нейротропных витаминов группы В (В₁, В₆ и В₁₂) в качестве модуляторов воспаления и боли обсуждается давно. Новые данные свидетельствуют об их терапевтическом потенциале при различных болевых состояниях. Кроме того, последние исследования показывают антиноцицептивные, антиаллодинические и антигипералгетические эффекты комбинации этих витаминов, а также их синергические эффекты с известными анальгетиками [47].

Использование витаминов группы В, особенно витаминов В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (кобаламин), для лечения полинейропатии хорошо известно во всем мире [7, 11, 16, 28, 32, 36, 48] и обычно считается безопасным даже при высоких дозах и в долгосрочной перспективе [11]. В редких случаях введение витамина В₁₂ может

быть связано с кожными побочными эффектами [49], в доступной литературе описано развитие угревых высыпаний, вызванных витамином В₁₂ [50–52]. Помимо возникновения кожных побочных эффектов, на витамин В₁₂ в клинической практике могут развиваться аллергические реакции, и в первую очередь встречаются кожные реакции, зуд, крапивница, кожная сыпь. В таких случаях в комплексной терапии заболеваний ЦНС и ПНС, в том числе диабетической невропатии, спинальной невралгии, дефицитарных состояниях препаратом выбора может стать Цитипигам® композитум², который содержит бенфотиамин 100 мг и пиридоксина гидрохлорид 100 мг. Бенфотиамин – жирорастворимое производное тиамина (витамина В₁) – в организме фосфорилируется до биологически активных коферментов тиамин дифосфата и тиамин трифосфата. Фосфорилированная форма пиридоксина (витамина В₆) пиридоксальфосфат также является коферментом ряда ферментов, влияющих на все этапы неокислительного метаболизма аминокислот. Некоторые витамины группы В, являясь коферментами, выполняют важные физиологические функции в организме человека и оказывают нейроспецифические эффекты [1–3]. Синергизм биохимической роли витаминов В₁ и В₆ в нервной системе позволяет обеспечивать ее нормальное функционирование. Синергическая функция нейротропных витаминов группы В в ПНС может быть в первую очередь обусловлена функциями каждого витамина. С точки зрения нейротропной функции витамин В₁ необходим в основном в качестве антиоксиданта, витамин В₆ может выполнять роль нейропротектора [4]. Препарат Цитипигам® композитум применяют внутрь, таблетку следует запивать большим количеством жидкости. Если иное не предписано лечащим врачом, взрослому пациенту следует принимать по 1 таблетке в сутки. В острых случаях после консультации врача доза может быть увеличена до 1 таблетки 3 раза в день.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К.Л.А., 55 лет, обратилась с жалобами на выраженную боль в поясничной и правой ягодичной области ноющего характера (визуальная аналоговая шкала (ВАШ) – 7 баллов), иррадиирующую по задней поверхности правой ноги, усиливающуюся при ходьбе, при смене погоды, при сгибании. Настоящее обострение в течение 2,5 мес. без явных провоцирующих факторов, в связи с чем была консультирована неврологом. Назначался кратковременный курс нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в течение 7 дней, миорелаксанты с временным положительным эффектом, после отмены препаратов боль стала прежней интенсивности. Из анамнеза известно, что боль в поясничном отделе позвоночника беспокоила с 1987 г. Неоднократно проходила периодическое амбулаторное лечение при обострениях с положительной динамикой. Очередное обострение с 23 мая 2023 г. с вышеперечисленными

² Цитипигам® композитум. Режим доступа: <https://citipigam.ru/?ysclid=ln01p4pa7u852722781#about>.

жалобами. Амбулаторное лечение (дексаметазон, НПВС, миорелаксанты) с незначительным положительным эффектом. С 11 августа 2023 г. усиление болей в пояснице с иррадиацией в правую ягодичную область и по задне-латеральной поверхности правой ноги, по поводу чего обратилась за медицинской помощью повторно.

Из анамнеза жизни: росла и развивалась в соответствии с возрастом. Хронические, перенесенные заболевания, операции, травмы отрицает. Пациентка длительное время работает за компьютером, ведет малоподвижный образ жизни. Курение, алкоголь отрицает. Лекарственная непереносимость: витамин В₁₂ (аллергическая сыпь при предыдущих лечениях).

Клинически общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, кожные покровы бледно-розовые. Видимые слизистые чистые. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Частота сердечных сокращений 66 в минуту. Тоны сердца ритмичные, артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень перкуторно по краю реберной дуги. Стул и мочеиспускание в норме.

Неврологический статус: сознание ясное. В месте и времени пациентка ориентирована. Черепные нервы без патологии. Активные, пассивные движения в конечностях в полном объеме и достаточной силе. Фасцикуляций нет. Рефлекторная сфера: карпорадиальные D = S повышены, биципитальные D = S живые, триципитальные D = S низкие. Патологические рефлексы кистевые: нет. Коленные D = S живые, ахилловы – D отсутствует, S низкий. Подошвенные рефлексы D = S живые, типичные. Брюшные D = S средней живости. Чувствительная сфера: легкая гипестезия в области латерального края правой стопы. В остальном поверхностная чувствительность не нарушена. Глубокая чувствительность в норме. Болезненность нервных стволов: нет. Симптомы натяжения отрицательные с двух сторон. Координаторная сфера: поза Ромберга удовлетворительная, координаторные пробы в конечностях в норме, тремора пальцев рук нет, тремора век нет. Вертеброневрологический статус: ограничение объема движений в поясничном отделе позвоночника. Напряжение паравертебральных мышц в поясничном отделе позвоночника умеренное. Болей при пальпации остистых отростков нет. Боль при пальпации паравертебральных точек в поясничном (L5–S1) отделе позвоночника, правой ягодичной области.

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 (5 балл) и депрессии (4 балл).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника: МР-картина дегенеративных изменений поясничного отдела позвоночника; грыжа диска L5–S1 с касанием правого S1 корешка; спондилоартроз.

По данным анамнеза, осмотра, результатов дополнительных лабораторных и инструментальных методов

исследований у пациентки были исключены красные флажки – симптомы,стораживающие в отношении специфических причин болей в поясничном отделе.

Основное заболевание: подострая люмбалгия, люмбо-ишиалгия справа; грыжа межпозвоночного диска L5–S1; спондилоартроз; протрузии межпозвоночных дисков L3–L4, L4–L5.

Учитывая длительный характер болей в поясничной области (около 2,5 мес.), статические нагрузки, отсутствие красных флагов тревоги, отсутствие в неврологическом статусе миелопатической симптоматики, было назначено следующее лечение:

- 1) образовательная беседа по поводу генеза болей в поясничном отделе позвоночника: пациентка была информирована о доброкачественном характере болевого синдрома, объяснены результаты нейровизуализации, даны советы по поддержанию повседневной двигательной активности;
- 2) упражнения лечебной гимнастики;
- 3) назначено комплексное лечение: ацекофенак 100 мг 2 раза в день 10 дней, тизанидин 2 мг 2 раза в день 14–28 дней, витамин В₁ – 2 мл внутримышечно №5 ежедневно, витамин В₆ – 2 мл внутримышечно №5 ежедневно с последующим переходом на пероральный прием препарата Цитипигам® композитум 1 таб. 3 раза 7 дней, далее 1 таб. 2 раза 3 нед. с последующей коррекцией лечения.

Через 2 нед. лечения отмечена положительная динамика: боль в поясничном отделе уменьшилась до 5 баллов по ВАШ, уменьшилось напряжение паравертебральных мышц до легкого и боль при пальпации паравертебральных точек в поясничном (L5–S1) отделе позвоночника с двух сторон и в правой ягодичной области. Пациентка хорошо перенесла назначенную терапию, побочных эффектов не отмечалось. Рекомендовано продолжить прием препарата Цитипигам® композитум 1 таб. 3 раза в течение еще 2 нед.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном клиническом наблюдении представлен случай эффективного лечения люмбалгии с умеренным мышечно-тоническим синдромом и синдромом люмбо-ишиалгии справа у пациентки, имеющей отягощенный аллергологический анамнез (непереносимость витамина В₁₂). Давно отмечено, что прямое нейротропное и анальгезирующее действие витаминов группы В определяет целесообразность их назначения при болевом синдроме. В данном случае терапия болевого синдрома, которая обычно осуществляется ступенчато, начата сразу с учетом принципа увеличения интенсивности терапии, так как была отмечена малая эффективность предыдущего лечения. Поэтому стартовая терапия проводилась НПВС, миорелаксантами и нейротропными витаминами. При уменьшении болевого синдрома НПВС был отменен и оставлена поддерживающая/профилактическая терапия нейротропными витаминами. С учетом аллергоанамнеза препаратом выбора стал Цитипигам® композитум.

Представляется важным, что применение препарата позволило уменьшить у пациентки степень выраженности болевого синдрома и продолжить лечение без дальнейшего использования НПВС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нейротропные витамины В₁, В₆ и В₁₂ имеют разные нейроспецифические функции в нервной системе. Все они важны для поддержания нормальных неврологических функций из-за различных

биохимических способов действия, особенно в качестве коферментов. Современные знания о нейротропных витаминах группы В показывают, что они образуют биохимический синергический эффект при многих патологических состояниях нервной системы. Комбинации витаминов группы В можно эффективно использовать для лечения различных неврологических заболеваний ПНС и ЦНС, а также дефицитарных состояний.



Поступила / Received 19.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 12.10.2023

Принята в печать / Accepted 12.10.2023

Список литературы / References

- Bender DA. B vitamins in the nervous system. *Neurochem Int*. 1984;6(3):297–321. [https://doi.org/10.1016/0197-0186\(84\)90072-x](https://doi.org/10.1016/0197-0186(84)90072-x).
- Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy – A Review. *Nutrients*. 2016;8(2):68. <https://doi.org/10.3390/nu8020068>.
- Zemleni J, Suttie JW, Gregory JF III, Stover PJ (eds.). *Handbook of Vitamins*. 5th ed. Boca Raton: CRC Press; 2013. 605 p. <https://doi.org/10.1201/b15413>.
- Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. 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>.
- Albert MJ, Mathan VI, Baker SJ. Vitamin B12 synthesis by human small intestinal bacteria. *Nature*. 1980;283(5749):781–782. <https://doi.org/10.1038/283781a0>.
- Shideler CE. Vitamin B6: an overview. *Am J Med Technol*. 1983;49(1):17–22. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6342384/>.
- Geller M, Oliveira L, Nigri R, Mezitis S, Ribeiro MG, da Fonseca A et al. B Vitamins for neuropathy and neuropathic pain. *Vitam Miner*. 2017;6(2):161. <https://doi.org/10.4172/2376-1318.1000161>.
- Wang ZB, Gan Q, Rupert RL, Zeng YM, Song XJ. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain*. 2005;114(1-2):266–277. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.027>.
- Bonke D, Nickel B. Improvement of fine motoric movement control by elevated dosages of vitamin B1, B6, and B12 in target shooting. *Int J Vitam Nutr Res Suppl*. 1989;30:198–204. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2507698/>.
- Leuschner J. Antinociceptive properties of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin following repeated oral administration to mice. *Arzneimittelforschung*. 1992;42(2):114–115. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1610417/>.
- Hakim M, Kurniani N, Pinzon RT, Tugaworo D. Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high-dose vitamin B1, B6 and B12: a 12-week prospective non-interventional study in Indonesia. *Asian J Med Sci*. 2018;9(1):32–40. <https://doi.org/10.3126/ajms.v9i1.18510>.
- Baltrusch S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *Biomed Res Int*. 2021;9968228. <https://doi.org/10.1155/2021/9968228>.
- Reyes-García G, Medina-Santillán R, Terán-Rosales F, Castillo-Henkel C, Rodríguez-Silverio J, Torres-López J et al. Analgesic effect of B vitamins in formalin-induced inflammatory pain. *Proc West Pharmacol Soc*. 2001;44:139–140. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11793961/>.
- Isenberg-Grzeda E, Kutner HE, Nicolson SE, Wernicke-Korsakoff-syndrome: under-recognized and under-treated. *Psychosomatics*. 2012;53(6):507–516. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.04.008>.
- Singleton CK, Martin PR. Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Curr Mol Med*. 2001;1(2):197–207. <https://doi.org/10.2174/1566524013363870>.
- Sriram K, Manzanara W, Joseph K. Thiamine in nutrition therapy. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(1):41–50. <https://doi.org/10.1177/0884533611426149>.
- Beltramo E, Berrone E, Tarallo S, Porta M. Effects of thiamine and benfotiamine on intracellular glucose metabolism and relevance in the prevention of diabetic complications. *Acta Diabetol*. 2008;45(3):131–141. <https://doi.org/10.1007/s00592-008-0042-y>.
- Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhöfel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health*. 2003;27(2):134–142. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15303623/>.
- Oszegha K, Ali S, Freeman C, Barker NC, Jabeen S, Maitra S et al. Thiamine deficiency and delirium. *Innov Clin Neurosci*. 2013;10(4):26–32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3659035/>.
- Attaluri P, Castillo A, Edriss H, Nugent K. Thiamine Deficiency: An Important Consideration in Critically Ill Patients. *Am J Med Sci*. 2018;356(4):382–390. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.06.015>.
- Bà A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. *Cell Mol Neurobiol*. 2008;28(7):923–931. <https://doi.org/10.1007/s10571-008-9297-7>.
- Page GL, Laight D, Cummings MH. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. *Int J Clin Pract*. 2011;65(6):684–690. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02680.x>.
- Bourassa MW, Bergeron G, Brown KH. A fresh look at thiamine deficiency – new analyses by the global thiamine alliance. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1498(1):5–8. <https://doi.org/10.1111/nyas.14594>.
- Smith HA. *Forgotten Disease: Illnesses Transformed in Chinese Medicine*. Stanford: Stanford University Press; 2017. 245 p. Available at: <https://zlibrary.to/d/forgotten-disease-illnesses-transformed-in-chinese-medicine-pdf>.
- Smith TJ, Johnson CR, Koshy R, Hess SY, Qureshi UA, Mynak ML et al. Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1498(1):9–28. <https://doi.org/10.1111/nyas.14536>.
- Parra M, Stahl S, Hellmann H. Vitamin B6 and Its Role in Cell Metabolism and Physiology. *Cells*. 2018;7(7):84. <https://doi.org/10.3390/cells7070084>.
- Bernstein AL. Vitamin B6 in clinical neurology. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;585(1):250–260. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb28058.x>.
- Spinneker A, Sola R, Lemmen V, Castillo MJ, Pietrzik K, González-Gross M. Vitamin B6 status, deficiency and its consequences – an overview. *Nutr Hosp*. 2007;22(1):7–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17260529/>.
- Wendolowicz A, Stefańska E, Ostrowska L. Influence of selected dietary components on the functioning of the human nervous system. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2018;69(1):15–21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29517182/>.
- Talebi M, Andalib S, Bakhti S, Ayromlou H, Aghili A, Talebi A. Effect of vitamin B6 on clinical symptoms and electrodiagnostic results of patients with carpal tunnel syndrome. *Adv Pharm Bull*. 2013;3(2):283–288. <https://doi.org/10.5681/apb.2013.046>.
- Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(40):680–685. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0680>.
- 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>.
- Adamo AM. Nutritional factors and aging in demyelinating diseases. *Genes Nutr*. 2014;9(1):360. <https://doi.org/10.1007/s12263-013-0360-8>.
- Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, Adami F. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients*. 2013;5(11):4521–4539. <https://doi.org/10.3390/nu5114521>.
- Морозова ТЕ, Дурнецова ОС. Витамины группы В в клинической практике. *Медицинский совет*. 2014;(18):72–77. Режим доступа: <https://elibrary.ru/thqnjz>.
- Morozova TE, Durnetsova OS. B-group vitamins in clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2014;(18):72–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/thqnjz>.
- Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368(2):149–160. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1113996>.
- Andrés E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004;171(3):251–259. <https://doi.org/10.1503/cmaj.103115>.
- Andrés E, Federici L, Affenberger S, Vidal-Alaball J, Loukili NH, Zimmer J et al. B12 deficiency: a look beyond pernicious anemia. *J Fam Pract*. 2007;56(7):537–542. Available at: https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/Document/September-2017/5607JFP_Article1.pdf.
- Andrés E, Vogel T, Federici L, Zimmer J, Ciobanu E, Kaltenbach G. Cobalamin deficiency in elderly patients: a personal view. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2008;848267. <https://doi.org/10.1155/2008/848267>.
- Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood*. 2008;112(6):2214–2221. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-040253>.
- Nedeljkovic P, Zmijanac D, Draskovic-Pavlovic B, Vasiljevska M. Vitamin B complex treatment improves motor nerve regeneration and recovery of muscle function in a rodent model of peripheral nerve injury. *Arch Biol Sci*. 2017;69(2):361–368. <https://doi.org/10.2298/ABS160320114N>.

42. Rizvi A, Ahmad A, Rizvi Z. Efficacy of combination of vitamin B1, B6 and B12 in management of diabetic peripheral neuropathy. *Pak J Med Sci*. 2013;(7):801–804. Available at: https://pjmhsnline.com/2013/july_sep/pdf/801%20%20Efficacy%20of%20Combination%20of%20Vitamin%20B1,%20B6%20and%20B12%20in%20Management%20of%20Diabetic%20Peripheral%20Neuropathy.pdf.
43. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Res*. 2016;5:738. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7898.1>.
44. Mellion M, Gilchrist JM, de la Monte S. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic, or both? *Muscle Nerve*. 2011;43(3):309–316. <https://doi.org/10.1002/mus.21946>.
45. Miranda-Massari JR, Gonzalez MJ, Jimenez FJ, Allende-Vigo MZ, Duconge J. Metabolic correction in the management of diabetic peripheral neuropathy: improving clinical results beyond symptom control. *Curr Clin Pharmacol*. 2011;6(4):260–273. <https://doi.org/10.2174/157488411798375967>.
46. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:174. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00174>.
47. Paez-Hurtado AM, Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. Mechanisms of action of vitamin B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), and B12 (cobalamin) in pain: a narrative review. *Nutr Neurosci*. 2023;26(3):235–253. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2022.2034242>.
48. Head KA. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern Med Rev*. 2006;11(4):294–329. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17176168/>.
49. Veraldi S, Benardon S, Diani M, Barbareschi M. Acneiform eruptions caused by vitamin B12: a report of five cases and review of the literature. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(1):112–115. <https://doi.org/10.1111/jocd.12360>.
50. Bahbouhi I, Aboudourib M, Hocar O, Amal S. Vitamin B12 induced acneiform eruption. *Heliyon*. 2023;9(5):e16120. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16120>.
51. Balta I, Ozuguz P. Vitamin B12-induced acneiform eruption. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(2):94–95. <https://doi.org/10.3109/15569527.2013.808657>.
52. Elmas ÖF, Metin MS, Özyurt K, Atasoy M. Vitamin B12: An underestimated cause of acneiform drug eruption. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13531. <https://doi.org/10.1111/dth.13531>.

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing the data.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

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

Особенности клинического течения нейродегенеративного заболевания головного мозга, обусловленного мутациями в гене нейрофасцита и сукцинатдегидрогеназы: клинический случай

Е.А. Ткачук^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7525-2657>, zdorowie38@gmail.com

Т.А. Астахова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1427-4734>, tatjana_astahova@mail.ru

Л.В. Рычкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>, rychkova.nc@gmail.com

О.В. Бугун¹, <https://orcid.org/0000-0002-2162-3683>, clinica_zam1@inbox.ru

¹ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16

² Иркутский государственный медицинский университет; 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

Резюме

Нейродегенеративные заболевания головного мозга представляют серьезную проблему в диагностике и лечении. Особый интерес представляют заболевания, вызванные сложными мутациями, клиническая картина которых выглядит неоднозначно. Представлено описание клинического случая нейродегенеративного заболевания головного мозга с симметричным поражением полушарий мозжечка в проекции зубчатых ядер в области верхней и средней ножки мозжечка и покрывки среднего мозга по ходу кортикоспинальных трактов в субкортикальных отделах лобно-теменных областей головного мозга. Показано, что данные клинические проявления обусловлены формированием мелких очагов демиелинизации в белом веществе головного мозга. Причиной заболевания явился дефицит митохондриального комплекса II ядерного типа 4, что вызвано мутациями в генах *NFASC* (кодирующим нейрофасцин) и *SDHB* (кодирующим сукцинатдегидрогеназу). Ведущими клиническими проявлениями в данном случае являлись двигательные нарушения в виде стойкого двустороннего птоза, наружной офтальмоплегии, атрофии дисков зрительных нервов, пигментной дегенерации сетчатки, подкорковой дизартрии, нейросенсорной тугоухости, когнитивные нарушения. Заболевание длительное время развивалось латентно, что затрудняло его диагностику. Выявлен сложный генетический дефект, включающий мутации в гене нейрофасцита и сукцинатдегидрогеназы. Обсуждаются методы лечения заболевания.

Ключевые слова: наследственные болезни, дефицит митохондриального комплекса II ядерного типа 4, нейродегенеративные заболевания, синдром двигательных нарушений, демиелинизация, поражение мозжечка, умственная отсталость

Для цитирования: Ткачук ЕА, Астахова ТА, Рычкова ЛВ, Бугун ОВ. Особенности клинического течения нейродегенеративного заболевания головного мозга, обусловленного мутациями в гене нейрофасцита и сукцинатдегидрогеназы: клинический случай. *Медицинский совет*. 2023;17(21):122–127. <https://doi.org/10.21518/ms2023-414>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the clinical course of neurodegenerative brain disease caused by mutations in the neurophacitis and succinate dehydrogenase gene: clinical case

Elena A. Tkachuk^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7525-2657>, zdorowie38@gmail.com

Tatyana A. Astakhova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1427-4734>, tatjana_astahova@mail.ru

Lyubov V. Rychkova¹, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>, rychkova.nc@gmail.com

Olga V. Bugun¹, <https://orcid.org/0000-0002-2162-3683>, clinica_zam1@inbox.ru

¹ Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 16, Timiryazev St., Irkutsk, 664003, Russia

² Irkutsk State Medical University; 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia

Abstract

Neurodegenerative diseases of the brain pose a serious challenge in diagnosis and treatment. Of particular interest are diseases caused by complex mutations, the clinical picture of which is ambiguous. The article presents a description of a clinical case of a neurodegenerative disease of the brain with symmetrical damage to the cerebellar hemispheres in the projection of the dentate nuclei, in the region of the superior and middle cerebellar peduncles, in the region of the midbrain tegmentum, along the corticospinal tracts, in the subcortical sections of the frontoparietal regions of the brain. It has been shown that these clinical manifestations are caused by the formation of small foci of demyelination in the white matter of the brain. The cause of the disease was revealed to be a deficiency of mitochondrial complex II, nuclear type 4, which is caused by mutations in the *NFASC* (encoding neurofascin) and *SDHB* (encoding succinate dehydrogenase) genes. The leading clinical manifes-

tations in this case were motor disorders in the form of persistent bilateral ptosis, external ophthalmoplegia, optic disc atrophy, retinal pigmentary degeneration, subcortical dysarthria, sensorineural hearing loss, and cognitive impairment. However, the clinical picture of this disease developed latently for a long time, which made its diagnosis difficult. The reason for this was a complex genetic defect including mutations in the neurofasciitis and succinate dehydrogenase gene. The paper provides a discussion of currently known effective methods of treating the disease.

Keywords: hereditary diseases, deficiency of mitochondrial complex II nuclear type 4, neurodegenerative diseases, movement disorder syndrome, demyelination, cerebellar lesion, mental retardation

For citation: Tkachuk EA, Astakhova TA, Rychkova LV, Bugun OV. Features of the clinical course of neurodegenerative brain disease caused by mutations in the neurofasciitis and succinate dehydrogenase gene: clinical case. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(21):122–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-414>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные нейродегенеративные заболевания головного мозга у детей являются гетерогенной группой заболеваний и представляют собой широкий спектр различных по своей природе заболеваний, при которых происходит постепенная гибель нервных клеток [1, 2]. Эти заболевания характеризуются прогрессирующим течением, нарастанием интеллектуального дефицита, нарушением моторных функций и развиваются постепенно [1, 3]. Могут манифестировать в любом возрасте, однако манифестация в детском возрасте определяет более тяжелое течение, но также предоставляет возможность применять наиболее эффективные и современные методы лечения, такие как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток или генотерапия [1, 2].

Диагностика нейродегенеративных заболеваний остается сложной задачей, особенно в кратчайшие сроки, что позволило бы применить новые технологии терапии. Особо актуальна проблема поиска этиологического и патогенетического лечения в связи увеличением количества детей с интеллектуальными нарушениями и затруднением в обучении, которые на начальном этапе развития расцениваются как незначительные и преходящие [4, 5].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик, 16 лет, поступил в отделение клиники Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека с диагнозом «нейродегенеративное заболевание головного мозга» (G31.8 по Международной классификации 10-го пересмотра (МКБ-10)). Жалобы при поступлении на опущение век, дефицит массы тела, плохую успеваемость в школе, нарушение походки (покачивается при ходьбе).

Ребенок от 3-й беременности, 3-х родов. Беременность протекала без особенностей. Роды срочные, самостоятельные, не осложненные. Оценка по шкале Апгар при рождении составила 8–9 баллов. Масса тела при рождении 3150 г. Период новорожденности протекал без особенностей. Отмечалась задержка психического и речевого развития. Моторное развитие не страдало: стал держать голову в 1 мес. жизни, сидеть без поддержки в 6 мес., ходить в 12 мес. В генеалогическом анамнезе у двоюродного дедушки отмечалась задержка роста и дефицит массы тела. На момент обследования в семье 5 детей:

мальчик 20 лет здоров, девочка 19 лет имеет расщелину мягкого неба (прооперирована), мальчик 12 лет имеет заикание, девочка 8 лет здорова.

Птоз отмечается с декабря 2019 г. (с 13 лет), его развитие мама ни с чем не связывает. Задержка роста и снижение массы тела были отмечены в возрасте 5 лет после перенесенного стресса (семейные взаимоотношения родителей).

Находился на лечении в Красноярском краевом клиническом центре охраны материнства и детства с основным диагнозом «нейродегенеративное заболевание неуточненное» (G31.9 по МКБ-10) с симметричным поражением полушарий мозжечка в проекции зубчатых ядер в области верхней и средней ножки мозжечка и покрышки среднего мозга по ходу кортикоспинальных трактов в субкортикальных отделах лобно-теменных областей головного мозга с перифокальным отеком с формированием мелких очагов демиелинизации в белом веществе головного мозга, умеренно выраженных, расположенных паравентрикулярно; атаксический синдром, двусторонний птоз 3-й степени, подкорковая дизартрия, атрофия дисков зрительных нервов, белково-энергетическая недостаточность. Сопутствующий диагноз: низкорослость (?). Дифференциальный диагноз: митохондриальное заболевание (?); лейкодистрофия.

Состояние при поступлении средней степени тяжести по степени неврологического дефицита. Рост 150 см, масса тела 29 кг. Астенического телосложения. Физическое развитие среднее, дизгармоничное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 14 в минуту. Тоны сердца ритмичные, чистые, с частотой 60 в минуту. Артериальное давление 100/60 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Тазовые функции контролирует хорошо.

При неврологическом исследовании выявлен двусторонний птоз, напряжение паравerteбральных мышц в шейном отделе позвоночника, нарушение походки (идет пошатываясь, широко расставив ноги), сила мышц 3 балла, слабость мышц, фиксирующих лопатки, крыловидные лопатки. Инструкции не выполняет. В позе Ромберга пошатывается. При выполнении координационных проб в конечностях промахивается.

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены симметричные

участки измененных МР-сигналов в полушариях мозжечка (проекция зубчатых ядер), в области верхнесредней ножки мозжечка и покрышки среднего мозга и по ходу кортикоспинальных трактов, а также в субкортикальных отделах лобно-теменных областей головного мозга. Отмечены МР-признаки очагов демиелинизации в белом веществе головного мозга, которые умеренно выражены и располагаются в паравентрикулярных участках и веществе затылочных долей. Имеется гипертрофия лимфоидной ткани задней стенки носоглотки.

При исследовании с помощью игольчатой электромиограммы дельтовидной мышцы справа отмечено снижение амплитуды и длительности потенциалов двигательных единиц (что в большей степени соответствует миогенной перестройке двигательных единиц). Электроэнцефалография выявила устойчивый замедленный аналог альфа-ритма во всех отделах. Врач-офтальмолог обнаружил гиперметропический астигматизм, птоз, парез горизонтальных глазодвигательных мышц, пигментную дегенерацию сетчатки.

Ребенок проконсультирован в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева и Российском научно-исследовательском медицинском университете имени Н.И. Пирогова. Заподозрено нейродегенеративное заболевание наследственного характера. Рекомендовано проведение секвенирования полного экзона, исследование крови на аминокислоты, ацилкарнитины и лактат крови.

Проведенное полноэкзонное секвенирование выявило мутацию в гене *SDHB* (гетерозигота), дефицит митохондриального комплекса II ядерного типа 4, мутацию в гене *NFASC* (609145) на хромосоме 1q32 (гетерозигота).

Клинический диагноз: G31.8 по МКБ-10 – нейродегенеративное заболевание головного мозга с симметричным поражением полушарий мозжечка в проекции зубчатых ядер в области верхней и средней ножки мозжечка покрышки среднего мозга по ходу кортикоспинальных трактов в субкортикальных отделах лобно-теменных областей головного мозга, а также с формированием мелких очагов демиелинизации в белом веществе головного мозга, умеренно выраженных, расположенных паравентрикулярно на фоне дефицита митохондриального комплекса II ядерного типа 4, мутации в гене *NFASC* (609145) на хромосоме 1q32 с нарушением митохондриального обмена с атаксическим синдромом; синдромом двигательных нарушений в виде стойкого двустороннего птоза 2–3-й степени, наружной офтальмоплегией, частичной атрофией дисков зрительных нервов обоих глаз, пигментной дегенерацией сетчатки, подкорковой дизартрией с легкой двусторонней нейросенсорной тугоухостью с умеренными когнитивными нарушениями.

Сопутствующий диагноз: нарушение ритма сердца, синусовая аритмия с тенденцией к брадикардии; частичная атрофия зрительного нерва; гиперметропический астигматизм; птоз 2-й степени; парез горизонтальных глазодвигательных мышц; пигментная дегенерация сетчатки ОУ; низкорослость; умеренная белково-энергетическая недостаточность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из того что обе мутации находятся в одной хромосоме и близко расположены, т. е. на хромосоме 1p36.13 (*SDHB*) и 1q32.1 (*NFASC*), с большой вероятностью можно предположить, что произошла трансверсия. В литературе имеются наблюдения мутаций в гене *SDHB* у детей с признаками неврологических нарушений, лейкоэнцефалопатией, раком почки, параганглиомами. Мутация в гене *NFASC* вызывает нарушение развития нервной системы с центральной и периферической двигательной дисфункцией [6, 7]. Несмотря на то что в представленном случае произошли две достаточно тяжелые мутации, они не привели к выраженным клиническим проявлениям и раннему тяжелому течению заболевания. Это можно объяснить тем, что одна мутация смягчила действие другой [8, 9].

Известно, что мутация в гене *SDHB* вызывает нарушение образования сукцинатдегидрогеназы (SDH). Этот фермент является компонентом комплекса II митохондрий. Фрагмент, кодирующий SDH, состоит из 4 субъединиц: флавопротеин (SDHA), железосерный белок (SDHB) и два интегральных мембранных белка – SDHC (602413) и SDHD (602690) [5, 7]. В данном случае одна из мутаций произошла в гене *SDHB*, т. е. субъединице, содержащей SDHB. Ген *SDHB* расположен в ядре в хромосоме 1p36.13 [6, 8, 9]. SDH является активным ферментом цикла Кребса [10]. Исследователи, изучавшие ген *SDHB*, заявили, что его продукт SDH вместе с фумаратгидратазой действует как супрессор опухолей. Наличие у пациентов зародышевых мутаций в гене *SDHB* предрасполагает к лейомиомам, раку почки, параганглиомам. SDH-дефицитные клетки и опухоли накапливают фумарат и в меньшей степени – сукцинат. В опухолях с дефицитом SDH в основном накапливается сукцинат [11, 12].

В то же время изучение биологического действия сукцината показало, что его действие увеличивает оксигенацию тканей [12]. Изучение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) показало, что малое количество симптомов при обострении у пациентов связано с увеличением синтеза сукцината [13, 14]. Выявлено, что смягчение начальных стадий ХОБЛ протекало с увеличением синтеза сукцината и снижением SDH [13].

В литературе приводится опыт применения сукцинатсодержащего препарата цитофлавина в качестве нейропротекторной терапии при ишемическом инсульте, что способствовало уменьшению очага поражения головного мозга [15].

Вторая мутация – в гене *NFASC* (609145) изменяет белок нейрофасцин. Белок представляет собой молекулу адгезии клеток иммуноглобулина семейства L1 (нейронных молекул распознавания). Он участвует в субклеточном нацеливании аксонов и формировании синапсов во время развития нервной системы [16]. Нейрофасцин играет ключевую роль в развитии и функционировании начального сегмента аксона (AIS) и перехватов Ранвье в центральной и периферической нервной системе [17].

Как сообщают E. Monfrini et al., мутация в гене *NFASC* вызывает нарушение развития нервной системы

с центральной и периферической двигательной дисфункцией. Нарушение представляет собой аутосомно-рецессивное неврологическое заболевание с очень варибельным фенотипом. Тяжелая форма может проявляться выраженной гипотонией, требующей искусственной вентиляции легких и кормления через зонд, резкой задержкой развития, отсутствием тактильных реакций и зрительного контакта. Легкая форма может протекать как прогрессирующая атаксия с инфантильным началом и демиелинизирующей периферической невропатией [18]. В представленном клиническом случае наблюдается наложение патогенеза двух мутаций, что изменяет клинические проявления и затрудняет диагностику заболевания. Большой проблемой при выявлении подобной патологии является выбор терапии. В настоящий момент не разработано этиологического лечения данной патологии, однако в литературе обсуждаются вопросы нейротрансплантации донорских стволовых и фетальных клеток при таких нейродегенеративных заболеваниях, как паркинсонизм и болезнь Хантингтона [1, 19].

При лечении нейродегенеративных заболеваний, патогенез которых обусловлен мутациями конкретных генов, безусловно, требуется вмешательство в организм пациента на геномном уровне. Генная терапия позволяет как подавить, так и усилить экспрессию гена-мишени. В настоящее время для ее коррекции существует ряд подходов, некоторые из них находятся в экспериментальном статусе, тогда как другие уже проходят клинические испытания [1, 18]. Возможности клеточной терапии в центральной нервной системе интенсивно изучаются для преодоления посттравматических и постишемических дефектов нервной ткани,

а также для лечения нейродегенеративных заболеваний. Вместе с тем клиницисты сталкиваются с этическими проблемами, например, возможностью применения ткани плода, высокой вероятностью опухолевой трансформации трансплантированных клеток [6, 17, 20–22]. Для повышения эффективности нейротрансплантации в настоящее время активно исследуются возможности применения генетически модифицированных стволовых клеток, экспрессирующих терапевтические гены, с целью доставки в область нейродегенерации факторов, поддерживающих выживание нейронов и рост нервных волокон. В данный момент разработано несколько технологий доставки генетического материала в эукариотические клетки [1, 23–27]. Использование генотерапевтических методов для лечения наследственных заболеваний, безусловно, демонстрирует чрезвычайно широкие возможности и высокий потенциал. В этом направлении идет активный поиск решений, и по многим направлениям есть успехи [24, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения современной генетики [2, 24] позволяют эффективно лечить самые сложные заболевания, в том числе и нейродегенеративные. Внедрение новых технологий генотерапии в лечебный процесс позволит эффективно справляться с самыми сложными заболеваниями и повысит качество медицинской помощи.



Поступила / Received 11.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 29.09.2023
Принята в печать / Accepted 12.10.2023

Список литературы / References

- Исламов РР, Ризванов АА, Гусева ДС, Киясов АП. Генная и клеточная терапия нейродегенеративных заболеваний. *Гены и клетки*. 2007;2(3):29–37. Режим доступа: <https://genescells.ru/2313-1829/article/view/122372>. Islamov RR, Rizvanov AA, Guseva DS, Kiasov AP. Gene and stem-cell therapy for neurodegenerative diseases. *Genes & Cells*. 2007;2(3):29–37. (In Russ.) Available at: <https://genescells.ru/2313-1829/article/view/122372>.
- Ткачук ЕА, Семинский ИЖ. Роль генетики в современной медицине. *Байкальский медицинский журнал*. 2022;1(1):81–88. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2022-1-81-88>. Tkachuk EA, Seminsky IZ. The Role of Genetics in Modern Medicine. *Baikal Medical Journal*. 2022;1(1):81–88. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2022-1-81-88>.
- Федосеева ИФ, Попонникова ТВ, Галиева ГЮ, Мошнеруц СВ. Клинический случай редкого нейродегенеративного заболевания с накоплением железа в мозге, тип 4, у ребенка 15 лет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(5):109–113. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-109-113>. Fedoseeva IF, Poponnikova TV, Galieva GYu, Moschnegootz SV. Clinical case of a rare neurodegenerative disease with iron accumulation in the brain, type 4, in a 15-year-old child. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(5):109–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-109-113>.
- Осадчая ИВ, Дежкина СА. Нарушение интеллектуального развития у детей дошкольного и младшего школьного возраста. *Проблемы современного педагогического образования*. 2020;67(2):121–125. Режим доступа: <https://gpa.cfuv.ru/attachments/article/4601/Выпуск%2067%20часть%202,%202020%20год.pdf>. Osadchaya IV, Dezhkina SA. Intellectual development disorders in children of preschool and primary school age. *Problems of Modern Teacher Education*. 2020;67(2):121–125. (In Russ.) Available at: <https://gpa.cfuv.ru/attachments/article/4601/Выпуск%2067%20часть%202,%202020%20год.pdf>.
- Levi S, Tiranti V. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders: Valuable Models Aimed at Understanding the Pathogenesis of Iron Deposition. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12(1):27. <https://doi.org/10.3390/ph12010027>.
- Anazi S, Maddirevula S, Salpietro V, Asi YT, Alsahli S, Alhashem A et al. Expanding the genetic heterogeneity of intellectual disability. *Hum Genet*. 2017;136(11-12):1419–1429. <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1843-2>.
- Kita K, Oya H, Gennis RB, Ackrell BA, Kasahara M. Human complex II (succinate-ubiquinone oxidoreductase): cDNA cloning of iron sulfur (lp) subunit of liver mitochondria. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;166(1):101–108. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(90\)91916-g](https://doi.org/10.1016/0006-291x(90)91916-g).
- Leckschat S, Ream-Robinson D, Scheffler IE. The gene for the iron sulfur protein of succinate dehydrogenase (SDH-IP) maps to human chromosome 1p35-36.1. *Somat Cell Mol Genet*. 1993;19(5):505–511. <https://doi.org/10.1007/BF01233256>.
- Mascarello JT, Soderberg K, Scheffler IE. Assignment of a gene for succinate dehydrogenase to human chromosome 1 by somatic cell hybridization. *Cytogenet Cell Genet*. 1980;28(1-2):121–135. <https://doi.org/10.1159/000131520>.
- Pollard PJ, Briere JJ, Alam NA, Barwell J, Barclay E, Wortham NC et al. Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF1alpha in tumours which result from germline FH and SDH mutations. *Hum Mol Genet*. 2005;14(15):2231–2239. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi227>.
- Oostveen FG, Au HC, Meijer PJ, Scheffler IE. A Chinese hamster mutant cell line with a defect in the integral membrane protein CII-3 of complex II of the mitochondrial electron transport chain. *J Biol Chem*. 1995;270(44):26104–26108. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.44.26104>.
- Голубев РВ, Смирнов АВ. Расширение представлений о механизмах действия сукцинатсодержащих диализирующих растворов. *Нефрология*. 2017;21(1):19–24. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-1-19-24>. Golubev RV, Smirnov AV. Expanding the frontiers of succinate-containing dialysate's effects. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(1):19–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-1-19-24>.
- Young AL, Baysal BE, Deb A, Young WF Jr. Familial malignant catecholamine-secreting paraganglioma with prolonged survival associated with mutation in the succinate dehydrogenase B gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4101–4105. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020312>.

14. Бельских ЭС, Урясьев ОМ, Звягина ВИ, Фалетрова СВ. Сукцинат и сукцинатдегидрогеназа моно-ядерных лейкоцитов крови как маркеры адаптации митохондрий к гипоксии у больных при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2020;28(1):13–20. <https://doi.org/10.23888/PAVLOV202028113-20>. Belskikh ES, Uryasiev OM, Zvyagina VI, Faletrova SV. Succinate and Succinate Dehydrogenase of Mononuclear Blood Leukocytes as Markers of Adaptation of Mitochondria to Hypoxia in Patients with Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(1):13–20. <https://doi.org/10.23888/PAVLOV202028113-20>.
15. Валеев ВВ, Коваленко АЛ, Таликова ЕВ, Заплутанов ВА, Дельви́г-Каменская ТЮ. Биологические функции сукцината (обзор зарубежных экспериментальных исследований). *Антибиотики и химиотерапия*. 2015;60(9–10):33–37. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/620>. Valeev VV, Kovalenko AL, Talikova EV, Zaplutanov VA, Delvig-Kamenskaya TYu. Biological Functions of Succinate (a Review of Foreign Experimental Studies). *Antibiotics and Chemotherapy*. 2015;60(9–10):33–37. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/620>.
16. Ango F, di Cristo G, Higashiyama H, Bennett V, Wu P, Huang ZJ. Ankyrin-based subcellular gradient of neurofascin, an immunoglobulin family protein, directs GABAergic innervation at purkinje axon initial segment. *Cell*. 2004;119(2):257–272. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.10.004>.
17. Smigiel R, Sherman DL, Rydzanicz M, Walczak A, Mikolajkow D, Krolak-Olejnik B et al. Homozygous mutation in the Neurofascin gene affecting the glial isoform of Neurofascin causes severe neurodevelopment disorder with hypotonia, amimia and areflexia. *Hum Mol Genet*. 2018;27(21):3669–3674. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy277>.
18. Monfrini E, Straniero L, Bonato S, Monzio Compagnoni G, Bordini A, Dilella R et al. Neurofascin (NFASC) gene mutation causes autosomal recessive ataxia with demyelinating neuropathy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;63:66–72. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.045>.
19. Giasson BI, Duda JE, Quinn SM, Zhang B, Trojanowski JQ, Lee VM. Neuronal alpha-synucleinopathy with severe movement disorder in mice expressing A53T human alpha-synuclein. *Neuron*. 2002;34(4):521–533. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00682-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00682-7).
20. Smith RA, Miller TM, Yamanaka K, Monia BP, Condon TP, Hung G et al. Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2290–2296. <https://doi.org/10.1172/JCI25424>.
21. Brun AC, Fan X, Björnsson JM, Humphries RK, Karlsson S. Enforced adenoviral vector-mediated expression of HOXB4 in human umbilical cord blood CD34+ cells promotes myeloid differentiation but not proliferation. *Mol Ther*. 2003;8(4):618–628. [https://doi.org/10.1016/S1525-0016\(03\)00237-5](https://doi.org/10.1016/S1525-0016(03)00237-5).
22. Nagase T, Ishikawa K, Suyama M, Kikuno R, Miyajima N, Tanaka A et al. Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XI. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which code for large proteins in vitro. *DNA Res*. 1998;5(5):277–286. <https://doi.org/10.1093/dnares/5.5.277>.
23. Ткачук ЕА, Семинский ИЖ. Методы современной генетики. *Байкальский медицинский журнал*. 2023;2(1):60–71. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-1-60-71>. Tkachuk EA, Seminsky IZ. Methods of modern genetics. *Baikal Medical Journal*. 2023;2(1):60–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-1-60-71>.
24. Смирнихина СА, Лавров АВ. Генная терапия наследственных заболеваний с использованием технологии CRISPR/Cas9 in vivo. *Медицинская генетика*. 2016;15(9):3–11. Режим доступа: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/167>. Smirnikhina SA, Lavrov AV. Gene therapy of hereditary diseases by CRISPR/Cas9 technology in vivo. *Medical Genetics*. 2016;15(9):3–11. (In Russ.) Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/167>.
25. Айтбаев КА, Муркамилов ИТ, Муркамилова ЖА, Юсупов ФА. Генная терапия болезней человека: последние достижения и ближайшие перспективы развития. *Архивъ внутренней медицины*. 2022;12(5):363–369. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-5-363-369>. Aitbaev KA, Murkamilov IT, Murkamilova ZA, Yusupov FA. Gene Therapy for Human Diseases: Recent Achievements and Near-Term Development Prospects. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;12(5):363–369. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-5-363-369>.
26. Безбородова ОА, Немцова ЕР, Кармакова ТА, Венедиктова ЮБ, Панкратов АА, Алексеев ИВ и др. Современные тенденции развития противоопухолевой генной и клеточной терапии. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2019;6(5):65–66. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wvqjbo>. Bezborodova OA, Nemtsova ER, Karmakova TA, Venediktova YuB, Pankratov AA, Alekseenko IV. Modern trends in anti-tumor gene and cell therapy. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2019;6(5):65–66. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/wvqjbo>.
27. Schimke RN, Collins DL, Stolle CA. Paraganglioma, neuroblastoma, and a SDHB mutation: Resolution of a 30-year-old mystery. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(6):1531–1535. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33384>.
28. Саматосенков ИВ, Алексеева КВ, Журавлева МН. Сравнение эффективности стимулирования ангиогенеза в ишемизированных конечностях крыс при доставке комбинации генов VEGF и Ang прямым и клеточно-опосредованным способами. *Креативная кардиология*. 2019;13(3):250–262. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2019-13-3-250-262>. Samatoshenkov IV, Alekseeva KV, Zhuravleva MN. Comparison of the effectiveness of angiogenesis stimulation in the ischemic limbs of rats when delivering a combination of VEGF and Ang genes in direct and cell-mediated ways. *Creative Cardiology*. 2019;13(3):250–262. (In Russ.) <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2019-13-3-250-262>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.А. Ткачук

Концепция и дизайн исследования – Е.А. Ткачук, Т.А. Астахова

Написание текста – Е.А. Ткачук, Т.А. Астахова

Сбор и обработка материала – Е.А. Ткачук, Т.А. Астахова

Обзор литературы – Е.А. Ткачук, Т.А. Астахова

Перевод на английский язык – Е.А. Ткачук

Анализ материала – Е.А. Ткачук

Редактирование – О.В. Бугун

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.В. Рычкова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena A. Tkachuk

Study concept and design – Elena A. Tkachuk, Tatyana A. Astakhova

Text development – Elena A. Tkachuk, Tatyana A. Astakhova

Collection and processing of material – Elena A. Tkachuk, Tatyana A. Astakhova

Literature review – Elena A. Tkachuk, Tatyana A. Astakhova

Translation into English – Elena A. Tkachuk

Material analysis – Elena A. Tkachuk

Editing – Olga V. Bugun

Approval of the final version of the article – Lyubov V. Rychkova

Согласие пациента на публикацию: законные представители пациента подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient's legal representatives signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Ткачук Елена Анатольевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет; 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1; старший научный сотрудник лаборатории психонейросоматической патологии детского возраста, Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; zdorowie38@gmail.com

Астахова Татьяна Александровна, к.м.н., врач-генетик, научный сотрудник, Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; tatjana_astahova@mail.ru

Рычкова Любовь Владимировна, член-корр. РАН, д.м.н., директор, Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; rychkova.nc@gmail.com

Бугун Ольга Витальевна, д.м.н., заместитель директора, Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; clinica_zam1@inbox.ru

Information about the authors:

Elena A. Tkachuk, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University; 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia; Senior Researcher, Laboratory of Psychoneurosomatic Pathology of Children, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 16, Timiryazev St., Irkutsk, 664003, Russia; zdorowie38@gmail.com

Tatyana A. Astakhova, Cand. Sci. (Med.), Geneticist, Researcher, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 16, Timiryazev St., Irkutsk, 664003, Russia; tatjana_astahova@mail.ru

Lyubov V. Rychkova, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Director, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 16, Timiryazev St., Irkutsk, 664003, Russia; rychkova.nc@gmail.com

Olga V. Bugun, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 16, Timiryazev St., Irkutsk, 664003, Russia; clinica_zam1@inbox.ru

Перспективы применения уратснижающей терапии у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и подагрой

Е.В. Панина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>, buipvybho@gmail.com

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

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

Резюме

Подагра – хроническое заболевание, характеризующееся приступами артрита, чаще нижних конечностей, которые развиваются в условиях длительной гиперурикемии, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами. В последнее десятилетие отмечается рост распространенности и гиперурикемии, и подагры, что вызывает беспокойство не только у ревматологов, но и врачей смежных специальностей. Это обусловлено тем, что мочевая кислота, откладываясь не только в суставах, но и в других органах и тканях, способствует развитию сердечно-сосудистых, метаболических заболеваний, а также хронической болезни почек и остеоартрита. Доказано, что даже бессимптомная гиперурикемия, а не только гиперурикемия как компонент клинической подагры, способствует более тяжелому течению указанных коморбидных патологий. Вероятно, решающее значение в нозогенезе полипатологии играет поддержание хронического системного воспалительного процесса, окислительного стресса и формирование эндотелиальной дисфункции. Накопленные научные данные свидетельствуют о том, что достижение целевых уровней мочевой кислоты (менее 360 мкмоль/л в случае бестопусной формы подагры и менее 300 мкмоль/л в случае тофусной подагры) приводит к снижению частоты церебральных, сердечно-сосудистых, почечных событий. Представляется многообещающим и назначение уратснижающих препаратов пациентам с гиперурикемией и наличием риска сахарного диабета 2-го типа и остеоартритом. Среди зарегистрированных в Российской Федерации уратснижающих препаратов фебуксостат показывает наиболее высокую эффективность и безопасность, а также обладает нефропротективным действием, что особенно важно у пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации. В статье подробно рассмотрено влияние фебуксостата на различные органы и системы у пациентов с подагрой и бессимптомной гиперурикемией.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, фебуксостат, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, остеоартрит

Благодарности. Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями (остеоартрит, остеопороз, саркопения, подагра, пирофосфатная артропатия) и мультиморбидностью (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания)» №1021051403074-2.

Для цитирования: Панина ЕВ, Елисеев МС. Перспективы применения уратснижающей терапии у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и подагрой. *Медицинский совет.* 2023;17(21):128–134. <https://doi.org/10.21518/ms2023-404>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects for prescription of urate-lowering therapy in patients with asymptomatic hyperuricemia and gout

Elena V. Panina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>, buipvybho@gmail.com

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

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

Abstract

Gout is a chronic disease characterized by attacks of arthritis, most often of the lower extremities, which develop under conditions of prolonged hyperuricemia caused by environmental and/or genetic factors. In the last decade, there has been an increase in the prevalence of both hyperuricemia and gout, which causes concern not only among rheumatologists, but also among doctors of related specialties. This is due to the fact that uric acid, deposited not only in joints, but also in other organs and tissues, contributes to the development of cardiovascular and metabolic diseases, as well as chronic kidney disease and osteoarthritis. It has been proven that even asymptomatic hyperuricemia, and not just hyperuricemia as a component of clinical gout, contributes to a more severe course of these comorbid pathologies. Probably, the maintenance of a chronic systemic inflammatory process, oxidative stress and the formation of endothelial dysfunction play a decisive role in the nosogenesis of polyopathy. Accumulated scientific evidence suggests that achieving target levels of uric acid (less than 360 μmol/L in the case of atophus gout and less than 300 μmol/L in the case of tophi gout) leads to a reduction in the incidence

of cerebral, cardiovascular, and renal events. Prescribing urate-lowering drugs to patients with hyperuricemia and at risk for type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis also appears promising. Among the urate-lowering drugs registered in the Russian Federation, febuxostat shows the highest efficiency and safety, and also has a nephroprotective effect, which is especially important in patients with a decrease in glomerular filtration rate.

The article examines in detail the effect of febuxostat on various organs and systems in patients with gout and asymptomatic hyperuricemia.

Keywords: hyperuricemia, gout, febuxostat, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, chronic kidney disease, osteoarthritis

Acknowledgements. The work was performed as part of the fundamental scientific research — development of an interdisciplinary personalized care model for patients with autoinflammatory degenerative diseases (osteoarthritis, osteoporosis, sarcopenia, gout, pyrophosphate arthropathy) and multimorbidity (obesity, cardiovascular diseases) No. 1021051403074-2.

For citation: Panina EV, Eliseev MS. Prospects for prescription of urate-lowering therapy in patients with asymptomatic hyperuricemia and gout. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(21):128–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-404>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Подагра – системное заболевание, характеризующееся отложением в тканях кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Однако вне зависимости от генетической предрасположенности в развитии подагры принято выделять 4 стадии [2]: 1) ГУ без симптомов или анамнеза подагры и с отсутствием депозитов кристаллов МУН; 2) бессимптомная ГУ с признаками наличия депозитов кристаллов МУН; 3) ГУ с текущим или предшествующим эпизодом подагрического артрита; 4) ГУ с наличием тофусов, хроническим артритом, эрозивным артритом.

Очевидно, ГУ является исходным состоянием для развития клинической подагры (стадии 3 и 4), однако важно понимать, что повышение уровня мочевой кислоты (МК) выше 360 мкмоль/л не синонимично понятию «подагра» [3]. Растворимая форма МК (рМК) обнаруживается в высоких концентрациях в сыворотке крови еще до депонирования МУН, поэтому долгое время считалось, что бессимптомная ГУ не является патологическим состоянием. Однако даже в случае бессимптомного повышения МК сыворотки крови более чем в 20% случаев кристаллы МУН могут быть обнаружены в различных органах и тканях: внутрисуставно, периартикулярно, внутривисцерально и т. д. [4, 5]. T.T. Braga et al. [6] провели исследовательскую работу, в которой инкубировали макрофаги костного мозга в присутствии различных стимуляторов. Была выявлена сильная корреляция между уровнем рМК, активацией NLRP3 инфламасомы и продукцией интерлейкина-1 (IL-1). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что даже растворимая форма МК способствует поддержанию и эскалации воспаления и фиброза.

В основе следующей стадии нозогенеза подагры является процесс фазового перехода МК в кристаллическое соединение с меньшей свободной энергией. Считается, что общий физико-химический процесс кристаллизации МК имеет сходство с образованием других кристаллов и характеризуется зависимостью как от концентрации уратов, так и от местных факторов: снижения температуры, механического повреждения тканей, способствующего

локальному перенасыщению уратами, факторов врожденного и адаптивного иммунитета, особенностей суставной жидкости и хрящевых элементов [7].

Выпадение МК в осадок приводит к реализации как прямой цитотоксичности МУН на поверхности суставного хряща (в т. ч. образуя первичные сайты нуклеации, инициаторные в патогенезе остеоартрита (ОА)), так и опосредованного провоспалительного каскада. Кристаллы МУН активируют NF-κB-провоспалительный путь и участвуют в сборке некротического комплекса, что приводит к клеточной гибели [8]. Некротические клетки вызывают воспалительную реакцию, высвобождая иммуностимулирующие молекулы, к которым относят гистоны, алармины, например IL-1, фактор некроза опухоли (TNF-α) [9]. Упомянутые патогенетические процессы клинически определяются как приступы/хроническое микрокристаллическое воспаление суставов.

Потенциальная роль МК при других хронических заболеваниях также всесторонне изучается. Доказано, что бессимптомная ГУ и подагра ассоциируются со всеми компонентами метаболического синдрома как у мужчин, так и у женщин [10, 11]. В работе D.M. Maahs et al. [12] показано, что TNF-α вызывает увеличение высвобождения жирных кислот (ЖК) адипоцитами, приводя к повышению уровня свободных ЖК, ухудшая сигнализацию инсулина и ингибируя трансдукцию инсулинового сигнала, чем снижает секрецию инсулина и приводит к формированию сахарного диабета (СД). Кроме того, дисфункция жировой ткани при ожирении может быть связана с повышенной активностью ксантиноксидазы, участвующей в синтезе МК, приводящей к окислительному стрессу, поддержанию хронического low-grade-воспаления и поражению эндотелия [13, 14]. Важным представляются результаты мета-анализа, включившего 7 крупных исследований [15] и показавшего, что подагра ассоциируется с высоким риском развития хронической болезни почек (ХБП) > III стадии и нефролитиаза. Связь ГУ с исходами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) почек подтверждена крупными эпидемиологическими исследованиями, при этом показана ассоциация между ГУ и увеличением сердечно-сосудистой смертности, сердечной недостаточности, мерцательной аритмией и инсультом [16–18].

Основу терапии клинической подагры составляет систематический прием уратснижающей терапии (УСТ), а именно ингибиторов ксантиноксидазы. Учитывая высокую коморбидность подагры, проблема заключается не только в том, чтобы купировать подагрическую атаку, достичь целевых уровней МК (<360 мкмоль/л у пациентов с бестофусной подагрой и < 300 мкмоль/л у пациентов с наличием тофусов), но и в том, чтобы справиться с негативным влиянием ГУ и кристаллов МУН в целом. Если целесообразность назначения УСТ у пациентов с 3–4-й стадиями подагры очевидна, то вопрос снижения уровня МК у пациентов с доклинической подагрой (1–2-й стадии) остается дискуссионным.

В данной статье будут обсуждены перспективы применения УСТ у пациентов с различными стадиями подагры и коморбидностью.

Назначение уратснижающей терапии при АГУ может обсуждаться в двух аспектах: во-первых, это снижение риска развития подагры, во-вторых, снижение риска развития ССЗ, ХБП, (хроническая болезнь почек), СД (сахарный диабет) и других заболеваний [19].

УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПОДАГРЕ

Необходимость назначения УСТ пациенту с подагрой общепринята, и, хотя различные действующие рекомендации по лечению подагры имеют минимальные отличия, для всех является определяющей необходимостью поддержания сывороточного уровня МК как минимум < 360 мкмоль/л [20]. Интересно, что ни одна из них не рассматривает необходимость назначения УСТ пациентам с АГУ с целью профилактики подагры.

Несмотря на то что оба препарата, зарегистрированные в РФ для лечения подагры (аллопуринол и фебуксостат), относятся к одной фармакологической группе, имеющиеся у них отличия предопределили необходимость дифференцированного подхода к выбору одного из них для конкретного больного.

Так, вследствие особенностей метаболизма фебуксостат обладает в несколько раз более низкой частотой возникновения тяжелых кожных реакций, в т. ч. летальных, в сравнении с аллопуринолом, предопределяя необходимость учитывать этот факт при назначении последнего отдельным этническим группам и проведения у них генетического обследования до назначения препарата (ген *HLA B5801*) [20, 21]. Кроме того, отсутствие необходимости титрования дозы фебуксостата приводит к более быстрому достижению целевого уровня МК и лучшей, в сравнении с аллопуринолом, приверженности к приему, что имеет высокую значимость у пациентов с подагрой, как известно, не отличающихся хорошим комплаенсом [22].

Наряду с более высокой безопасностью, фебуксостат показал большую эффективность. R. Lertnawarap et al. [23] продемонстрировали, что терапия фебуксостатом в дозах 40 и 80 мг/сут достоверно чаще приводила к достижению целевого уровня МК (отношение шансов, (ОШ) 10,96; 95%-ный доверительный интервал, (ДИ) 4,32–27,80 и ОШ 9,54; 95% ДИ 3,91–23,28 соответственно; $p < 0,001$)

по сравнению с аллопуринолом в дозе 300 мг/сут. Неоспоримым преимуществом фебуксостата является простота титрования дозы: у большей части больных стартовой дозы препарата (80 мг/сут) будет достаточно для достижения и поддержания сывороточного уровня МК ниже целевого, в т. ч. при исходной неэффективности аллопуринола [23].

УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Доказано, что ССЗ ассоциированы с ГУ и могут возникать задолго до трансформации бессимптомной ГУ в клиническую подагру. Таким образом, назначение УСТ и при АГУ, и при подагре рассматривается как потенциально новый способ профилактики ССЗ. В этой связи интересно, имеет ли значение выбор конкретного препарата.

Нельзя упускать из виду результаты CARES, опубликованные в 2018 г. [24], в которых сообщается о более высоком показателе смертности от ССЗ на фоне лечения фебуксостатом. Вызвавшая резонанс научная работа была неоднократно подвергнута критическому анализу, который констатировал ряд принципиально важных методологических ошибок, не позволяющих рассматривать ее результаты как несомненные и окончательные. Обоснованность сомнений подтвердили последующие за CARES работы. В обсервационном исследовании A.F.G. Cicero et al. [25] у пациентов старше 60 лет с ГУ и ХСН снижение сывороточного уровня МК на фоне приема фебуксостата ассоциировалось даже с несколько более низкой смертностью, чем у пациентов, леченных аллопуринолом. Так, через 5,1 года наблюдения у получавших фебуксостат совокупная выживаемость составила 0,96 (95% ДИ 0,93–0,99), а у принимавших аллопуринол – 0,89 (95% ДИ 0,84–0,93), $p = 0,04$.

M. Konishi et al. [26] провели апостериорный анализ 1 070 пациентов с бессимптомной ГУ, рандомизированных в группы принимавших и непринимавших фебуксостат. По истечении 36 мес. оказалось, что лечение фебуксостатом снижало частоту церебральных, сердечно-сосудистых и почечных событий у пациентов с ГУ и с уже имеющимися ССЗ (ОШ 0,601, 95% ДИ 0,384–0,940, $p = 0,026$), и эти эффекты наблюдались в группе пациентов с ГУ без ССЗ ($p = 0,227$). Кроме того, общая смертность была значительно ниже в группе принимавшей фебуксостат, чем в группе пациентов, не принимавших фебуксостат (ОШ 0,160, 95% ДИ 0,047–0,547, $p = 0,004$).

Наконец, по результатам исследования FAST (столь же крупном, как CARES, но лишенном ряда принципиально важных изъянов), длительное применение фебуксостата также не было связано с повышенным риском смерти или серьезных нежелательных явлений по сравнению с аллопуринолом [27].

Основным препятствием для безапелляционного доказательства благотворного влияния УСТ у пациентов с подагрой на исход заболевания является невозможность сравнения отдаленных результатов применения таковой с контрольной группой (не получающей

соответствующее лечение) и отсутствие крупных сравнительных РКИ при АГУ. Резонно предположить, что благоприятное влияние на сердечно-сосудистую и общую смертность могут оказывать ингибиторы ксантиноксидазы в целом, причем в том случае, когда они применяются длительно. Так, F. Perez-Ruiz et al. [28] в когортном исследовании проанализировали, насколько будет разниться общая и сердечно-сосудистая смертность у пациентов с подагрой в зависимости от достижения и недостижения целевого значения уровня МК крови (<360 мкмоль/л). Оказалось, что снижение уровня МК ниже указанного значения отождествлялось с более чем двукратной редукцией показателей как сердечно-сосудистой, так и общей смертности. Вероятно, решающее значение, по мнению авторов, имеет растворение кристаллов уратов, влияние которых не ограничивается местным воспалением, а связано с поддержанием хронического системного воспалительного процесса как одного из механизмов развития и прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний и обменных нарушений. На сегодняшний день известно, что обнаружение кристаллов уратов в стенках крупных сосудов у пациентов с подагрой (в большей степени) и АГУ (в меньшей степени) не является казуистическим [29], а их наличие отождествляется с развитием воспаления и кальцификации коронарных артерий [30].

УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Направленных исследований по изучению влияния УСТ на риск развития СД2 не проводилось, однако, учитывая уже имеющиеся данные, их необходимость имеет реальное обоснование.

Доказано, что ГУ может быть связана с повышением риска развития СД2 и ряда других метаболических нарушений посредством следующих патофизиологических изменений: активации воспалительного процесса, окислительного стресса, развития инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции [31]. Высокая концентрация МК оказывает прооксидантное действие, приводит к увеличению выработки активных форм кислорода и развитию воспаления. Опосредованное МК стресс-индуцированное перекисное окисление липидов, повреждение ДНК и активация воспалительных факторов в конечном итоге приводят к гибели клеток сосудов, вызывая эндотелиальную дисфункцию [14, 32]. Кроме того, окислительный стресс влияет на экспрессию гена инсулина, вызывая снижение секреции инсулина и инсулинорезистентность.

По результатам многолетнего проспективного наблюдения [33] больных подагрой, среди факторов, ассоциирующихся с развитием у них СД2, был повышенный уровень МК при уровне > 480 мкмоль/л, наличие тофусов и высокая частота приступов артрита, т. е. чем тяжелее протекала подагра, тем большим был риск развития СД2. Напротив, при уровне МК < 300 мкмоль/л и приеме фебуксостата (Аденурик®) риск СД2 снижался. Можно предположить, что стойкий контроль ГУ, который, как было показано выше, при приеме фебуксостата возможен у большей

части больных, был причиной его антидиабетогенного действия. Интересно, что предполагается также и прямое повреждающее действие кристаллов уратов на поджелудочную железу, которые могут обнаруживаться у пациентов с подагрой при гистологическом исследовании у пациентов, перенесших острый панкреатит [34].

УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Наряду с ССР и обменными нарушениями, подагра часто сопровождается заболеваниями почек, в частности ХБП, которая может иметь фатальные последствия [35].

H.R. Schumacher et al. [36] опубликовали данные РКИ, проведенного в рамках III фазы клинического исследования фебуксостата, которые свидетельствовали, что эффективность аллопуринола у пациентов даже с умеренным снижением СКФ низкая, а достижение целевого уровня МК сыворотки маловероятно, тогда как стандартные дозы фебуксостата были эффективны и при снижении СКФ. В дальнейшем в ряде исследований было показано нефропротективное действие фебуксостата, что выводит его в ранг «препарата выбора» при сочетании подагры с ХБП.

В исследование Y. Tsuruta et al. [37] было включено 84 пациента с ГУ и ХБП 3b–5-й стадий, которые уже получали УСТ в виде аллопуринола в различных дозах. Пятьдесят семь пациентов были переключены на фебуксостат, а остальные продолжили прежнюю терапию. У пациентов, переведенных на фебуксостат, средний сывороточный уровень МК через 12 мес. наблюдения снизился с $6,1 \pm 1,0$ до $5,7 \pm 1,2$ мг/дл ($p < 0,05$); у получавших аллопуринол – увеличился с $6,2 \pm 1,1$ до $6,6 \pm 1,1$ мг/дл ($p < 0,05$). При сравнении СКФ в динамике оказалось, что в группе принимавших аллопуринол она снизилась на 24,6%, в то время как у принимавших фебуксостат практически не изменилась. При этом переход с аллопуринола на фебуксостат был связан с достоверным увеличением среднего значения СКФ, что позволило сделать вывод о замедлении прогрессии ХБП фебуксостатом в сравнении с аллопуринолом.

Применение фебуксостата допустимо и при терминальной стадии ХБП. При этом возможность достижения целевого уровня МК при приеме фебуксостата у пациентов с подагрой не зависит от функции почек, в т. ч. у пациентов с СД2, превышая 80% даже при ХБП 4-й стадии (СКФ в пределах 15–29 мл/мин) [38]. Проведенный анализ изменения СКФ у пациентов с подагрой с максимально сниженной функцией почек (<30 мл/мин/ $1,73$ м²) на фоне приема фебуксостата показал, что отмечалась тенденция к повышению СКФ: $26,5 \pm 2,6$ мл/мин/ $1,73$ м² против $27,3 \pm 4,9$ мл/мин/ $1,73$ м² через 26 нед. терапии ($p = 0,42$) [39]. А у пациентов с нормальной функцией почек уровень рСКФ повысился с $101,3 \pm 18,03$ мл/мин/ $1,73$ м² до $102,8 \pm 28,6$ мл/мин/ $1,73$ м² ($p = 0,02$). Вероятно, что чем раньше назначена УСТ, тем в большей мере следует ожидать от нее нефропротективного эффекта. Наконец, авторы отмечают низкую частоту нежелательных явлений, не зависящую от стадии ХБП.

В другой схожей работе 26-недельный курс терапии фебуксостатом, назначенный 80 пациентам с подагрой, помимо стойкого снижения уровня МК сыворотки (у 75% к концу наблюдения он был ниже целевого, причем ровно в половине случаев у пациентов с тофусной подагрой он был определен как < 300 мкмоль/л), показал достоверное увеличение СКФ ($74,1 \pm 21$ мл/мин до $77,6 \pm 20,9$ мл/мин) [40]. Важно, что в этих работах почти все пациенты продолжали прием низких доз нестероидных противовоспалительных препаратов или колхицина, и объяснить факт улучшения почечной функции их отменой нельзя.

Преимущества фебуксостата перед другими уратснижающими препаратами демонстрируют и результаты последних метаанализов [41].

Таким образом, фебуксостат представляется оптимальным препаратом для лечения больных подагрой и бессимптомной ГУ при ХБП как с точки зрения влияния на уровень урикемии, так и возможности реально замедлить прогрессирование почечной недостаточности.

УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

ВОЗ оценивает ОА как одно из самых распространенных заболеваний. По ее оценкам, 240 млн человек во всем мире страдают симптоматическим ОА, в т. ч. 10% мужчин и 18% женщин в возрасте 60 лет и старше¹. Тем не менее имеющиеся на сегодняшний день методы лекарственной терапии явно недостаточны как для контроля боли, так и возможности влиять на прогрессирование ОА.

E. Pascual et al. [42] показали, что особенностью механизма кристаллизации МК у пациентов с ОА и ГУ является более интенсивный темп выстраивания кристаллов вдоль волокон коллагена в зоне поврежденного хряща в сравнении с интактной зоной хрящевой ткани. Образованные кристаллы, в свою очередь, способствуют реализации как прямого цитотоксического действия, так и активации ряда сигнальных путей, в частности провоспалительного NF-κB-пути. В случае продвинутой стадии подагры депозиты МУН проникают в костную ткань, замещая трабекулярные пространства и формируя как эрозии кортикальной кости, так и способствуя более агрессивному течению ОА.

Интересные данные получены по предварительным результатам исследования [43], проводимого в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (обследовано 308 пациентов

с АГУ и подагрой): обнаружение кристаллов по данным УЗИ коленных суставов и/или стоп ассоциировано с более продвинутой стадией ОА по Kellgren-Lawrence как при подагре, так и при АГУ (при сравнении с теми пациентами с АГУ, у которых депозиты кристаллов уратов не выявлялись), в обоих случаях $p < 0,05$). Эти данные могут явиться потенциальной патогенетической основой применения УСТ у пациентов с ОА с целью сдерживания прогрессирования последнего с одной стороны и предотвращения перехода ГУ в стадию клинической подагры – с другой. Иными словами, можно предположить, что наличие кристаллов уратов при АГУ является как основной причиной более быстрой прогрессии ОА, так и «промежуточным звеном» при трансформации АГУ в подагру.

Безусловно, говорить о необходимости массового применения УСТ у пациентов с АГУ и ОА преждевременно, однако накапливаются данные, что подобная терапия может иметь реальные перспективы. Так, в опыте на мышах [44], получающих различные диеты (обычную или с высоким содержанием жиров), а также терапию фебуксостатом или плацебо, оказалось, что кетодиета, в отличие от сбалансированного питания, способствовала повышению уровня ксантиноксидазы, МК и прогрессированию ОА, тогда как параллельный прием фебуксостата приводил к нормализации МК и к регрессии явлений ОА при кетодиете.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на растущее число крупных научных исследований, демонстрирующих благоприятное влияние УСТ у пациентов с АГУ и подагрой на отдаленные исходы ССЗ и других заболеваний, абсолютные показания для назначения УСТ пациентам с бессимптомной ГУ до сих пор не определены. Однако очевидно, что длительное применение ингибиторов ксантиноксидазы, в частности фебуксостата, может быть оценено как перспективное ввиду снижения рисков развития коморбидных ГУ состояний.

Фебуксостат является препаратом выбора в терапии подагры, влияя не только на уровень урикемии и течение заболевания, но и снижая частоту церебральных, сердечно-сосудистых, почечных событий. Также представляется многообещающим назначение УСТ пациентам с ГУ и наличием риска СД2 и ОА.



Поступила / Received 25.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2023

Принята в печать / Accepted 14.10.2023

¹ World Health Organization. Chronic rheumatic conditions. Available at: <https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en>.

Список литературы / References

1. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(1):5–7. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2004-1374>.
Nassonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout - is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(1):5–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2004-1374>.
2. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, Khanna PP, Matsuo H, Perez-Ruiz F, Stamp LK. Gout. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;5(1):68. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0124-x>.
3. Елисеев МС. Гиперурикемия как фактор поражения почек и мишень терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(6):30–35. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-6-30-35>.
Eliseev MS. Hyperuricemia as the Factor of Kidney Damage and the Target of Therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(6):30–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-6-30-35>.
4. Dalbeth N, House ME, 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-2014-20639>.

5. Wang S, Pillinger MH, Krasnokutsky S, Barbour KE. The association between asymptomatic hyperuricemia and knee osteoarthritis: data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(9):1301–1308. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.05.013>.
6. Braga TT, Forni MF, Correa-Costa M, Ramos RN, Barbutto JA, Branco P et al. Soluble Uric Acid Activates the NLRP3 Inflammasome. *Sci Rep*. 2017;7:39884. <https://doi.org/10.1038/srep39884>.
7. McGill NW, Dieppe PA. Evidence for a promoter of urate crystal formation in gouty synovial fluid. *Ann Rheum Dis*. 1991;50(8):558–561. <https://doi.org/10.1136/ard.50.8.558>.
8. Meng Y, Horne CR, Samson AL, Dagley LF, Young SN, Sandow JJ et al. Human RIPK3 maintains MLKL in an inactive conformation prior to cell death by necroptosis. *Nat Commun*. 2021;12(1):6783. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27032-x>.
9. Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):19–27. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-19-27>.
10. Nasonov EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-19-27>.
11. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007;57(1):109–115. <https://doi.org/10.1002/art.22466>.
12. Cicero AFG, Fogacci F, Giovannini M, Grandi E, Rosticci M, D'Addato S, Borghi C. Serum uric acid predicts incident metabolic syndrome in the elderly in an analysis of the Brisighella Heart Study. *Sci Rep*. 2018;8(1):11529. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29955-w>.
13. Maahs DM, Caramori L, Cherney DZ, Galecki AT, Gao C, Jalal D et al. Uric acid lowering to prevent kidney function loss in diabetes: The preventing early renal function loss (PERL) allopurinol study. *Curr Diab Rep*. 2013;13(4):550–559. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0381-0>.
14. Tsumura Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsuiji H, Sekimoto R, Nagao H et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J Biol Chem*. 2013;288(38):27138–27149. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.48509>.
15. Желябина ОВ, Елисеев МС. Развитие сахарного диабета 2-го типа при подагре. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):599–607. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-599-607>.
16. Zhelyabina OV, Eliseev MS. Type 2 diabetes mellitus and gout. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):599–607. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-599-607>.
17. Yu KH, Kuo CF, See LF, Chou JJ, Chang HC, Chiou MJ. Risk of end-stage renal disease associated with gout: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R83. <https://doi.org/10.1186/ar3806>.
18. Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):10–19. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789510-19>.
19. Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, Glukhova SI, Nasonov EL. Independent risk factors for severe cardiovascular events in male patients with gout: Results of a 7-years prospective study. *Terapevicheskii Arkhiv*. 2017;89(5):10–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789510-19>.
20. Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):61–68. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.023>.
21. Tamariz L, Hernandez F, Bush A, Palacio A, Hare JM. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1102–1108. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.04.003>.
22. Stamp L, Dalbeth N. Urate-lowering therapy for asymptomatic hyperuricaemia: A need for caution. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(4):457–464. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.07.015>.
23. Елисеев МС. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1). *Современная ревматология*. 2020;14(3):117–124. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-117-124>.
24. Eliseev MS. Commentaries on the updated American College of Rheumatology guidelines for the management of gout. Urate-lowering drugs (Part 1). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2020;14(3):117–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-117-124>.
25. Lu N, Rai SK, Terkeltaub R, Kim SC, Menendez ME, Choi HK. Racial disparities in the risk of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis as urate-lowering drug adverse events in the United States. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(2):253–258. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.03.014>.
26. Kim A, Kim Y, Kim GT, Ahn E, So MW, Lee SG. Comparison of persistence rates between allopurinol and febuxostat as first-line urate-lowering therapy in patients with gout: an 8-year retrospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2020;39(12):3769–3776. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05161-w>.
27. Lertnawapan R, Jatuworapruk K. Efficacy of febuxostat versus allopurinol and the predictors of achieving target serum urate in a cohort of Thai people with gout. *Clin Rheumatol*. 2021;40(1):255–262. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05262-6>.
28. Chikina M, Sheliabina O, Eliseev M. AB1045 quality of life in patients with gout taking urate-lowering drugs, depending on the achievement of the target level of serum uric acid. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81:1645–1646. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.1766>.
29. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, 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>.
30. Cicero AFG, Cosentino ER, Kuwabara M, Degli Esposti D, Borghi C. Effects of allopurinol and febuxostat on cardiovascular mortality in elderly heart failure patients. *Intern Emerg Med*. 2019(6):949–956. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02070-y>.
31. Konishi M, Kojima S, Uchiyama K, Yokota N, Tokutake E, Wakasa Y et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study (FREED) investigators. Effect of febuxostat on clinical outcomes in patients with hyperuricemia and cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2022;349:127–133. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.11.076>.
32. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J et al. FAST Study Group. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32234-0).
33. Pérez Ruiz F, Richette P, Stack AG, Karra Gunath R, García de Yébenes MJ, Carmona L. Failure to reach uric acid target of < 0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open*. 2019;5(2):e001015. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001015>.
34. Barazani SH, Chi WW, Pyzik R, Chang H, Jacobi A, O'Donnell T et al. Quantification of uric acid in vasculature of patients with gout using dual-energy computed tomography. *World J Radiol*. 2020;12(8):184–194. <https://doi.org/10.4329/wjr.v12.i8.184>.
35. Klauser AS, Halpern EJ, Strobl S, Gruber J, Feuchtnner G, Bellmann-Weiler R et al. Dual-Energy Computed Tomography Detection of Cardiovascular Monosodium Urate Deposits in Patients With Gout. *JAMA Cardiol*. 2019;4(10):1019–1028. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3201>.
36. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2000;283(18):2404–2410. <https://doi.org/10.1001/jama.283.18.2404>.
37. Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2010;28(6):1234–1242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20486275>.
38. Желябина ОВ, Елисеев МС, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты многолетнего проспективного исследования). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):374–380. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-374-380>.
39. Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, Nasonov EL. Contributing factors of diabetes mellitus among patients with gout (results of the long-term prospective study). *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):374–380. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-374-380>.
40. Choi S, Voskanian N, Ramos J, Nguyen KHY. Tophaceous Gout in the Pancreas: Case Reports and Review of the Literature. *Case Rep Rheumatol*. 2022;2022:3671627. <https://doi.org/10.1155/2022/3671627>.
41. Елисеев МС, Новикова АМ. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):120–128. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000232>.
42. Eliseev MS, Novikova AM. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy. *Terapevicheskii Arkhiv*. 2019;91(5):120–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000232>.
43. Schumacher HRJ, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59(11):1540–1548. <https://doi.org/10.1002/art.24209>.
44. Tsuruta Y, Mochizuki T, Moriyama T, Itabashi M, Takei T, Tsuchiya K, Nitta K. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Rheumatol*. 2014;33(11):1643–1648. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2745-5>.
45. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Тхакоков ММ. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. *PMJ*. 2022;6(3):140–147. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-3-140-147>.
46. Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Thakokov MM. Febuxostat efficacy in patients with gout depending on kidney function. *RMJ*. 2022;6(3):140–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-3-140-147>.

40. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Влияние фебуксостата на вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и почечную функцию у пациентов с подагрой: результаты проспективного наблюдательного исследования. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(29):16–21. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-29-16-21>.
Yelisseyev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. The Effect of Febuxostat on the Probability of Reaching the Target Serum Uric Acid Level and Renal Function in Patients with Gout: Results of a Prospective Observational Study. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(29):16–21. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-29-16-21>.
41. Liu X, Qiu Y, Li D, Tan J, Liang X, Qin W. Effectiveness of Drug Treatments for Lowering Uric Acid on Renal Function in Patients With Chronic Kidney Disease and Hyperuricemia: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2021;12:690557. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.690557>.
42. Pascual E, Addadi L, Andrés M, Sivera F. Mechanisms of crystal formation in gout—a structural approach. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(12):725–730. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.125>.
43. Черёмушкина ЕВ, Елисеев МС. Гиперурикемия и подагра: влияние на костный метаболизм и суставной хрящ (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(3):348–357. <https://doi.org/10.14341/omet12894>.
Cheremushkina EV, Eliseev MS. Hyperuricemia and gout: effects on bone and articular cartilage (literature review). *Obesity and Metabolism*. 2022;19(3):348–357. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12894>.
44. Aibibula Z, Ailixiding M, Iwata M, Piao J, Hara Y, Okawa A, Asou Y. Xanthine oxidoreductase activation is implicated in the onset of metabolic arthritis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;472(1):26–32. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.02.039>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.С. Елисеев
 Концепция и дизайн исследования – Е.В. Панина, М.С. Елисеев
 Написание текста – Е.В. Панина, М.С. Елисеев
 Сбор и обработка материала – Е.В. Панина, М.С. Елисеев
 Обзор литературы – Е.В. Панина, М.С. Елисеев
 Перевод на английский язык – Е.В. Панина, М.С. Елисеев
 Анализ материала – Е.В. Панина
 Статистическая обработка – Е.В. Панина
 Редактирование – Е.В. Панина, М.С. Елисеев
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Панина, М.С. Елисеев

Contribution of authors:

Concept of the article – Maxim S. Eliseev
 Study concept and design – Elena V. Panina, Maxim S. Eliseev
 Text development – Elena V. Panina, Maxim S. Eliseev
 Collection and processing of material – Elena V. Panina, Maxim S. Eliseev
 Literature review – Elena V. Panina, Maxim S. Eliseev
 Translation into English – Elena V. Panina, Maxim S. Eliseev
 Material analysis – Elena V. Panina, Maxim S. Eliseev
 Statistical processing – Elena V. Panina
 Editing – Elena V. Panina, Maxim S. Eliseev
 Approval of the final version of the article – Elena V. Panina, Maxim S. Eliseev

Информация об авторах:

Панина Елена Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; buipvybho@gmail.com

Елисеев Максим Сергеевич, к.м.н., заведующий лаборатории микрокристаллических артритов, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; elicmax@yandex.ru

Information about the authors:

Elena V. Panina, Junior Researcher, Laboratory of Microcrystalline Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; buipvybho@gmail.com

Maxim S. Eliseev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Microcrystalline Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; elicmax@yandex.ru

Взаимосвязь сыровороточного чемерина с наличием осложнений и коморбидности у пациенток с ревматоидным артритом

Е.В. Папичев[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, E_papichev@mail.ru

Ю.Р. Ахвердян, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, doctor_2001@mail.ru

Ю.В. Полякова, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, jpolyakova@yandex.ru

Л.Е. Сивордова, <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>, seeword@mail.ru

Б.В. Заводовский, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, pebma@mail.ru

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, корп. 2

Резюме

Введение. Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное заболевание, которое рассматривается как типовой воспалительный процесс. Чемерин – цитокин жировой ткани, рецепторы к которому были обнаружены на клетках врожденного иммунитета. Изучение взаимосвязи чемерина с осложнениями и коморбидными состояниями при РА может позволить усовершенствовать их диагностику.

Цель. Изучить ассоциации между уровнем сыровороточного чемерина и наличием осложнений и коморбидных состояний у пациенток с РА.

Материалы и методы. Обследовано 88 женщин с РА. Проведено стандартное клинико-лабораторное обследование. Методом ИФА исследовался сыровороточный уровень чемерина, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), антител к циклическим цитруллинированным пептидам, инсулина и С-пептида. Проведена двухэнергетическая рентгеновская остеоденситометрия. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistica 10.0.

Результаты. Концентрация чемерина составила 463,5 [366–576,5] нг/мл. Концентрация чемерина коррелировала с возрастом ($p = 0,232$; $p = 0,030$), весом ($p = 0,254$; $p = 0,017$) и индексом массы тела (ИМТ) пациенток ($p = 0,212$; $p = 0,047$), не ассоциировалась с классификационными характеристиками РА. Выявлена положительная корреляция концентрации чемерина с числом болезненных суставов (ЧБС) ($p = 0,213$; $p = 0,046$) и вчСРБ ($p = 0,273$; $p = 0,010$). У пациенток с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) концентрация чемерина была повышена (598,0 нг/мл против 479,5 нг/мл, $Z = -2,68$; $p = 0,007$), а при наличии холецистэктомии (ХЭ) в анамнезе – понижена (359,0 нг/мл против 479,0 нг/мл, $Z = 2,02$; $p = 0,043$). Концентрация чемерина обратно коррелировала с уровнем систолического и диастолического артериального давления (АД) ($p = -0,41$, $p < 0,001$ и $p = -0,27$, $p = 0,028$ соответственно).

Выводы. У пациенток с РА концентрация чемерина коррелировала с возрастом, весом, ИМТ, ЧБС и уровнем вчСРБ. Концентрация чемерина повышена при наличии СД2 и понижена при наличии ХЭ в анамнезе. Концентрация чемерина обратно коррелирует с уровнем систолического и диастолического АД.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, чемерин, адипокин, тканевой цитокин, сахарный диабет, холецистэктомия, артериальная гипертензия, коморбидность

Благодарности. Исследование выполнено за счет бюджетных средств ФГБНУ «НИИ КиЭР имени А.Б. Зборовского».

Для цитирования: Папичев ЕВ, Ахвердян ЮР, Полякова ЮВ, Сивордова ЛЕ, Заводовский БВ. Взаимосвязь сыровороточного чемерина с наличием осложнений и коморбидности у пациенток с ревматоидным артритом. *Медицинский совет.* 2023;17(21):136–142. <https://doi.org/10.21518/ms2023-398>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Association of serum chemerin levels with complications and comorbidity in rheumatoid arthritis

Eugene V. Papichev[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, E_papichev@mail.ru

Yuri R. Akhverdyan, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, doctor_2001@mail.ru

Yuliya V. Polyakova, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, jpolyakova@yandex.ru

Larissa E. Sivordova, <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>, seeword@mail.ru

Boris V. Zavadovskiy, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, pebma@mail.ru

Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia

Abstract

Introduction. Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease as well as a typical inflammatory process. Chemerin is a fat tissue cytokine, which specific receptors were discovered on the surface of the innate immune cells. It is of interest to study the association of chemerin with the complications and comorbidity in RA.

Aim. To study the association between serum chemerin levels with complications and comorbidity in rheumatoid arthritis.

Materials and methods. 88 women with RA were enrolled in our study. All patients undergone standard clinical and laboratory examination. Serum chemerin, high-sensitive C-reactive protein (hsCRP), anti-citrullinated protein antibodies, insulin and C-peptide levels were determined using ELISA. X-ray absorptiometry was performed. Statistical analysis was performed using conventional methods with a software package Statistica 10.0.

Results. Median chemerin concentration was 463.5 [366–576.5] ng/mL. Chemerin concentration correlated with the age ($p = 0.232$; $p = 0.030$), weight ($p = 0.254$; $p = 0.017$) and body mass index (BMI) ($p = 0.212$; $p = 0.047$), but wasn't associated with the RA classification criteria. Positive correlation between chemerin concentration and number of painful joints (NPJ) ($p = 0.213$; $p = 0.046$) and hsCRP ($p = 0.273$; $p = 0.010$) was observed. Patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) had higher chemerin concentration (598.0 ng/mL vs 479.5 ng/mL, $Z = -2.68$; $p = 0.007$) and patients with cholecystectomy in anamnesis had lower (359.0 ng/mL vs 479.0 ng/mL, $Z = 2.02$; $p = 0.043$). Chemerin concentration correlated with systolic and diastolic blood pressure (BP) ($p = -0.41$; $p < 0.001$ and $p = -0.27$; $p = 0.028$, respectively).

Conclusions. Chemerin concentration in women with RA correlates with age, weight, BMI, NPJ and hsCRP. Chemerin concentration in patients with comorbid DM2 was higher and in patients comorbid with cholecystectomy in anamnesis was lower. Chemerin concentration correlates negatively with a systolic and diastolic BP.

Keywords: rheumatoid arthritis, chemerin, adipokine, tissue cytokine, type 2 diabetes mellitus, cholecystectomy, hypertension, comorbidity

Acknowledgements. The study was conducted at the expense of budgeting funds of the Federal State Budgetary Institution – A.B. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology.

For citation: Papichev EV, Akhverdyan YuR, Polyakova YUV, Sivordova LE, Zavodovsky BV. Association of serum chemerin levels with complications and comorbidity in rheumatoid arthritis. *Meditinskii Sovet.* 2023;17(21):136–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-398>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – самое распространенное аутоиммунное заболевание суставов, которое характеризуется образованием паннуса, костных эрозий, снижением функциональных возможностей и поражением внутренних органов [1]. РА является огромным социальным бременем для систем здравоохранения всего мира, т. к. при распространенности от 3,1 до 100 пациентов на 10 000 человек заболевают преимущественно пациенты работоспособного возраста с частой инвалидизацией [2]. При этом у данных пациентов чаще выявляется рак легкого, лимфомы, сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с атеросклерозом, инфекции, остеопороз, желудочно-кишечные заболевания и депрессия [3]. Как и в общей популяции, основной причиной смерти у пациентов с РА выступают сердечно-сосудистые заболевания, которые более чем на 50% повышают общий риск смертности в данной группе [4]. Коморбидные заболевания при РА оказывают значительный вклад в ухудшение прогноза, качества жизни и повышение смертности [5]. У пациентов с РА наличие коморбидности ассоциировано с признаками активности заболевания и интенсивности болей [6]. Согласно данным, полученным в клинике Мейо (США), воспалительные заболевания кишечника, СД1 и венозные тромбозы являются коморбидными заболеваниями, предрасполагающими к развитию РА (в 3,8, 1,8 и 3,1 раза соответственно). В свою очередь, у пациентов с РА статистически чаще развиваются сердечно-сосудистые заболевания, венозные тромбозы и обструктивное апноэ сна (в 3,1, 1,8 и 1,4 раза соответственно) [7].

В настоящее время РА рассматривается как модель системного воспалительного процесса [8], а изучение роли и места различных биологически активных молекул при нем позволяет совершенствовать представление о механизме воспалительной реакции [9, 10]. Растет число работ, посвященных изучению взаимосвязи цитокинов, продуцируемых жировой (адипокины), печеночной (гепатокины), мышечной (миокины) и другими тканями с уровнем воспалительной активности и агрессивностью ревматоидного артрита [11, 12]. Так, уровни адипонектина и фетуина-А обратно коррелируют со степенью активности РА, а несфатина-1 и висфатина прямо коррелируют с активностью и агрессивностью заболевания [13–16]. Одним из самых изученных адипокинов является лептин – установлена его роль в развитии инсулинорезистентности, ожирения и сердечно-сосудистых катастроф, при этом есть данные о положительном эффекте введения экзогенного лептина на нормализацию обмена глюкозы и жиров [17–19]. Таким образом, изучение тканевых цитокинов не только позволяет улучшить понимание патогенеза заболеваний, но и может способствовать разработке новых методов терапии.

Относительно недавно был открыт новый гормон жировой ткани чемерин, участвующий в энергетическом гомеостазе и обмене веществ. В экспериментальных работах на *Psammotomys obesus* было продемонстрировано, что ген чемерина экспрессируется преимущественно в печени, жировой ткани и почках, при этом рецептор к чемерину экспрессируется почти исключительно в жировой ткани и легких. У людей сывороточный уровень чемерина коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), уровнем

триглицеридов и артериальным давлением [20]. Он играет роль в ангиогенезе, blastогенезе, миогенезе и участвует в поддержании гомеостаза глюкозы [21–24]. При этом активно обсуждается роль чемерина в воспалительном процессе. Было продемонстрировано, что сывороточный уровень чемерина ассоциируется с уровнем ФНО- α , интерлейкина-1 и С-реактивного белка [25]. На поверхности макрофагов экспрессируется рецептор к чемерину, при взаимодействии с которым происходит хемотаксис незрелых дендритических клеток, что может являться пусковым механизмом воспалительного процесса [26]. Сравнительное изучение концентрации чемерина в системе портальной вены, венах печени и системном кровотоке при ожирении и СД2 показало, что повышение уровня вещества ассоциируется скорее с системным воспалением, чем с ИМТ [27]. Таким образом, изучение уровня чемерина при хронических аутоиммунных заболеваниях может расширить возможности их диагностики и дать дополнительную информацию о механизмах развития данных состояний.

Цель – изучить ассоциации между уровнем сывороточного чемерина и наличием осложнений и коморбидных состояний у пациентов с РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 88 женщин с РА, верифицированным на основании классификационных критериев ACR/EULAR 2010 г. Клиническая характеристика пациенток представлена в *табл. 1*. Как видно из таблицы, в исследование были включены женщины работоспособного возраста, с избытком массы тела, большой длительностью и умеренной активностью РА.

Все пациентки были опрошены на вопрос наличия коморбидных заболеваний, наблюдения у смежных специалистов. Среди внесуставных проявлений преобладали ревматические узелки, а среди осложнений – вторичный остеопороз. Большая часть пациенток принимала глюкокортикоиды в низкой дозе. Среди коморбидных состояний преобладали гипертоническая болезнь и узловатый нетоксический зоб.

Всем пациенткам было проведено стандартное клинико-лабораторное обследование. Дополнительно методом ИФА исследовался сывороточный уровень чемерина с использованием коммерческой тест-системы (Human Chemerin ELISA, Cat. No.: RD191136200R, BioVendor, Чешская Республика), сывороточный уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧРБ) (BIOMERICA, Cat. No.: 7033, США), сывороточный уровень антител к циклическим цитруллинированным пептидам (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Cat. No.: ORG 301, ФРГ), сывороточный уровень инсулина и С-пептида (Инсулин-ИФА-БЕСТ, кат. No.: X-4002; С-пептид-ИФА-БЕСТ, кат. No.: X-4001, «Вектор-БЕСТ», РФ). Также всем пациенткам была проведена двухэнергетическая рентгеновская остеоденситометрия на аппарате LUNAR DPX GE (США).

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistica 10.0. Нормальность распределения количественных показателей проверялась методом

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациенток
● **Table 1.** Clinical characteristics of female patients

Показатель	Значение
Возраст, лет, Ме (Q1-Q3)	56,4 [47,5–60,7]
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q1-Q3)	27,5 [23,4–61,8]
Длительность РА, лет, Ме (Q1-Q3)	10,0 [4,5–17,0]
Наличие РФ, п (%)	68 (77,3%)
Наличие АЦЦП, п (%)	59 (67%)
Клиническая стадия, п: • очень ранняя, • ранняя, • развернутая, • поздняя	- 12 31 45
Активность болезни по DAS 28, баллы, Ме (Q1-Q3)	3,50 $\pm$ 1,11 (3,27–3,74)
Рентгеновская стадия, п (%): • I • II • III • IV	8 33 43 4
Наличие суставных эрозий, п (%)	69 (78,4%)
Функциональный класс, п (%): • I • II • III • IV	25 55 8 -
Наличие внесуставных проявлений, п (%): • ревматоидные узелки, • генерализованная амиотрофия, • лимфаденопатия, • кожный васкулит	10 (13,4%) 8 (9,1%) 7 (7,9%) 1 (1,37%)
Наличие осложнений РА, п (%): • остеопороз, • ревматическая кахексия, • вторичный остеоартрит, • анемия хронического воспалительного заболевания, • аваскулярный некроз головки одной из бедренных костей	41 (46,6%) 25 (28,4%) 14 (15,9%) 17 (19,3%) 1 (1,37%)
Коморбидные состояния, п (%): • Гипертоническая болезнь, • Ишемическая болезнь сердца, • Ишемический инсульт, • СД2, • Узловой нетоксический зоб, • Состояние после холецистэктомии, • Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	58 (65,9%) 14 (15,9%) 2 (2,3%) 10 (11,4%) 29 (32,9%) 6 (6,8%) 8 (9,1%)
Кумулятивная доза ГК, г, Ме (Q1-Q3)	5 450 [363–13250]
Продолжительность терапии ГК, мес., Ме (Q1-Q3)	30 [10–72]
Число пациенток, принимающих ГК в настоящий момент, п (%)	57 (64,8%)
Доза ГК в настоящий момент, мг, Ме (Q1-Q3)	5,0 [0–8]

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ГК – глюкокортикоиды.

Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса. Показатели, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M \pm \text{Std.Dev.}$ [95% ДИ], ненормальное распределение – Me [Q1–Q3]. Внутригрупповой анализ количественных показателей для нормально распределенных данных проводился с использованием критерия Стьюдента (t), для ненормально распределенных – с использованием U-критерия Манна – Уитни (в связи с тем, что число испытуемых превышает 30 человек, использовалась Z-аппроксимация). Корреляционный анализ ненормально распределенных данных оценивался по критерию Спирмена (ρ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний уровень чемерина составил 463,5 [366–576,5] нг/мл, что выше референсных значений, предложенных фирмой-производителем для женщин в возрасте от 40 до 59 лет (206,4 ± 42,2 нг/мл). Сывороточный уровень чемерина статистически достоверно коррелировал с возрастом ($p = 0,232$; $p = 0,030$), весом ($p = 0,254$; $p = 0,017$) и ИМТ пациенток ($p = 0,212$; $p = 0,047$).

Нами был проведен межгрупповой анализ связи сывороточного уровня чемерина с классификационными показателями РА (табл. 2).

Как видно из табл. 2, сывороточный уровень чемерина не ассоциировался с классификационными характеристиками РА. При этом нами выявлена статистически достоверная положительная корреляция его уровня с числом болезненных суставов ($p = 0,213$; $p = 0,046$) и вЧС-реактивным белком ($p = 0,273$; $p = 0,010$) и близкая к статистически значимой – с числом припухших суставов ($p = 0,210$; $p = 0,051$). Однако с выраженностью болевого синдрома, оцениваемого по визуально-аналоговой шкале, ассоциации не было и даже наблюдалась некоторая, хоть и недостоверная обратная корреляция ($p = -0,073$; $p = 0,501$).

Далее нами был проведен анализ взаимосвязи сывороточного уровня чемерина с наличием осложнений и коморбидных состояний. Данные представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, при наличии у пациенток с СД2 средний уровень чемерина был повышен, а при наличии холецистэктомии в анамнезе – понижен. При этом сывороточный уровень чемерина не коррелировал с уровнем глюкозы ($p = -0,02$; $p = 0,871$), инсулина ($p = -0,10$; $p = 0,369$) и индексом инсулинорезистентности ($p = -0,10$; $p = 0,353$), хотя близкой к статистически значимой была взаимосвязь с уровнем с-пептида ($p = -0,20$; $p = 0,058$). В то же время, несмотря на отсутствие взаимосвязи с гипертонической болезнью, сывороточный уровень чемерина статистически достоверно обратно коррелировал с уровнем систолического и диастолического артериального давления ($p = -0,41$, $p < 0,001$ и $p = -0,27$, $p = 0,028$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным нами данным, у пациенток с РА отмечалось наличие следующих осложнений: остеопороза, остеоартрита, ревматической кахексии и анемии. Среди коморбидных состояний самым частым было

● **Таблица 2.** Межгрупповой анализ взаимосвязи сывороточного уровня чемерина с классификационными показателями ревматоидного артрита

● **Table 2.** Between-group analysis of the relationship between serum cheimerin levels and rheumatoid arthritis classification criteria

	Сывороточный уровень чемерина, нг/мл (Me [Q1–Q3])	Достоверность
Наличие АЦЦП, n (%)		
- АЦЦП-позитивность, 59 (67%) - АЦЦП-негативность 29 (33%)	464,0 [348,0–581,0] 437,0 [374,0–547,0]	Z = -0,435; p = 0,664
Наличие РФ, n (%)		
- РФ-позитивность, 68 (77,3%) - РФ-негативность, 20 (22,7%)	470,5 [363,0–576,5] 458,0 [381,5–577,0]	Z = -0,313; p = 0,754
Клиническая стадия РА, n (%)		
- очень ранняя стадия, 0 - ранняя стадия, 12 (13,6%) - развернутая стадия, 31 (35,2%) - поздняя стадия, 45 (51,1%)	510,5 [430,5–753,0] 432,0 [366,0–528,0] 483,0 [357,0–581,0]	K-W $\chi^2 = 2,61$; p = 0,271
Степень активности РА по DAS28, n (%)		
- ремиссия, 19 (21,6%) - низкая степень, 11 (12,5%) - умеренная, 51 (57,9%) - высокая, 7 (7,9%)	462,0 [360,0–528,0] 497,0 [366,0–631,0] 463,0 [360,0–593,0] 499,0 [383,0–540,0]	K-W $\chi^2 = 0,31$; p = 0,959
Наличие суставных эрозий по рентгенографии и/или УЗИ суставов, n (%)		
- есть эрозии, 69 (78,4%) - нет эрозий, 19 (21,6%)	460,0 [366,0–572,0] 518,0 [360,0–603,0]	Z = -0,690; p = 0,490
Рентгеновская стадия, n (%)		
- I, 8 (9,1%) - II, 34 (38,6%) - III, 42 (47,4%) - IV, 4 (4,5%)	501,0 [379,5–581,0] 498,0 [374,0–591,0] 428,0 [360,0–540,0] 496,5 [452,5–574,0]	K-W $\chi^2 = 3,49$; p = 0,312
Функциональный класс, n (%)		
- I, 25 (28,4%) - II, 55 (62,5%) - III, 8 (9,1%) - IV, 0	497,0 [360,0–603,0] 477,0 [371,0–581,0] 428,0 [324,5–484,5]	K-W $\chi^2 = 0,56$; p = 0,906
Наличие осложнений, n (%)		
- Да, 47 (53,4%) - Нет, 41 (46,6%)	464,0 [371,0–591,0] 462,0 [363,0–565,0]	Z = -0,263; p = 0,792
Наличие внесуставных проявлений, n (%)		
- Да, 17 (19,3%) - Нет, 71 (80,7%)	464,0 [363,0–572,0] 477,0 [392,0–593,0]	Z = -0,026; p = 0,980

Примечание. АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам; РФ – ревматоидный фактор; РА – ревматоидный артрит.

наличие гипертонической болезни (практически у 66% испытуемых), узлового нетоксического зоба (32,9%), ишемической болезни сердца (15,9%), СД2 (11,4%), постхолецистэктомического синдрома (6,8%) и язвенной болезни (9,1%). Другие состояния, к которым относились

● **Таблица 3.** Взаимосвязь уровня чемерина с осложнениями и коморбидностью у пациентов с ревматоидным артритом
 ● **Table 3.** Relationship between chemerin levels and complications and comorbidities in female patients with rheumatoid arthritis

Показатель	Сывороточный уровень чемерина, нг/мл, МЕ [Q1–Q3]	Достоверность
Осложнения:		
Остеопороз:		
• Да, n = 41	464,0 [383,0–603,0]	Z = -0,39; p = 0,694
• Нет, n = 47	462,0 [363,0–565,0]	
Вторичный остеоартрит:		
• Да, n = 14	430,0 [357,0–540,0]	Z = 0,41; p = 0,681
• Нет, n = 74	470,5 [371,0–581,0]	
Анемия:		
• Да, n = 17	437,0 [392,0–518,0]	Z = 0,25; p = 0,803
• Нет, n = 71	477,0 [360,0–593,0]	
Ревматическая кахексия:		
• Да, n = 25	428,0 [342,0–547,0]	Z = 1,05; p = 0,294
• Нет, n = 63	464,0 [374,0–593,0]	
Коморбидные заболевания:		
ГБ:		
• Да, n = 58	461,5 [363,0–581,0]	Z = -0,55; p = 0,579
• Нет, n = 30	490,0 [401,0–572,0]	
ИБС:		
• Да, n = 14	461,0 [383,0–540,0]	Z = 0,00; p = 1,000
• Нет, n = 74	470,0 [363,0–581,0]	
СД2:		
• Да, n = 10	598,0 [561,0–717,5]	Z = -2,68; p = 0,007
• Нет, n = 78	479,5 [366,0–593,0]	
Узловой нетоксический зоб:		
• Да, n = 29	483,0 [383,0–547,0]	Z = 0,19; p = 0,845
• Нет, n = 59	462,0 [360,0–591,0]	
Холестистэктомия:		
• Да, n = 6	359,0 [328,0–432,0]	Z = 2,02; p = 0,043
• Нет, n = 82	479,0 [371,0–591,0]	
Язвенная болезнь:		
• Да, n = 8	532,0 [507,0–572,0]	Z = -1,37; p = 0,171
• Нет, n = 80	460,0 [363,0–581,0]	

Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД2 – сахарный диабет 2-го типа.

инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, воспалительное заболевание кишечника, были единичными и не включены в исследование.

Как было показано в результатах, несмотря на отсутствие статистически достоверной взаимосвязи сывороточного уровня чемерина с классификационными характеристиками РА, он коррелировал с числом болезненных суставов, уровнем вЧСРБ и близко к статистически значимому уровню с числом припухших суставов. Таким образом, описанные в литературе данные о влиянии чемерина на системное воспаление были нами подтверждены. Вероятно, субъективность оценки выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале не позволила выявить взаимосвязь между чемерином не только со степенями активности по DAS28, но и его балльными значениями ($p = 0,11$; $p = 0,286$).

Ассоциация повышенного сывороточного уровня чемерина с наличием СД2 указывает на его роль в регуляции углеводного обмена. Вероятно, это следствие повышенной секреции чемерина и экспрессии его гена жировой тканью. При СД2 наблюдается повышенный уровень инсулина, который, в частности, обладает анаболическим эффектом, увеличивая массу жировой ткани, что вторично способствует

повышению уровня чемерина. Таким образом, можно предположить, что исследование уровня чемерина у пациентов с нарушенным углеводным обменом может использоваться для оценки динамики обмена жировой ткани с коррекцией диетических рекомендаций и физических нагрузок.

Постхолецистэктомический синдром (ПХЭС) – сложный симптомокомплекс, развивающийся после удаления желчного пузыря и обусловленный либо предшествующим наличием сопутствующей патологии, либо нарушением техники операции, либо впервые возникшими нарушениями, ассоциированными с отсутствием желчного пузыря. При этом описаны нарушения метаболизма холестерина и желчных кислот, развивающиеся после холецистэктомии [28]. Согласно полученным нами данным, у пациентов с удаленным желчным пузырем отмечается сниженный уровень чемерина. Как уже говорилось выше, печень является важным источником синтеза данного тканевого цитокина, а наблюдающиеся метаболические нарушения, вероятно, оказывают влияние на экспрессию его гена. В ряде работ была продемонстрирована положительная корреляция уровня чемерина с уровнем общего холестерина и триглицеридов, при этом уровни этих веществ снижаются после холецистэктомии, что и может обуславливать выявленную нами взаимосвязь [29, 30].

Уровень артериального давления – один из важнейших показателей функции сердечно-сосудистой системы, который ассоциирован с развитием острой коронарной и неврологической патологии. Нами выявлена обратная корреляция между сывороточным уровнем чемерина и показателем систолического и диастолического давления, но не с наличием гипертонической болезни. S.W. Watts et al. продемонстрировали, что при взаимодействии чемерина с рецептором CMKLR1 (chemerin chemokine-like receptor-1, впервые обнаруженным на клетках врожденного иммунитета) на поверхности клеток эндотелия и гладкомышечных клеток артерий развивается вазоконстрикция [31]. Следует отметить, что работа авторов была произведена на выделенных артериях крыс, что позволяет лишь подтвердить наличие рецептора, но не конкретный физиологический эффект молекулы. Таким образом, согласно полученным нами данным, у пациенток с РА определение пониженного уровня чемерина может свидетельствовать о наличии гипертензии, что при дальнейшем изучении может послужить основой для разработки нового маркера лабораторного контроля артериальной гипертензии.

ВЫВОДЫ

У пациенток с РА сывороточный уровень чемерина коррелирует с возрастом, весом, индексом массы тела, числом болезненных суставов и сывороточным уровнем вЧСРБ. Сывороточный уровень чемерина повышен при наличии СД2 и понижен при наличии холецистэктомии в анамнезе. Сывороточный уровень чемерина обратно коррелирует с уровнем систолического и диастолического артериального давления.



Поступила / Received 11.06.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2023
 Принята в печать / Accepted 21.09.2023

Список литературы / References

- Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, Ahmed J. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract*. 2018;27(6):501–507. <https://doi.org/10.1159/000493390>.
- Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018;320(13):1360–1372. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>.
- Dougados M. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(3):282–288. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000267>.
- Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690–1697. <https://doi.org/10.1002/art.24092>.
- Зборовская ИА, Александров АВ, Александров ВА, Хортиева СС, Александрова НВ, Османова ГЯ. Динамика показателей качества жизни при проведении персонализированной реабилитации больных ревматоидным артритом с артериальной гипертензией. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;(6). <https://doi.org/10.17513/spno.31286>.
- Zborovskaya IA, Aleksandrov AV, Aleksandrov VA, Hortieva SS, Aleksandrova NV, Osmanova GY. Dynamics of quality of life indicators during personalized rehabilitation in patients with rheumatoid arthritis with arterial hypertension. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;(6). (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.31286>.
- Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):4–7. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000259>.
- Nasonov EL, Lila AM. Rheumatoid arthritis: achievements and unresolved issues. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(5):4–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000259>.
- Kronzer VL, Crowson CS, Sparks JA, Myasoedova E, Davis JM 3rd. Comorbidities As Risk Factors for Rheumatoid Arthritis and Their Accrual After Diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(12):2488–2498. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.08.010>.
- Mason A, Holmes C, Edwards CJ. Inflammation and dementia: Using rheumatoid arthritis as a model to develop treatments? *Autoimmun Rev*. 2018;17(9):919–925. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.04.001>.
- McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis - shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):63–68. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.171>.
- Niu X, Chen G. Clinical biomarkers and pathogenic-related cytokines in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2014;2014:698192. <https://doi.org/10.1155/2014/698192>.
- Fatel ECS, Rosa FT, Simão ANC, Dichi I. Adipokines in rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol*. 2018;58(1):25. <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0026-8>.
- Laurindo LF, de Maio MC, Barbalho SM, Guiguer EL, Araújo AC, de Alvares Goulart R et al. Organokines in Rheumatoid Arthritis: A Critical Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6193. <https://doi.org/10.3390/ijms23116193>.
- Abella V, Scotese M, Conde J, López V, Lazzaro V, Pino J et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *J Immunol Res*. 2014;2014:343746. <https://doi.org/10.1155/2014/343746>.
- Sato H, Kazama JJ, Wada Y, Kuroda T, Narita I, Gejyo F et al. Decreased levels of circulating alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/Fetuin-A (AHSG) in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2007;46(20):1685–1691. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.46.6269>.
- Zhang S, Rong G, Xu Y, Jing J. Elevated Nesfatin-1 Level in Synovium and Synovial Fluid is Associated with Pro-Inflammatory Cytokines in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Gen Med*. 2021;14:5269–5278. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S330099>.
- Franco-Trepat E, Alonso-Pérez A, Guillán-Fresco M, Jorge-Mora A, Gualillo O, Gómez-Reino JJ, Gómez Bahamonde R. Visfatin as a therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Ther Targets*. 2019;23(7):607–618. <https://doi.org/10.1080/14728222.2019.1617274>.
- Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta*. 2013;417:80–84. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.12.007>.
- Ku IA, Farzaneh-Far R, Vittinghoff E, Zhang MH, Na B, Whooley MA. Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):503–508. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.047>.
- Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*. 1999;341(12):879–884. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909163411204>.
- Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2007;148(10):4687–4694. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0175>.
- Kaur J, Adya R, Tan BK, Chen J, Randeve HS. Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;391(4):1762–1768. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.12.150>.
- Muruganandan S, Parlee SD, Rourke JL, Ernst MC, Goralski KB, Sinal CJ. Chemerin, a novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) target gene that promotes mesenchymal stem cell adipogenesis. *J Biol Chem*. 2011;286(27):23982–23995. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.220491>.
- Issa ME, Muruganandan S, Ernst MC, Parlee SD, Zabel BA, Butcher EC et al. Chemokine-like receptor 1 regulates skeletal muscle cell myogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;302(11):C1621–C1631. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00187.2011>.
- Ernst MC, Issa M, Goralski KB, Sinal CJ. Chemerin exacerbates glucose intolerance in mouse models of obesity and diabetes. *Endocrinology*. 2010;151(5):1998–2007. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1098>.
- Weigert J, Neumeier M, Wanning J, Filarsky M, Bauer S, Wiest R et al. Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):342–348. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03664.x>.
- Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med*. 2003;198(7):977–985. <https://doi.org/10.1084/jem.20030382>.
- Chakraborty R, Raschpichler M, Klötting N, Oberbach A, Flehmig G, Kern M, et al. Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Metabolism*. 2012;61(5):706–714. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.10.008>.
- Bodvall B. The Postcholecystectomy Syndromes. *Clin Gastroenterol*. 1973;2(1):103–126. [https://doi.org/10.1016/S0300-5089\(21\)00336-9](https://doi.org/10.1016/S0300-5089(21)00336-9).
- Gu P, Jiang W, Lu B, Shi Z. Chemerin is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome phenotypes in hypertension patients. *Clin Exp Hypertens*. 2014;36(5):326–332. <https://doi.org/10.3109/10641963.2013.827697>.
- Malik AA, Wani ML, Tak SI, Irshad I, Ul-Hassan N. Association of dyslipidaemia with cholelithiasis and effect of cholecystectomy on the same. *Int J Surg*. 2011;9(8):641–642. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2011.08.003>.
- Watts SW, Dorrance AM, Penfold ME, Rourke JL, Sinal CJ, Seitz B et al. Chemerin connects fat to arterial contraction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(6):1320–1328. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301476>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Папичев, Б.В. Заводовский
 Концепция и дизайн исследования – Ю.Р. Ахвердян, Ю.В. Полякова
 Написание текста – Е.В. Папичев
 Сбор и обработка материала – Е.В. Папичев
 Обзор литературы – Е.В. Папичев
 Анализ материала – Е.В. Папичев, Ю.В. Полякова
 Статистическая обработка – Е.В. Папичев, Ю.Р. Ахвердян
 Редактирование – Л.Е. Сивордова, Б.В. Заводовский
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Папичев

Contribution of authors:

Concept of the article – Eugene V. Papichev, Boris V. Zavadovsky
 Study concept and design – Yuri R. Akhverdyan, Yuliya V. Polyakova
 Text development – Eugene V. Papichev

Collection and processing of material – Eugene V. Papichev
Literature review – Eugene V. Papichev
Material analysis – Eugene V. Papichev, Yuliya V. Polyakova
Statistical processing – Eugene V. Papichev, Yuri R. Akhverdyan
Editing – Larissa E. Sivordova, Boris V. Zavodovsky
Approval of the final version of the article – Eugene V. Papichev

Информация об авторах:

Папичев Евгений Васильевич, к.м.н., научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, корп. 2; E_papichev@mail.ru

Ахвердян Юрий Рубенович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, корп. 2; doctor_2001@mail.ru

Полякова Юлия Васильевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, корп. 2; jpolyakova@yandex.ru

Сивордова Лариса Евгеньевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, корп. 2; seeword@mail.ru

Заводовский Борис Валерьевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, корп. 2; pebma@mail.ru

Information about the authors:

Eugene V. Papichev, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Laboratory of Methods for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; E_papichev@mail.ru
Yuri R. Akhverdyan, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Methods for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; doctor_2001@mail.ru

Yuliya V. Polyakova, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Laboratory of Methods for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; jpolyakova@yandex.ru

Larissa E. Sivordova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Methods for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; seeword@mail.ru

Boris V. Zavodovsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Methods for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; pebma@mail.ru

Эффективность тофацитиниба при псориатическом артрите: обзор литературы и клиническое наблюдение

Г.И. Гриднева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>, gigridneva@mail.ru

Е.С. Аронова, <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>, eugpozd@mail.ru

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

Резюме

В статье представлены результаты поиска в базах данных PubMed и Google Scholar работ (метаанализы, систематические обзоры, клинические испытания и тематические исследования), в которых проводится оценка терапии псориатического артрита (ПсА) тофацитинибом (ТОФА) – препаратом из группы ингибиторов янус-киназ (JAK-киназ); особый интерес представляли данные, опубликованные за 2020–2023 гг. Обзор содержит наиболее актуальные сведения об эффективности и безопасности ТОФА, приведено краткое описание механизма действия ТОФА с упоминанием блокируемых им сигнальных внутриклеточных путей. Изложен спектр «ключевых» клинических проявлений псориатического артрита (ПсА), при которых наиболее полно раскрывается терапевтический потенциал ТОФА: периферический артрит, псориаз, энтезит и дактилит. Рассмотрены недавно опубликованные результаты основных рандомизированных контролируемых (OPAL Broaden и OPAL Beyond), постмаркетинговых исследований, а также результаты описательных исследований и клинических наблюдений, продемонстрирована высокая эффективность ТОФА для лечения ПсА у больных, не ответивших на терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и/или препаратами из группы ингибиторов фактора некроза опухоли (TNF inhibitors – TNFi). Изложены результаты (и их интерпретация) изучения безопасности длительного применения разных доз ТОФА – 5 мг 2 раза в сутки и 10 мг 2 раза в сутки, а также удержания («выживаемости») терапии с акцентом на нежелательные явления (НЯ) особого интереса (большие кардиологические события (major adverse cardiac events, MACE), онкологические заболевания, инфекции). Приведены результаты лечения ТОФА больных ПсА по данным общероссийского регистра больных. Особо подчеркивается выраженное положительное влияние ТОФА на параметры, которые определяются как «состояние здоровья, по мнению пациента» (patient-reported outcome – PRO): показатели усталости, самооценки, оценки пациентом своего состояния по ВАШ, оценки по HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire), SF-36 (неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента) и т. д. Представлено клиническое наблюдение, которое демонстрирует яркий лечебный эффект ТОФА в отношении артрита, энтезита, дактилита, клинических признаков спондилита, сакроилеита, а также кожного процесса у пациента с активным ПсА.

Ключевые слова: тофацитиниб, псориатический артрит, ингибиторы янус-киназ, JAK-ингибитор, эффективность, безопасность

Для цитирования: Гриднева ГИ, Аронова ЕС. Эффективность тофацитиниба при псориатическом артрите: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Медицинский совет.* 2023;17(21):143–150. <https://doi.org/10.21518/ms2023-420>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of tofacitinib in psoriatic arthritis: literature review and case report

Galina I. Gridneva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>, gigridneva@mail.ru

Evgenia S. Aronova, <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>, eugpozd@mail.ru

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

Abstract

The article presents the results of a search in the PubMed and Google Scholar databases (meta-analyses, systematic reviews, clinical trials and case studies) evaluating the treatment of PsA with tofacitinib (TOFA). The review contains the most up-to-date information about the efficacy and safety of TOFA, a drug from the group of janus kinase inhibitors (JAKi), a brief description of the mechanism of action of TOFA is given, with mention of blocked signaling intracellular pathways. The spectrum of “key” clinical manifestations of psoriatic arthritis (PsA) is described, in which the therapeutic potential of TOFA (peripheral arthritis, psoriasis, enthesitis and dactylitis) is most fully revealed. The results of the main randomized controlled trials (OPAL Broaden and OPAL Beyond), postmarketing trials, descriptive studies and clinical observations are considered, and the high efficacy of TOFA for the treatment of PsA patients who did not respond to therapy with synthetic disease-modifying drugs and/or Tumor Necrosis Factor inhibitors (TNFi) is demonstrated. The results (and their interpretation) of studying the safety of long-term use of different doses of TOFA – 5 mg 2 times a day and 10 mg 2 times a day and retention (“survival”) are presented therapy, with an emphasis on adverse events of special interest (“large” cardiological events (MACE), oncologics, infections). The results of treatment with tofacitinib in patients with PsA according to the All-Russian register of patients are presented. The pronounced positive effect of TOFA on the parameters that are defined as “patient-reported outcome – PRO” is particular-

ly emphasized: indicators of fatigue, self-assessment, patient's assessment of his condition according to VAS, assessment by HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire), SF-36 (non-specific questionnaire for quality assessment patient's life), etc. A clinical observation is presented that demonstrates a vivid therapeutic effect on arthritis, enteritis, dactylitis, clinical signs of spondylitis, sacroiliitis, as well as the skin process in a patient with active PsA.

Keywords: tofacitinib, psoriatic arthritis, Janus kinase inhibitors, JAK inhibitor, efficacy, safety

For citation: Gridneva GI, Aronova ES. Efficacy of tofacitinib in psoriatic arthritis: literature review and case report. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(21):143–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-420>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз (ПсО) – иммуноопосредованное заболевание кожи, поражающее 1–3% населения планеты [1]. Примерно у 30% пациентов с ПсО развивается псориатический артрит (ПсА), который проявляется болью, скованностью и припухлостью суставов и может привести к выраженному эрозированию и деформации суставов и потери их функции [2]. Пациенты с ПсА имеют очень высокий риск метаболического синдрома, ишемической болезни сердца, инсульта, прочих аутоиммунных заболеваний, депрессии и других коморбидных состояний, усугубляющих тяжесть друг друга [3–5].

Тофацитиниб (ТОФА) представляет собой небольшую таргетную синтетическую молекулу, является ингибитором янус-киназы (JAK-ингибитор, JAKi). ТОФА реализует свой механизм действия путем ингибирования внутриклеточных цитоплазматических нерецепторных тирозинкиназных ферментов JAK, которые участвуют в адаптивных и врожденных иммунных реакциях при иммунновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) [6].

Естественная роль внутриклеточных JAK заключается в фосфорилировании ферментов преобразователей сигналов и активаторов транскрипции (STAT), которые в дальнейшем влияют на экспрессию генов и оказывают воздействие на кроветворение и функцию иммунных клеток. Сигнальный путь JAK-STAT играет важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА) и ПсА. ТОФА блокирует фосфорилирование и внутриклеточную активацию преобразователей сигналов и активаторов транскрипции, еще больше уменьшая их воспалительные эффекты [7]. На сегодняшний день достоверно установлено, что ТОФА ингибирует JAK 1, 2, 3 и в меньшей степени – тирозинкиназу-2, ограничивая внутриклеточный фактор роста и опосредованные цитокинами сигналы, которые должны передаваться по пути JAK-STAT [7]. ТОФА одобрен FDA в апреле 2012 г. и показан для лечения РА, ПсА, анкилозирующего спондилоартрита (АС), бляшечного псориаза (ПсО), язвенного колита (ЯК), ювенильного идиопатического артрита (полиартрикулярный вариант), новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Применение ТОФА при активном ПсА было одобрено FDA после двух клинических исследований III фазы: OPAL Broaden, в которое включались пациенты, ранее не принимавшие TNFi, и OPAL Beyond, в которое включались пациенты с предшествующим недостаточным ответом на лечение TNFi [8–10].

Препарат зарегистрирован в форме таблеток по 5 и 10 мг для приема два раза в сутки, а также в форме таблеток с модифицированным высвобождением по 11 мг (для приема один раз в сутки), что эквивалентно приему двух таблеток по 5 мг в сутки. Учитывая известную фармакокинетику ТОФА, предпринималась попытка повысить биодоступность ТОФА посредством сочетанного приема половинной дозы с зарегистрированным ингибитором СYP3A (кобициклатом), однако фармакокинетическую биоэквивалентность в этом исследовании формально установить не удалось [11]. Согласно действующим российским клиническим рекомендациям, ТОФА назначается пациентам с активным артритом с неэффективностью и/или непереносимостью одного или нескольких иммунодепрессантов или метотрексата (МТ) в дозе 5 мг 2 раза в сутки в комбинации с МТ. При недостаточном эффекте возможно повышение дозы ТОФА до 10 мг 2 раза в сутки [12].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОФАЦИТИНИБА

ТОФА зарекомендовал себя эффективным препаратом для лечения ревматоидного артрита с быстрым наступлением эффекта и хорошим профилем безопасности [13]. В отношении ПсА в настоящее время идет активный набор данных об особенностях лечебного ответа у пациентов с различным фенотипом, об эффективности, безопасности, оптимальной лекарственной форме, удержании терапии при ее длительном применении [6, 14–16]. Так, L. Eder et al. провели апостериорный анализ данных OPAL Broaden, OPAL Beyond и долгосрочного расширенного исследования OPAL Balance и заключили, что эффективность ТОФА, а также безопасность лечения и выживаемость терапии в целом не различается у пациентов мужского и женского пола [17]. В исследовании OPAL Broaden были сопоставлены результаты лечения ТОФА и адалимумабом (АДА) в качестве активного препарата сравнения. У пациентов, ранее не принимавших TNFi, лечебный эффект ТОФА в отношении суставов и кожи был сходным с таковым у АДА (ответ ACR20 через 3 мес. был достигнут у 50% группы ТОФА в дозе 5 мг два раза в сутки, у 60% пациентов, принимавших ТОФА в дозе 10 мг два раза в сутки, и 52% в группе адалимумаба по сравнению с 33% в группе плацебо) [8]. Тем не менее, что немаловажно, значительное улучшение наблюдалось у пациентов, у которых ранее отмечался недостаточный ответ на лечение TNFi [9]. Примечательно, что более значительные изменения показателей активности заболевания зарегистрированы

у больных, включенных в OPAL Beyond, чем у пациентов, включенных в OPAL Broaden [18], но при этом в OPAL Beyond эффект по ACR70 и PASI75 был достоверно выше, чем в группе плацебо, только при использовании высокой дозы ТОФА (10 мг два раза в сутки) [14]. Данные регистров добавляют важную информацию к результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ), поскольку дают возможность оценить результаты лечения пациентов в реальной клинической практике. При анализе достижения целей терапии различными препаратами из группы JAKi по объединенным данным пяти скандинавских стран ТОФА не уступал АДА по достижению через 6 мес. лечения низкой активности заболевания по индексу DAPSA28 (Disease Activity Index for Reactive arthritis/PsA) [19]. Недавно опубликована работа Е.Ю. Логиновой и соавт. по результатам 24-недельного наблюдения 77 пациентов общероссийского регистра больных ПсА, из которых 41 получал ТОФА 5 мг 2 раза в сутки, а 36 – адалимумаб 40 мг 1 раз в 2 нед., исследование продемонстрировало высокую эффективность ТОФА и АДА в отношении всех клинических проявлений ПсА: по окончании периода наблюдения достижение MDA (минимальной активности заболевания) и ремиссия по DAPSA отмечались у большинства больных активным ПсА с недостаточностью ответа на предыдущую терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными противовоспалительными препаратами (ГИБП) [20].

БЫСТРОЕ ДЕЙСТВИЕ ТОФАЦИТИНИБА

Эффективное лечение, начатое как можно в более ранние сроки от начала заболевания, эффективно купирует воспаление, предотвращает эрозирование суставов, снижает бремя сопутствующей патологии и улучшает качество жизни [21]. Скорость наступления эффекта – чрезвычайно важный фактор для установления адекватного контроля над заболеванием. Показано, что среднее время до первоначального ответа по шкале HAQ-DI составляло всего 29 дней в группе больных, получавших ТОФА 5 мг 2 раза в день. В среднем время до достижения значимого (первоначального) ответа по общему баллу FACIT-F (The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – шкала оценки утомления) было меньшим у пациентов, получавших ТОФА в дозе 5 мг два раза в день (31 день), по сравнению с другими группами (84–92 дня) [22].

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Связь между дерматологическими симптомами и качеством жизни у пациентов с ПсА всесторонне изучена в контролируемых исследованиях [23, 24]. ПсО оказывает существенное влияние на качество жизни большинства пациентов. Большую роль в этом играют высокий уровень усталости и снижение аспектов самооценки. При интерпретации результатов лечения, оцениваемых с помощью композитных индексов, необходимо помнить, что одним из значимых компонентов в формуле всегда

является субъективная оценка, будь то PASDAS (PsA Disease Activity Score), DAPSA, оценка MDA или CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index). Поэтому достижение целевых показателей по этим индексам у пациентов, леченных ТОФА, закономерно ассоциируется с улучшением по HAQ-DI и SF-36, причем уже к шестому месяцу терапии [25]. Получены убедительные данные о том, что имеется линейная зависимость между улучшением оценки по опроснику качества жизни SF-36v2 и оценкам ISI/PGA-PsO/PGJS-VAS-PsO (Itch Severity Item/Physician's Global Assessment of Psoriasis (PGA-PsO)/Patient's Global Joint and Skin Assessment-Visual Analog Scale-Psoriasis question), обычно используемых для суммарной оценки активности ПсА. Эти данные были получены при анализе данных пациентов, включенных в OPAL Broaden [8] и OPAL Beyond [9].

МНОЖЕСТВО ТОЧЕК ПРИЛОЖЕНИЯ ТОФАЦИТИНИБА

Разнообразие клинических проявлений при ПсА диктует необходимость использовать терапию, направленно действующую на максимальное количество точек приложения.

Недавно опубликованные результаты РКИ фазы III показали эффективность ТОФА 5 мг 2 раза в сутки у больных АС [26]. Предполагается, что ТОФА эффективен и при спондилоартрите, ассоциированном с ПсА, хотя подтверждение в специализированных клинических исследованиях было бы весьма желательно. Одно продолжающееся в настоящий момент исследование (PASTOR) оценивает эффективность ТОФА в отношении уменьшения воспаления по данным МРТ, а также улучшения клинической картины у пациентов с аксиальным ПсА [27]. Хотя крупные РКИ при аксиальном ПсА не проводились, имеются данные наблюдательных исследований, оценивавших эффективность ТОФА у больных активным сакроилитом, по данным МРТ при ПсА [28]. Имеются данные, подтверждающие превосходство тофацитиниба над плацебо в отношении энтезита при спондилоартрите [29], в т. ч. ассоциированном с ПсА. Эффективность ТОФА при энтезите у больных ПсА также установлена при анализе объединенных данных РКИ OPAL Broaden и OPAL Beyond (n = 771), причем действие ТОФА не зависело от исходной тяжести энтезита [30]. А.М. Orbai et al. сравнили динамику клинической картины у 373 больных с дактилитом и 337 больных без дактилита (из числа пациентов, включенных в OPAL Broaden и OPAL Beyond). Лечение ТОФА приводило к стойкому улучшению течения дактилита независимо от его локализации, с единичными случаями возникновения нового дактилита [31]. Изучение этой же когорты больных показало, что наиболее яркий эффект ТОФА отмечен в отношении кожного зуда, уровня СРБ и уменьшения признаков энтезита [32]. Показан также хороший эффект ТОФА остаточной боли [33]. Наряду с другими JAKi, лечение ТОФА значительно превосходит плацебо по всем параметрам, оцениваемым при ПсА, по данным опубликованного в октябре 2022 года систематического обзора [34].

Пациент с псориатическим артритом в большинстве случаев сложен для курации по причине часто развивающегося поражения внутренних органов (сердца, почек, желудочно-кишечного тракта), которые в разное время рассматривались и как часто сочетающиеся с ПсА заболевания с «самостоятельным» патогенезом (коморбидные состояния), и как компоненты общей «псориатической болезни» [35]. Описан случай успешного лечения ТОФА в комбинации с лефлуномидом пациента с ПсА и IgA-нефропатией с практически полным купированием суставного синдрома и значительным улучшением функции почек [36]. Эти данные внушают определенный оптимизм, однако влияние ТОФА на коморбидные состояния при ИВРЗ еще предстоит изучить.

УДЕРЖАНИЕ ТЕРАПИИ ТОФАЦИТИНИБОМ

Удержание, или выживаемость терапии, – один из важнейших аспектов, определяющих выбор лечебной тактики для конкретного больного. В небольшой работе, по данным общероссийского регистра больных РА, нами было показано, что при данной нозологии выживаемость терапии ТОФА максимальна, если он был назначен в качестве терапии третьей и четвертой линии [37]. Опубликованная в 2023 г. работа по данным Датского регистра DANBIO и DERMBIO (с ноября 2009 г. по ноябрь 2019 г.), в которой были проанализированы данные 2 551 пациента с ПсА, демонстрирует, что полученное значение выживаемости терапии ТОФА в этой работе уступает ГИБП. Однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью. Помимо неэффективности, может быть несколько причин прекращения приема (нежелательные явления, стоимость, предпочтения пациентов, т. н. «профиль риска» пациента, достижение стойкой ремиссии и т. д.), которые в данном исследовании не учитывались, поэтому такие результаты не должны служить заменой результатов РКИ [38].

БЕЗОПАСНОСТЬ ТОФАЦИТИНИБА

Говоря об эффективности ТОФА и прогнозируя его длительное применение, нельзя не упомянуть об основных вопросах безопасности лечения этим препаратом. В настоящее время активно обсуждаются предварительные результаты клинического исследования ORAL, касающиеся безопасности 5-летнего применения ТОФА по 5 и 10 мг два раза в день в сравнении с TNFi (этанерцепт и АДА). Сравнительный анализ результатов лечения ТОФА (5 мг два раза в сутки и 10 мг два раза в сутки) и TNFi показал, что в группе больных с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (АСССЗ) в анамнезе, принимавших ТОФА в дозе 10 мг два раза в сутки, риск развития ССС был выше, чем в других группах. При этом больные РА были старше 50 лет и изначально имели как минимум один фактор сердечно-сосудистого риска (курение, артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе и др.). Среди пациентов без анамнеза АСССЗ, даже при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболева-

ний, риск MACE не отличался при приеме ТОФА в дозе 5 мг два раза в день по сравнению с TNFi [39]. Считается, что риск образования тромбов увеличивается при применении ТОФА в дозе 10 мг два раза в сутки [40, 41]. В исследовании Е.Ю. Логиновой и соавт. 5 пациентов получали эту дозу в течение 3 мес., однако тромбозов за такой короткий срок наблюдения не отмечено [20]. Наконец, при длительном применении риск злокачественных новообразований (за исключением немеланомного рака кожи) был повышен при приеме ТОФА по сравнению с TNFi, а частота выявления онкопатологии была самой высокой у пациентов с АСССЗ или повышенным сердечно-сосудистым риском, что, вероятнее всего, может быть связано с общими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и рака [42]. При длительном наблюдении относительный риск всех инфекций, в т. ч. серьезных, был выше при применении ТОФА (причем ожидаемо выше для дозы 10 мг два раза в сутки) по сравнению с TNFi. Для серьезных инфекций ОР (95% ДИ) для ТОФА в дозе 5 и 10 мг два раза в день, по сравнению с TNFi, соответственно, составил 1,17 (0,92–1,50) и 1,48 (1,17–1,87). Увеличение относительного риска инфекций было более выраженным у пациентов в возрасте старше 65 лет. Примечательно, что риск серьезных инфекций был неодинаков на протяжении лечения: вероятность этих НЯ увеличивалась до 6-го и после 18-го мес. и месяца при приеме тофацитиниба в дозе 5 и 10 мг два раза в день по сравнению с TNFi соответственно. Вероятность несерьезных инфекций увеличилась до 6-го мес. при применении обеих доз ТОФА по сравнению с TNFi. Наиболее важными прогностическими факторами были возраст и исходное употребление опиоидов [43]. Масштабных исследований длительного применения ТОФА при ПсА, подобных ORAL, нет, поэтому на данном этапе с некоторыми оговорками результаты могут быть экстраполированы на популяцию больных ПсА. Чтобы получить информацию о реальном профиле безопасности ТОФА при ПсА, были оценены отчеты о НЯ, представленные в базу данных безопасности компании-производителя (конечными точками были НЯ, серьезные НЯ, НЯ, представляющие особый интерес (серьезные инфекции, опоясывающий герпес, сердечно-сосудистые события, злокачественные новообразования, венозная тромбоэмболия) и фатальные случаи. Полученные результаты анализа рисков при применении ТОФА из представленных отчетов о НЯ не различались по частоте среди больных ПсА и РА и соответствовали уже известному при лечении РА профилю безопасности [44]. L.E. Kristensen et al. провели апостериорный анализ данных трех исследований фазы III/долгосрочного продления (LTE) у пациентов с ПсА и семь исследований фазы II/III/LTE у пациентов с ПсО, получавших ≥ 1 дозу ТОФА, и пришли к выводу, что при повышенном риске АСССЗ и наличии метаболического синдрома до начала приема ТОФА повышают риск MACE и злокачественных новообразований, что подтверждает необходимость оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с ПсА и ПсО и предполагают усиление мониторинга рака у пациентов с повышенным риском АСССЗ [45].

Как показали X. Leng et al. в 6-месячном двойном слепом исследовании фазы 3 у 204 пациентов с активным ПСА и неадекватным ответом на один и более БПВП, применение ТОФА 5 мг два раза в день не способствовало развитию немеланомного рака кожи, МАСЕ или тромбозов [15].

Эксперты ACR предлагают практикующим ревматологам следующую памятку для персонализированного назначения ТОФА:

- Обеспечьте соответствующий возрасту скрининг рака до начала и на протяжении всего использования.

- Соблюдайте осторожность у пациентов с ≥ 2 родственниками первой линии, больными раком, если возраст < 60 лет, и/или у пациентов с известным злокачественным новообразованием.

- С осторожностью применяйте у пациентов старше 65 лет, пациентов с метаболическим синдромом или другими сердечно-сосудистыми факторами риска.

- Используйте с осторожностью у пациентов с предшествующей венозной тромбозом и активных или бывших курильщиков; рассмотрите возможность совместного принятия решений у пациентов, которым в настоящее время назначают ЗГТ/ОК.

- Назначайте при неадекватном ответе или непереносимости одного или нескольких биологических препаратов

- Используйте минимально необходимую дозировку для показаний/контроля основного заболевания [46].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент 1966 г. рождения, мужчина, обратился в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой в сентябре 2018 г. с жалобами на боль и скованность в суставах кистей, стоп, плечевых, коленных, голеностопных суставах, боль в области локтевых суставов, пятках, наружной поверхности бедер, при движении в тазобедренных суставах, тугоподвижность пальцев кистей, боль и скованность в шее, пояснице и крестце в ночные и утренние часы, несколько уменьшающиеся после выполнения гимнастики, ограничение подвижности в грудном отделе позвоночника. Из анамнеза известно, что боль и припухлость коленных суставов, а также боль в спине «воспалительного» ритма беспокоят более 10 лет, значительно усилились в течение последних 12 мес. после перенесенной ОРВИ. Явления полиартрита, дактилита, энтезита отмечены в течение последних 15 мес. Страдает псориазом кожи с 18-летнего возраста, получал лечение: ПУВА-терапия, препараты кальция, топические стероиды. В предоставленных анализах из поликлиники по месту жительства обращали на себя внимание: повышение «острофазовых» показателей (СОЭ – 38 мм/ч, С-реактивный белок – 15,2 мг/л), в общеклиническом анализе крови – тромбоцитоз (430 тыс/мкл), остальные показатели общеклинического анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи – без клинически значимых отклонений от нормы. Ревматоидный фактор отрицательный. Выявлен HLA-B27Ag. По месту жительства проведен онкопоиск, включая ЭГДС и колоноскопию, патологии не выявлено.

Семейный анамнез осложнен по псориазу и псориатическому артриту. Сопутствующая патология: хронический панкреатит, вне обострения.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Рост 184 см, вес 92 кг, t тела – 36,3 °С. Отеков нет. Периферические лимфоузлы, доступные пальпации, не увеличены, безболезненны. Кожные покровы: распространенный псориаз, BSA 39%, PASI 29,6. Псориатическая ониходистрофия. Число болезненных суставов 33 из 68, число припухших суставов 29 из 68, дактилит 4-го пальца правой кисти и 4 пальцев обеих стоп, болезненность при пальпации энтезисов, проекции КПС, ротация в шейном отделе позвоночника и боковые сгибания туловища ограничены из-за боли. Оценка состояния пациентом по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 9 см. DAPSA – 82, что соответствует высокой активности ПСА. BASDAI – 9,9, что соответствует высокой активности спондилита. При сравнительной перкуссии легких – ясный звук над всеми отделами. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания – 17 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС – 72 в минуту. АД – 125/70 мм рт. ст. Живот симметричный, равномерно участвует в дыхании; при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Перкуторные размеры печени и селезенки не изменены. Печень и селезенка не пальпируются, симптом поколачивания по пояснице отрицательный с обеих сторон. Пациент был госпитализирован в стационар, при дообследовании выявлены рентгенографические признаки двустороннего сакроилита, энтезопатии, хронического неэрозивного артрита мелких суставов кистей, начальные эрозивные изменения головок плюсневых костей. При УЗИ суставов – признаки двустороннего пролиферативного коксита, синовита коленных суставов. МРТ в режиме STIR выявила спондилит на шейном уровне. Назначена терапия метотрексатом с постепенной эскалацией дозы с 10 до 25 мг в неделю, диклофенак 100 мг в сутки в связи с явлениями спондилита, проведена локальная терапия глюкокортикоидами с временным положительным эффектом в отношении суставного синдрома и кожного процесса. При повторном осмотре через 4 мес. отмечено ухудшение в виде усиления боли, прогресса кожной симптоматики. Контрольный анализ на С-реактивный белок (СРБ) в марте 2019 г. – 42,2 мг/л, кроме того, на фоне применения 25 мг МТ отмечалась выраженная тошнота, АЛТ – 153 Ед/л, АСТ – 94 Ед/л. В связи с недостаточной эффективностью проводимой терапии, быстрым развитием эрозивных изменений в суставах стоп, значительным повышением «острофазовых» показателей было принято решение об эскалации терапии. В связи с административными причинами и с учетом предпочтений пациента (неудобство применения инъекционных форм препаратов в связи с длительными командировками) препаратом выбора стал ТОФА 5 мг 2 раза в сутки в сочетании с МТ 15 мг в неделю перорально с апреля 2019 г. Через 6 мес. терапии отмечалось значительное уменьшение активности заболевания как в отношении опорно-двигательного аппарата, так и в отношении кожного процесса. BSA – 11%, PASI – 7,1.

Число болезненных суставов – 6 из 68 (мелкие суставы стоп), число припухших суставов – 1 из 68, болезненность при пальпации энтезисов отсутствовала, дактилит не определялся, проекция КПС была безболезненна, ротация в шейном отделе позвоночника была безболезненной и составляла 70 градусов в обе стороны, боковые сгибания туловища также безболезненны, 17 см в обе стороны. Тест Шобера – 10–14 см. Оценка состояния пациентом по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 2 см. В контрольных анализах: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови – без клинически значимых отклонений от нормы, СРБ – 0,2 мг/л. DAPSA – 11, что соответствовало низкой активности ПсА. BASDAI – 1,65, что соответствовало низкой активности спондилита. НЯ на фоне лечения не отмечено. Терапия продолжалась в течение 9 мес., после чего ТОФА был отменен по административным причинам. Пациент продолжал получать МТ 15 мг/нед перорально в течение еще 3 мес., затем самостоятельно отменил в связи с хорошим самочувствием. Наблюдение за пациентом продолжалось не менее двух лет после отмены ТОФА, сохранялась низкая активность ПсА без существенной отрицательной динамики в отношении кожного процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический пример демонстрирует яркий лечебный эффект в отношении артрита, энтезита, дактилита, клинических признаков спондилита, сакроилеита, а также кожного процесса у пациента с активным ПсА, несмотря на то что ТОФА был назначен в качестве препарата второй линии, пациент не имел опыта предшествующего применения TNFi. Обращает на себя внимание также длительность безлекарственной ремиссии, индуцированной применением ТОФА в течение 9 мес. Слабой стороной этого клинического наблюдения является отсутствие данных МРТ крестцово-подвздошных суставов и позвоночника в динамике, поэтому не представляется возможным в полной мере

судить об эффекте ТОФА в отношении спондилита и сакроилеита, при этом динамика клинического индекса BASDAI была положительной. Приведенный клинический случай иллюстрирует, возможно, нередкую ситуацию прекращения лечения ТОФА по причине достижения хорошего эффекта, что должно быть соответствующим образом зафиксировано в регистрах пациентов ПсА для устранения искажений понимания информации о выживаемости терапии антиревматическими препаратами, в т. ч. ТОФА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, преимуществами ТОФА являются эффективность в отношении ключевых проявлений ПсА, быстрое начало действия, эффективность при тяжелых формах кожного процесса [46], удобство приема (таблетированная форма) и простые условия хранения. При соблюдении известной осторожности при лечении пациентов старше 65 лет с АСССЗ в анамнезе и имеющимися факторами риска неблагоприятных кардиологических событий риск возникновения НЯ при лечении ТОФА сопоставим с другими препаратами «второй линии» для лечения ПсА. Полученные результаты подтверждают возможность использования ТОФА наравне с ГИБП в лечении больных с активным ПсА [20]. Terra incognita для ТОФА остается вопрос ключевых иммунологических факторов, которые позволили бы прогнозировать эффективность ТОФА и индукцию безлекарственной ремиссии при ПсА. С этой целью еще в апреле 2018 г. было запущено многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование III фазы, инициированное исследователем TOFA-PREDICT [47], и можно выразить надежду на то, что результаты этой работы помогут медицинскому сообществу сделать еще один шаг на пути персонализированного назначения терапии больным ПсА.

Поступила / Received 20.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 09.10.2023
Принята в печать / Accepted 13.10.2023

Список литературы / References

1. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004;9(2):136–139. <https://doi.org/10.1046/j.1087-0024.2003.09102.x>.
2. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl 2):ii14–ii17. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.032482>.
3. Mahler R, Jackson C, Ijau H. The burden of psoriasis and barriers to satisfactory care: results from a Canadian patient survey. *J Cutan Med Surg.* 2009;13(6):283–293. <https://doi.org/10.2310/7750.2009.08083>.
4. Strober B, Karki C, Mason M, Guo N, Holmgren SH, Greenberg JD, Lebwohl M. Characterization of disease burden, comorbidities, and treatment use in a large, US-based cohort: Results from the Corrona Psoriasis Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):323–332. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.10.012>.
5. Kaine J, Song X, Kim G, Hur P, Palmer JB. Higher Incidence Rates of Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis Compared with the General Population Using U.S. Administrative Claims Data. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(1):122–132. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.17421>.
6. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лила АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(1):62–79. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-62-79>.
7. Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(1):62–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-62-79>.
8. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsups JW et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol.* 2011;186(7):4234–4243. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003668>.
9. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1537–1550. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615975>.
10. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1525–1536. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615977>.
11. Padda IS, Bhatt R, Parmar M. Tofacitinib. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572148/>.
12. van der Toft CJT, Verhoeve LM, van den Bermt BIF, den Broeder N, Ter Heine R, den Broeder AA. Pharmacokinetic boosting to enable a once-daily reduced dose of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis (the PRACTICAL study). *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221142277. <https://doi.org/10.1177/1759720X221142277>.

12. Кубанов АА, Насонов ЕЛ, Бакулев АЛ, Знаменская ЛФ, Карамова АЭ, Коротаева ТВ и др. Псориаз артропатический. Псориатический артрит: клинические рекомендации. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/562_2.
13. Чичасова НВ, Лила АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба в лечении ревматоидного артрита: итоги 10-летнего применения. *Медицинский совет*. 2022;16(21):139–145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-139-145>.
14. Chichasova NV, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: results of 10 years of use. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(21):139–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-139-145>.
15. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лила АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть II). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):214–224. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-214-224>.
16. Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immunemediated inflammatory rheumatic diseases (PART II). *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):214–224. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-214-224>.
17. Leng X, Lin W, Liu S, Kanik K, Wang C, Wan W et al. Efficacy and safety of tofacitinib in Chinese patients with active psoriatic arthritis: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *RMD Open*. 2023;9(1):e002559. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002559>.
18. Yang Y, Kragstrup TW, McMaster C, Reid P, Singh N, Haysen SR et al. Managing Cardiovascular and Cancer Risk Associated with JAK Inhibitors. *Drug Saf*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01333-0>.
19. Eder L, Gladman DD, Mease P, Pollock RA, Luna R, Aydin SZ et al. Sex differences in the efficacy, safety and persistence of patients with psoriatic arthritis treated with tofacitinib: a post-hoc analysis of phase 3 trials and long-term extension. *RMD Open*. 2023;9(1):e002718. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002718>.
20. Coates LC, Bushmakina AG, Fitzgerald O, Gladman DD, Fallon L, Cappelleri JC et al. Relationships between psoriatic arthritis composite measures of disease activity with patient-reported outcomes in phase 3 studies of tofacitinib. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):94. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02474-2>.
21. Glinthorg B, Di Giuseppe D, Wallman JK, Nordström DC, Gudbjörnsson B, Hetland ML et al. Uptake and effectiveness of newer biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis: results from five Nordic biologics registries. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(6):820–828. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223650>.
22. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Глухова СИ, Василенко ЕА и др. Сравнительная эффективность тофацитиниба и адалимумаба у пациентов с псориатическим артритом в реальной клинической практике. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом. *Современная ревматология*. 2021;15(3):35–42. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-3-35-42>.
23. Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, Korsakova YuL, Glukhova SI, Vasilenko EA et al. Comparative efficacy of tofacitinib and adalimumab in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. Data from the Russian nationwide register of patients with psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2021;15(3):35–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-3-35-42>.
24. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10012):2489–2498. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00347-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00347-5).
25. Gladman DD, Coates LC, Wu J, Fallon L, Bacchi ED, Cappelleri JC et al. Time to response for clinical and patient-reported outcomes in patients with psoriatic arthritis treated with tofacitinib, adalimumab, or placebo. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):40. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02721-0>.
26. Merola JF, Shrom D, Eaton J, Dworkin C, Krebsbach C, Shah-Manek B, Birt J. Patient Perspective on the Burden of Skin and Joint Symptoms of Psoriatic Arthritis: Results of a Multi-National Patient Survey. *Rheumatol Ther*. 2019;6(1):33–45. <https://doi.org/10.1007/s40744-018-0135-1>.
27. Taylor PC, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Young P, Germino R, Merola JF, Yosipovitch G. Relationships of dermatologic symptoms and quality of life in patients with psoriatic arthritis: analysis of two tofacitinib phase III studies. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(5):2614–2620. <https://doi.org/10.1080/09546634.2022.2060924>.
28. Schneberger EE, Citera G, Nash P, Smolen JS, Mease PJ, Soriano ER et al. Comparison of disease activity index for psoriatic arthritis (DAPSA) and minimal disease activity (MDA) targets for patients with psoriatic arthritis: A post hoc analysis of data from phase 3 tofacitinib studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;58:152134. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.152134>.
29. Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1004–1013. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219601>.
30. Proft F, Torgutalp M, Muche B, Rios Rodriguez V, Verba M, Poddubnyy D. Efficacy of tofacitinib in reduction of inflammation detected on MRI in patients with Psoriatic Arthritis presenting with axial involvement (PASTOR): protocol of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *BMJ Open*. 2021;11(11):e048647. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-048647>.
31. Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ, Глухова СИ, Коротаева ТВ. Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилиита у больных псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):134–140. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-134-140>.
32. Gubar EE, Korsakova YuL, Loginova EYu, Smirnov AV, Glukhova SI, Korotaeva TV. Effect of tofacitinib treatment on active MRI sacroiliitis in psoriatic arthritis patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):134–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-134-140>.
33. Jubber A, Tahir H, Moorthy A. Clinical efficacy of JAK inhibitors on enthesitis in spondyloarthritis: A scoping literature review. *Musculoskeletal Care*. 2023. <https://doi.org/10.1002/msc.1802>.
34. Mease PJ, Orbai AM, Fitzgerald O, Bedaiwi M, Fleishaker DL, Mundayat R et al. Efficacy of tofacitinib on enthesitis in patients with active psoriatic arthritis: analysis of pooled data from two phase 3 studies. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):153. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03108-5>.
35. Orbai AM, Mease PJ, Helliwell PS, Fitzgerald O, Fleishaker DL, Mundayat R, Young P. Effect of tofacitinib on dactylitis and patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis: post-hoc analysis of phase III studies. *BMC Rheumatol*. 2022;6(1):68. <https://doi.org/10.1186/s41927-022-00298-4>.
36. de Vlam K, Mease PJ, Bushmakina AG, Fleischmann R, Ogdie A, Azevedo VF et al. Identifying and Quantifying the Role of Inflammation in Pain Reduction for Patients With Psoriatic Arthritis Treated With Tofacitinib: A Mediation Analysis. *Rheumatol Ther*. 2022;9(5):1451–1464. <https://doi.org/10.1007/s40744-022-00482-5>.
37. Dougados M, Taylor PC, Bingham CO 3rd, Fallon L, Brault Y, Roychoudhury S et al. The effect of tofacitinib on residual pain in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2022;8(2):e002478. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002478>.
38. Harkins P, Burke E, Swales C, Silman A, Conway R. Are Janus kinase inhibitors safe and effective in treating the key clinical domains of psoriatic arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2023;26(1):31–42. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14447>.
39. Бадюкин ВВ. Псориатический артрит (клиника, диагностика, лечение). *Научно-практическая ревматология*. 2006;44(25):65–77. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2006-1433>.
40. Badokina VV. Psoriatic arthritis (clinical, diagnostics, treatment). *Rheumatology Science and Practice*. 2006;44(25):65–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2006-1433>.
41. Xue H, Ci X, Luo M, Wu L, Du X, Li L, Lu X. Tofacitinib combined with leflunomide for treatment of psoriatic arthritis with IgA nephropathy: a case report with literature review. *Clin Rheumatol*. 2022;41(7):2225–2231. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06113-2>.
42. Грднева ГИ, Аронова ЕС, Белов БС. Удержание на терапии тофацитинибом пациентов с ревматоидным артритом (данные реальной клинической практики). *Современная ревматология*. 2022;16(6):32–37. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-32-37>.
43. Gridneva GI, Aronova ES, Belov BS. Retention on tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis (real clinical practice data). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;16(6):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-32-37>.
44. Egeberg A, Rosenø NAL, Aagaard D, Lørup EH, Nielsen ML, Nyman L et al. Drug survival of biologics and novel immunomodulators for rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis – A nationwide cohort study from the DANBIO and DERMIBO registries. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;53:151979. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.151979>.
45. Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, Bhatt DL, Giles JT, Ytterberg SR et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):119–129. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222259>.
46. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1060–1071. <https://doi.org/10.1002/art.39573>.
47. Merola JF, Lockshin B, Mody EA. Switching biologics in the treatment of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(1):29–37. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.02.001>.
48. Curtis JR, Yamaoka K, Chen YH, Bhatt DL, Gunay LM, Sugiyama N et al. Malignancy risk with tofacitinib versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(3):331–343. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222543>.

43. Balanescu AR, Citera G, Pascual-Ramos V, Bhatt DL, Connell CA, Gold D et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(11):1491–1503. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222405>.
44. Burmester GR, Coates LC, Cohen SB, Tanaka Y, Vranic I, Nagy E et al. Post-Marketing Safety Surveillance of Tofacitinib over 9 Years in Patients with Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2023;10(5):1255–1276. <https://doi.org/10.1007/s40744-023-00576-8>.
45. Kristensen LE, Strober B, Poddubnyy D, Leung YY, Jo H, Kwok K et al. et al. Association between baseline cardiovascular risk and incidence rates of major adverse cardiovascular events and malignancies in patients with psoriatic arthritis and psoriasis receiving tofacitinib. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023;15:1759720X221149965. <https://doi.org/10.1177/1759720X221149965>.
46. Elmariam SB, Smith JS, Merola JF. JAK in the (Black) Box: A Dermatology Perspective on Systemic JAK Inhibitor Safety. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(4):427–431. <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00701-3>.
47. Kleinrensink NJ, Pertont FT, Pouw JN, Vincken NLA, Hartgring SAY, Jansen MP et al. TOFA-PREDICT study protocol: a stratification trial to determine key immunological factors predicting tofacitinib efficacy and drug-free remission in psoriatic arthritis (PsA). *BMJ Open*. 2022;12(10):e064338. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064338>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.И. Гриднева, Е.С. Аронова
 Концепция и дизайн исследования – Г.И. Гриднева, Е.С. Аронова
 Написание текста – Г.И. Гриднева, Е.С. Аронова
 Сбор и обработка материала – Г.И. Гриднева, Е.С. Аронова
 Обзор литературы – Г.И. Гриднева, Е.С. Аронова
 Перевод на английский язык – Г.И. Гриднева
 Анализ материала – Г.И. Гриднева, Е.С. Аронова
 Редактирование – Г.И. Гриднева, Е.С. Аронова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Г.И. Гриднева, Е.С. Аронова

Contribution of authors:

Concept of the article – Galina I. Gridneva, Evgenia S. Aronova
 Study concept and design – Galina I. Gridneva, Evgenia S. Aronova
 Text development – Galina I. Gridneva, Evgenia S. Aronova
 Collection and processing of material – Galina I. Gridneva, Evgenia S. Aronova
 Literature review – Galina I. Gridneva, Evgenia S. Aronova
 Translation into English – Galina I. Gridneva
 Material analysis – Galina I. Gridneva, Evgenia S. Aronova
 Editing – Galina I. Gridneva, Evgenia S. Aronova
 Approval of the final version of the article – Galina I. Gridneva, Evgenia S. Aronova

Информация об авторах:

Гриднева Галина Игоревна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики отдела воспалительных заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; gigridneva@mail.ru
Аронова Евгения Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики отдела воспалительных заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; eugrozdz@mail.ru

Information about the authors:

Galina I. Gridneva, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccination of the Department of Inflammatory Diseases of the Joints, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; gigridneva@mail.ru
Evgenia S. Aronova Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccination of the Department of Inflammatory Diseases of the Joints, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; eugrozdz@mail.ru

Остеоартрит тазобедренных суставов: возможности локальной терапии

Ю.С. Филатова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3024-9483>, y.s.filatova@mail.ru

И.Н. Соловьев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9347-1551>, giper75@mail.ru

А.М. Груздев², <https://orcid.org/0009-0004-0771-7693>, alexey.gruzdev1985@gmail.com

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

² Центр диагностики и профилактики плюс; 150003, Россия, Ярославль, проспект Ленина, д. 33

Резюме

Остеоартрит тазобедренных суставов является одной из распространенных патологий опорно-двигательного аппарата. Вопросы его терапии обсуждаются во всех клинических рекомендациях, и в последнее время все больше внимания уделяется введению препаратов гиалуроновой кислоты. Так, в российских рекомендациях по лечению коксартроза эта рекомендация носит высокий уровень убедительности и доказательности и основана на весомом количестве исследований, подтверждающих безопасность и эффективность этой терапии в долгосрочной перспективе. В статье приводятся данные некоторых исследований, а также приведены заключения Европейской консенсусной группы по внутрисуставному введению гиалуроновой кислоты, в которой прописаны показания и противопоказания для введения препаратов в тазобедренные суставы. Также обсуждается вопрос выбора конкретного препарата среди разнообразия форм и рассматривается клинический пример введения гиалуроновой кислоты пациенту с остеоартритом тазобедренных суставов под контролем УЗИ. Описана подробная техника введения препарата. В рассмотренном клиническом примере отмечена хорошая переносимость препарата, точность его введения, а также продемонстрированы отдаленные результаты безопасности и эффективности терапии в виде снижения болевого синдрома и отсутствия потребности в приеме НПВП.

Ключевые слова: остеоартрит, тазобедренные суставы, препараты гиалуроновой кислоты, введение препарата под контролем УЗИ, эффективность терапии

Для цитирования: Филатова ЮС, Соловьев ИН, Груздев АМ. Остеоартрит тазобедренных суставов: возможности локальной терапии. *Медицинский совет.* 2023;17(21):152–158. <https://doi.org/10.21518/ms2023-407>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Osteoarthritis of the hip joints: possibilities of local therapy

Yulia S. Filatova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3024-9483>, y.s.filatova@mail.ru

Igor N. Solovyov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9347-1551>, giper75@mail.ru

Alexey M. Gruzdev², <https://orcid.org/0009-0004-0771-7693>, alexey.gruzdev1985@gmail.com

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

² Center for Diagnostics and Prevention Plus; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia

Abstract

Osteoarthritis of the hip joints is one of the most common pathology of the musculoskeletal system. The issues of its therapy are discussed in all clinical recommendations and recently more and more attention has been paid to the introduction of hyaluronic acid preparations. In the Russian recommendations for the treatment of coxarthrosis, this recommendation has a high level of credibility and evidence and is based on a significant number of studies confirming the safety and effectiveness of this therapy in the long term. The article provides data from some studies, as well as the conclusions of the European Consensus Group on intra-articular administration of hyaluronic acid, which prescribes indications and contraindications for the introduction of drugs into the hip joints. The issue of choosing a specific drug among a variety of forms is also discussed and a clinical example of the administration of hyaluronic acid to a patient with osteoarthritis of the hip joints under ultrasound control is considered. A detailed technique of drug administration is described. When considering this clinical example, the good tolerability of the drug, the accuracy of the administration of the drug, as well as the long-term results of the safety and effectiveness of therapy in the form of pain reduction and the absence of the need for NSAIDs are demonstrated.

Keywords: osteoarthritis, hip joints, hyaluronic acid preparations, administration of the drug under ultrasound control, effectiveness of therapy

For citation: Filatova YuS, Solovyov IN, Gruzdev AM. Osteoarthritis of the hip joints: possibilities of local therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(21):152–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-407>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) является одним из наиболее распространенных заболеваний. Несмотря на то что ОА является 11-й причиной инвалидности во всем мире, наблюдается рост распространенности, ежегодной заболеваемости и увеличение количества лет, прожитых с инвалидностью [1]. В последние годы понимание патогенеза ОА было изменено, и в настоящее время эта патология рассматривается как комплексный воспалительный и метаболический синдром, поражающий всю ткань сустава [2], что привело к пересмотру терапевтических подходов [3]. ОА поражает все суставы, но наиболее частой патологией является поражение суставов нижних конечностей (ОА коленных и тазобедренных суставов). Терапия именно этой патологии находится в фокусе внимания мировых профессиональных сообществ с целью разработок новых безопасных и эффективных методов.

ОСТЕОАРТРИТ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ

При первичном ОА тазобедренного сустава дегенерация хряща либо может быть идиопатической, либо развиваться в сочетании с динамическим конфликтом между суставными поверхностями (импинджмент-синдром) [4–6]. При вторичном ОА дегенерация тазобедренного сустава является результатом ранее существовавших состояний, включая дисплазию тазобедренного сустава, нарушения, связанные с ростом, перелом, остеонекрозом головки бедренной кости, а также воспалительных или метаболических нарушений синовиальной оболочки [7, 8]. Клиническое течение ОА тазобедренного сустава обычно медленное, и боль с определенной периодичностью может появляться годами без каких-либо рентгенологических изменений или с незначительными с течением времени [9]. Быстро прогрессирующий ОА тазобедренного сустава встречается редко и определяется развитием полной потери рентгенологической суставной щели в течение 12 мес. после появления симптомов.

Одним из методов терапии ОА тазобедренного сустава является внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты (ГК), которая является неотъемлемой частью здорового хряща, а также синовиальной жидкости. Он состоит из повторяющихся дисахаридных единиц, образованных N-ацетил-d-глюкозамин и d-глюкуроновой кислотой. Важная роль молекулярного состава и реологических свойств для синовиальной жидкости в качестве амортизации сустава была доказана еще в конце прошлого века [10]. Помимо амортизирующих свойств, были подтверждены противовоспалительные действия ГК за счет подавления экспрессии цитокинов и взаимодействия с фибробластоподобными синовиоцитами в суставной щели [11]. Также в исследованиях было продемонстрировано, что ГК подавляет выработку макрофагами простагландина E₂ посредством подавления NF-κB (ядерный фактор каппа B) [12] и снижает выработку матриксных металлопротеиназ, протеаз, участвующих в дегенерации матриксных белков, которые способствуют целостности сустава [13].

Введение препаратов ГК для уменьшения боли и улучшения функции сустава рекомендовано действующими клиническими рекомендациями по лечению коксартроза [14]. Эффективность и безопасность этой терапии продемонстрированы во множестве клинических исследований и метаанализов, в том числе в группе пациентов пожилого возраста [15]. В ряде исследований введение ГК в тазобедренный сустав проводилось под контролем УЗИ (ультразвуковое исследование). Именно такой способ обеспечивает точное попадание препарата в сустав, а также длительный положительный эффект, что и было продемонстрировано в группе итальянских пациентов [16].

В проспективном исследовании, выполненном в условиях повседневной практики, была показана эффективность внутрисуставного введения ГК в виде снижения боли на 50% и более у половины пациентов с ОА тазобедренного сустава. При этом наиболее эффективной оказалась терапия у пациентов с умеренной болью и нарушением функции суставов [17]. Аналогичные результаты были получены в исследовании эффективности и безопасности внутрисуставного введения ГК для лечения ОА тазобедренного сустава у японских пациентов. Исследователи пришли к выводу, что инъекция ГК в тазобедренный сустав может использоваться в качестве неоперативного варианта лечения ОА тазобедренного сустава у населения Японии [18].

В многоцентровом ретроспективном анализе однократной инъекции ГК с участием 198 пациентов с ОА тазобедренного сустава (90,9% пациентов 2-й или 3-й степени по Келгрону – Лоуренсу) было продемонстрировано значительное улучшение показателей боли и функции по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ($5,3 \pm 1,9$ против $6,4 \pm 2,2$; $p = 0,004$) и индекса Лекена ($7,6 \pm 2,4$ против $11,5 \pm 4,6$; $p = 0,008$), а также снижение потребления нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) через 6 ($12,8 \pm 3,2$ дня в месяц, $p = 0,007$) и 12 мес. ($9,5 \pm 2,1$ дня в месяц, $p = 0,009$) после инъекции по сравнению с исходным уровнем [19]. F. Pogliacomì et al. исследовали эффективность однократной внутрисуставной инъекции высокомолекулярной ГК для лечения ОА тазобедренного сустава (1–3-я степень по Келгрону – Лоуренсу) [20]. Авторы использовали показатели результатов по шкале Harris Hip Score (HHS – модифицированная шкала Харриса для определения функциональных возможностей тазобедренного сустава) и WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index). Показатели HHS значительно улучшились через 3 ($70,2 \pm 1,6$, $p < 0,001$), 6 ($75,1 \pm 1,5$, $p < 0,001$) и 12 мес. ($72,5 \pm 1,7$, $p < 0,001$) после инъекции по сравнению с исходным уровнем ($57,4 \pm 1,7$). Аналогичным образом показатели WOMAC значительно улучшились через 3 ($52,9 \pm 1,8$, $p < 0,001$), 6 ($48,1 \pm 1,8$, $p < 0,001$), 12 мес. ($50,3 \pm 2,0$, $p < 0,001$) после инъекции по сравнению с исходным уровнем ($62,2 \pm 2,0$). Кроме того, исследование продемонстрировало, что ответ на лечение зависит от классификации Келгрена – Лоуренса и выявило, что при ОА 2-й степени имелся наибольший ответ на ГК от исходного уровня до 3 мес. в соответствии с WOMAC

и сохранялся сравнительно больший ответ через 6 и 12 мес. Эти исследования продемонстрировали, что ГК может быть эффективна в качестве монотерапии для восстановления функции пациентов с ОА тазобедренного сустава, и предположили, что эффект максимален у пациентов с ОА средней степени тяжести.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ДРУГИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

A. Migliore et al. провели рандомизированное клиническое исследование (РКИ) пациентов с ОА тазобедренного сустава, сравнив 22 пациента, которым вводили ГК, с 20 пациентами, которым вводили мепивакаин [21]. Используя индекс Лекена для оценки результатов, исследователи наблюдали значительное улучшение у пациентов, получавших ГК, по сравнению с группой, получавшей мепивакаин, от исходного уровня ($7,09 \pm 3,78$ против $7,75 \pm 4,15$; $p = 0,30$) до 3 ($5,15 \pm 5,15$ против $6,53 \pm 4,33$; $p < 0,001$) и 6 мес. ($3,94 \pm 2,58$ против $6,41 \pm 4,14$; $p < 0,05$). Аналогично предыдущему исследованию пациенты, получавшие ГК, показали значительное снижение использования НПВП через 3 ($2,1 \pm 0,4$ против $5,5 \pm 3,0$ дня в месяц; $p < 0,001$) и через 6 мес. ($1,5 \pm 0,5$ против $2,3 \pm 1,0$ дня в месяц; $p < 0,001$) по сравнению с группой, получавшей мепивакаин. По мнению авторов, инъекции ГК являются эффективным методом лечения пациентов с ОА тазобедренного сустава на основе индекса Лекена.

В метаанализе РКИ, сравнивающем 155 пациентов, получавших PRP (Platelet Rich Plasma), и 148 пациентов – ГК при ОА тазобедренного сустава (1–4-я степень по Келгрену – Лоуренсу) [22], было обнаружено, что внутрисуставная PRP продемонстрировала статистически значимо более низкие показатели по ВАШ через 2 мес. по сравнению с ГК (BPC = $-0,376$, 95% ДИ $-0,614...-0,138$, $p = 0,002$). Однако не было существенной разницы через 6 (BPC = $-0,141$, 95% ДИ $-0,401...0,119$, $p = 0,289$) и 12 мес. (BPC = $-0,083$, 95% ДИ $-0,343...0,117$, $p = 0,534$). Кроме того, не было различий в показателях NHS (BPC = $0,706$, 95% ДИ $-6,333...7,745$, $p = 0,844$) и WOMAC (BPC = $-3,134$, 95% ДИ $-6,624...0,356$, $p = 0,078$) через 12 мес. ГК также исследуется как способ лечения боли, связанной с импинджмент-синдромом, в попытке предотвратить прогрессирование ОА и отсрочить хирургическое вмешательство за счет улучшения функции [23].

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании Y.K. Lee et al. сравнивали 16 пациентов, которым впервые вводили ацетонид триамцинолона, и 14 пациентов, которым впервые вводили ГК для лечения импинджмент-синдрома, при этом не было обнаружено существенной разницы в снижении показателя по ВАШ ($3,7$ против $3,7$; $p = 0,943$) [24]. Однако шкала HOOS (Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score – оценка результатов эндопротезирования тазобедренного сустава и ОА) продемонстрировала значительную разницу в среднем улучшении в группе ГК по сравнению с группой триамцинолона ($13,8$ против $-2,2$; $p = 0,031$). Таким

образом, авторы пришли к выводу, что ГК эффективна относительно улучшения функции, но не боли по сравнению с триамцинолоном для лечения импинджмент-синдрома.

Вопросы введения ГК в суставы в качестве терапии ОА долгое время оставались спорными, но, обращая внимание на все разногласия относительно внутрисуставного введения ГК, Европейская консенсусная группа по внутрисуставному введению ГК (EUROVISC) выпустила подробные рекомендации по правильному отбору пациентов для лечения ГК [25]. Так, пациентам с ОА тазобедренных суставов 2–3-й степени по Келгрену – Лоуренсу без нарушения оси конечности, асимметрии нижних конечностей или с индексом массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м^2 было рекомендовано вводить препараты ГК. В то же время было рекомендовано исключить пациентов с ОА тазобедренного сустава 4-й степени по Келгрену – Лоуренсу с подтвержденным рентгеновским снимком, избыточной массой тела (ИМТ более 30 кг/м^2), неправильным положением оси конечности или наличием асимметрии нижней конечности [26].

Препараты ГК различны по молекулярной массе, концентрации и методу шивки [27]. Рассмотрим разнообразие форм на примере линейки медицинских изделий Рипарт премиального качества. Новейшая оригинальная разработка создана на основе знаний о характеристиках синовиальной жидкости у лиц, страдающих ОА. Субстанция обладает оптимальной длиной молекулы ГК ($3,6 \text{ Мда}$), максимально приближенной к молекулярной массе ГК в синовиальной жидкости. Вязкоэластические характеристики медицинских изделий Рипарт максимально приближены к свойствам синовиальной жидкости здорового человека. Препараты очищены от гиалуронидазы и эндотоксинов, что способствует отличной переносимости и стойкому клиническому эффекту. В производстве формы лонг использована особая термическая (физическая) шивка вместо химической, поэтому препарат биodeградирует естественным путем, не аллергенен и безопасен при длительном применении. Для удобства подбора терапии медицинское изделие выпускается в различных концентрациях – $1,1,5,2\%$ и дозировках 2 и 3 мл. Медицинское изделие имеет удобный способ введения, на курс достаточно 1–2 инъекций, при этом в случае необходимости количество инъекций простого препарата Рипарт может быть безопасно увеличено до 5 инъекций.

Форма Рипарт Форте $1,5\%$ 3 мл создана с учетом пожеланий российских травматологов и объединила в себя лучшие свойства простых и пролонгированных препаратов. Медицинское изделие обладает средними концентрациями, при этом объем 3 мл (т. е. 45 мг в шприце) позволяет оптимизировать курс лечения: достаточно курса из 2 инъекций, эффект сохраняется от 8 мес.

Форма лонг предпочтительна, когда требуется инъекция в сустав с целью замены синовиальной жидкости. Низкая кратность введения препарата Рипарт лонг способствует минимальной травматизации сустава, а также улучшению приверженности пациента терапии ОА. Эффективность применения этой формы отражает следующее клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент А., 55 лет, обратился с жалобами на боли в тазобедренных суставах, больше справа. Боли стартового характера по ВАШ справа – 60 мм, слева – 30 мм. Отмечает умеренную утреннюю скованность в суставах до 15 мин. В течение последних 3 мес. стал отмечать усиление боли в области правого тазобедренного сустава. В течение последних 2 мес. проходил короткие курсы НПВП с непродолжительным эффектом, на фоне которых стал отмечать боли в эпигастральной области и повышение артериального давления. Боли в других суставах не беспокоят.

При осмотре отмечается умеренное ограничение и болезненность при движении в правом тазобедренном суставе, движения в левом тазобедренном суставе болезненны незначительно, пальпация периартикулярных точек умеренно болезненна справа, слева безболезненна. Укорочения конечности нет.

При обследовании на рентгенограмме (рис. 1) в прямой проекции определяется неравномерное сужение рентгеновской суставной щели правого тазобедренного сустава с явлениями субхондрального остеосклероза суставных поверхностей, субхондральные костные разрастания. Аналогичные, но менее выраженные изменения определяются в левом тазобедренном суставе. Костно-деструктивные изменения не определяются. Заключение: рентгенологические признаки двустороннего коксартроза справа 3-й стадии, слева 2-й стадии по Келгрону – Лоуренсу.

Учитывая локализованное поражение суставов, отсутствие у пациента желания применять длительные курсы симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия, а также клинические рекомендации [12], пациенту рекомендовано внутрисуставное введение препаратов ГК.

Ввиду высокого качества, низкой частоты аллергических реакции в виде особенностей сшивки молекул ГК, а также низкой кратности введения препарата был выбран Рипарт лонг 3 мл (рис. 2).

Под контролем УЗИ была проведена пункция правого тазобедренного сустава и введен Рипарт лонг (рис. 3).

● **Рисунок 1.** Рентгенограмма тазобедренных суставов в прямой проекции пациента А.

● **Figure 1.** Hip joints X-Ray frontal view of patient A



● **Рисунок 2.** Подготовка к введению препарата

● **Figure 2.** Preparation for a drug injection



● **Рисунок 3.** Техника введения препарата под контролем ультразвукового исследования

● **Figure 3.** An ultrasound-guided drug injection technique



Техника введения препарата под контролем ультразвукового исследования

Положение пациента – лежа на спине, ноги вытянуты, слегка развернуты. Используем линейный датчик (так как пункция проводится в поверхностных отделах, реже используется конвексный датчик), помещенный в одноразовый стерильный чехол. Для пункции используется шприц инъекционный стерильный 20Б. Под местной анестезией Sol.Lidocaini 2% 2 ml иглой 21G ×4 SB 0,8 × 100 мм. После обработки зоны пункции в асептических условиях в переднем отделе ниже паховой складки выравняем датчик параллельно шейке бедра, в передне-продольной проекции в левой части экрана визуализируем край вертлужной впадины, изогнутую или круглую структуру (головка бедренной кости), визуализируем суставную капсулу и суставной хрящ бедренной кости, ниже располагается шейка бедренной кости и суставная щель (место для введения препарата). Перед пункцией в переднем отделе поперечным сканированием визуализируем сосудистый пучок, смещаемся на 3–4 см латеральнее, разворачиваем датчик для продольного сканирования параллельно бедренной кости ниже датчика на 0,5–1,5 см под углом 45° в область сухожильной части прямой мышцы бедра, глубже подвздошно-бедренной связки в область шеечно-капсулярного пространства выполняем инъекцию. По пути продвижения вводим лидокаин, продвигаемся иглой до контакта с головкой бедренной кости. Отступив 1–2 мм и убедившись, что конец иглы находится в области головки, выполняем аспирационную пробу. Получив несколько миллилитров синовиальной жидкости, отсоединяем шприц от иглы и фиксируем в игле шприц с ГК. После этого производим медленное введение препарата, контролируя процесс по УЗИ. После окончания введения извлекаем иглу, накладываем асептическую повязку. Первые сутки рекомендовано ограничить длительную статическую и динамическую нагрузку, при усилении боли показано применение НПВП.

При повторной консультации через неделю у пациента отмечается уменьшение боли в тазобедренных суставах по ВАШ справа – 30 мм, слева – 10 мм, сокращение времени утренней скованности до 5 мин. При осмотре отмечается сохранение умеренных ограничений при движении, движения безболезненны, пальпация суставов в периакулярных точках безболезненна. Потребности в приеме НПВП пациент не отмечал.

При осмотре пациента через 3 мес. отмечается снижение болевого синдрома в тазобедренных суставах по ВАШ справа – 20 мм (при выраженной нагрузке), слева – 0 мм, отсутствие потребности в приеме НПВП сохраняется.

Наблюдение за пациентом продолжалось в течение 6 мес. после проведенной блокады. Было отмечено сохранение клинического эффекта в виде редких болей в суставе при нагрузке.

Ввиду высокой распространенности ОА частота обращений пациентов с болями в суставах постоянно растет. К сожалению, патология опорно-двигательного аппарата является не единственной проблемой у пациентов, и перед врачом стоит важная задача подбора эффективной и безопасной терапии с учетом коморбидных состояний. В нашем клиническом примере с учетом локализованного поражения суставов, отсутствия у пациента желания принимать симптом-модифицирующие препараты ему назначено внутрисуставное введение препаратов ГК. Согласно клиническим рекомендациям [14], а также заключению Европейской консенсусной группы по внутрисуставному введению ГК [25], у пациента имелись показания и отсутствовали противопоказания для введения препаратов в тазобедренный сустав. В описанной технике введения препаратов под контролем УЗИ продемонстрирована точность инъекции и минимальные побочные эффекты от процедуры. Несмотря на 3-ю стадию коксартроза, при введении препарата у пациента был обнаружен хороший ответ на монотерапию как в раннем периоде, так и в долгосрочной перспективе. При выборе пациентам может рекомендоваться Рипарт лонг как медицинское изделие, продемонстрировавшее эффективность и безопасность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы терапии ОА изучаются в многочисленных исследованиях. Эффективность и безопасность терапии препаратами ГК доказаны, показания и противопоказания обобщены в согласительных документах Европейской консенсусной группы по внутрисуставному введению ГК. Перед врачом ежедневно встает задача наиболее безопасной и максимально эффективной помощи пациенту, и один из важных вопросов – это приверженность терапии [28]. В этой ситуации внутрисуставное введение препаратов ГК является наиболее оптимальным в качестве снижения боли в долгосрочной перспективе. Опыт применения препаратов ГК при введении их в тазобедренный сустав убедительно доказал эффективность проведения этой процедуры под контролем УЗИ. Имея огромный выбор препаратов этой группы, стоит обратить внимание на премиальную линейку медицинских изделий Рипарт, а в качестве длительной терапии – Рипарт лонг. На нашем клиническом примере не только продемонстрирована преемственность в терапии пациента с ОА, но также описана техника введения препарата под контролем УЗИ. Эффективность терапии препаратом Рипарт лонг была показана в длительном снижении боли в суставе и снижении потребности в приеме НПВП.



Поступила / Received 11.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2023

Принята в печать / Accepted 21.10.2023

Список литературы / References

1. Scheuing WJ, Reginato AM, Deeb M, Acer Kasman S. The burden of osteoarthritis: Is it a rising problem? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023;101836. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2023.101836>.
2. Molnar V, Matišić V, Kodvanj I, Bjelica R, Jeleč Ž, Hudetz D et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9208. <https://doi.org/10.3390/ijms22179208>.

3. Fioravanti A, Tenti S, Cheleschi S. Editorial: Year 2020: New Trends in Pharmacological Treatments for Osteoarthritis. *Front Pharmacol*. 2022;13:892934. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.892934>.
4. Ganz R, Parvizi J, Beck M, Leunig M, Nötzli H, Siebenrock KA. Femoroacetabular impingement: a cause for osteoarthritis of the hip. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;(417):112–120. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000096804.78689.c2>.
5. Ganz R, Leunig M, Leunig-Ganz K, Harris WH. The etiology of osteoarthritis of the hip: an integrated mechanical concept. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(2):264–272. <https://doi.org/10.1007/s11999-007-0060-z>.
6. Matsumoto K, Ganz R, Khanduja V. The history of femoroacetabular impingement. *Bone Joint Res*. 2020;9(9):572–577. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.99.BJR-2020-0003>.
7. Lespasio MJ, Sultan AA, Piuze NS, Khlopas A, Husni ME, Muschler GF, Mont MA. Hip Osteoarthritis: A Primer. *Perm J*. 2018;22(1):17-084. <https://doi.org/10.7812/TPP/17-084>.
8. Sandiford N, Kendoff D, Muirhead-Allwood S. Osteoarthritis of the hip: aetiology, pathophysiology and current aspects of management. *Ann Jt*. 2019;5:8. <https://doi.org/10.21037/aoj.2019.10.06>.
9. Van Berkel AC, Schiphof D, Waarsing JH, Runhaar J, van Ochten JM, Bindels PJF, Bierma-Zeinstra SMA. Course of pain and fluctuations in pain related to suspected early hip osteoarthritis: the CHECK study. *Fam Pract*. 2022;39(6):1041–1048. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmab030>.
10. Bothner H, Wik O. Rheology of hyaluronate. *Acta Otolaryngol*. 1987;104(Suppl. 442):25–30. <https://doi.org/10.3109/00016488709102834>.
11. Wang CT, Lin YT, Chiang BL, Lin YH, Hou SM. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(12):1237–1247. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.05.009>.
12. Yasuda T. Hyaluronan inhibits prostaglandin E2 production via CD44 in U937 human macrophages. *Tohoku J Exp Med*. 2010;220(3):229–235. <https://doi.org/10.1620/tjem.220.229>.
13. Sasaki A, Sasaki K, Kontinen YT, Santavirta S, Takahara M, Takei H et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1 β -induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med*. 2004;204(2):99–107. <https://doi.org/10.1620/tjem.204.99>.
14. Тихилов РМ, Лила АМ, Кочиш АО, Алексеева ЛИ, Шубняков ИИ, Денисов АО. *Коксартроз: клинические рекомендации*. М.; 2021. 71 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/666_1.
15. Clementi D, D'Ambrosi R, Bertocco P, Bucci MS, Cardile C, Ragni P et al. Efficacy of a single intra-articular injection of ultra-high molecular weight hyaluronic acid for hip osteoarthritis: a randomized controlled study. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018;28(5):915–922. <https://doi.org/10.1007/s00590-017-2083-9>.
16. Migliore A, Tormenta S, Laganà B, Piscitelli P, Granata M, Bizzi E et al. Safety of intra-articular hip injection of hyaluronic acid products by ultrasound guidance: an open study from ANTIAGE register. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(13):1752–1759. Available at: <https://www.europeancrreview.org/article/4552>.
17. Eymard F, Maillet B, Lellouche H, Mellac-Ducamp S, Brocq O, Loeuille D et al. Predictors of response to viscosupplementation in patients with hip osteoarthritis: results of a prospective, observational, multicentre, open-label, pilot study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):3. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1359-2>.
18. Koyano G, Jinno T, Koga D, Hoshino C, Okawa A. Intra-articular Injections of Cross-linked Hyaluronic Acid in Japanese Patients with Symptomatic Osteoarthritis of the Hip. *Prog Rehabil Med*. 2021;6:20210038. <https://doi.org/10.2490/prm.20210038>.
19. Migliore A, Frediani B, Gigliucci G, Foti C, Crimaldi S, De Lucia O, Iolascon G. Efficacy of a Single Intra-Articular HYMOVIS ONE Injection for Managing Symptomatic Hip Osteoarthritis: A 12-Month Follow-Up Retrospective Analysis of the ANTIAGE Register Data. *Orthop Res Rev*. 2020;12:19–26. <https://doi.org/10.2147/ORR.S239355>.
20. Pogliacomi F, Schiavi P, Paraskevopoulos A, Leigheb M, Pedrazzini A, Ceccarelli F, Vaienti E. When is indicated viscosupplementation in hip osteoarthritis? *Acta Biomed*. 2018;90(Suppl. 1):67–74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6503407/>.
21. Migliore A, Massafra U, Bizzi E, Vacca F, Martin-Martin S, Granata M et al. Comparative, double-blind, controlled study of intra-articular hyaluronic acid (Hyalubrix) injections versus local anesthetic in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):R183. <https://doi.org/10.1186/ar2875>.
22. Ye Y, Zhou X, Mao S, Zhang J, Lin B. Platelet rich plasma versus hyaluronic acid in patients with hip osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2018;53:279–287. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.03.078>.
23. Abate M, Scuccimarra T, Vanni D, Pantalone A, Salini V. Femoroacetabular impingement: is hyaluronic acid effective? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22(4):889–892. <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2581-1>.
24. Lee YK, Lee GY, Lee JW, Lee E, Kang HS. Intra-Articular Injections in Patients with Femoroacetabular Impingement: a Prospective, Randomized, Double-blind, Cross-over Study. *J Korean Med Sci*. 2016;31(11):1822–1827. <https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.11.1822>.
25. Conrozier T, Monfort J, Chevalier X, Raman R, Richette P, Diracoglu D et al. EUROVISCO Recommendations for Optimizing the Clinical Results of Viscosupplementation in Osteoarthritis. *Cartilage*. 2020;11(1):47–59. <https://doi.org/10.1177/1947603518783455>.
26. Филатова ЮС, Соловьев ИН. Гиалуроновая кислота в лечении остеоартрита различных локализаций. Обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):1014–1019. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201790>.
27. Филатова ЮС, Гауэрт ВР. Гиалуроновая кислота при внутрисуставном введении: зависимость эффекта от молекулярной массы. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(3):156–161. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-3-156-161>.
28. Филатова ЮС, Соловьев ИН. Пациент с остеоартритом коленных суставов: тактика ведения в амбулаторных условиях. *Медицинский совет*. 2021;(2):86–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-86-93>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.С. Филатова, И.Н. Соловьев, А.М. Груздев
 Концепция и дизайн исследования – Ю.С. Филатова, И.Н. Соловьев, А.М. Груздев
 Написание текста – Ю.С. Филатова, И.Н. Соловьев
 Сбор и обработка материала – Ю.С. Филатова, И.Н. Соловьев, А.М. Груздев
 Обзор литературы – Ю.С. Филатова
 Перевод на английский язык – Ю.С. Филатова
 Анализ материала – Ю.С. Филатова, И.Н. Соловьев
 Редактирование – Ю.С. Филатова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.С. Филатова, И.Н. Соловьев

Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia S. Filatova, Igor N. Solovyov, Alexey M. Gruzdev
 Study concept and design – Yulia S. Filatova, Igor N. Solovyov, Alexey M. Gruzdev
 Text development – Yulia S. Filatova, Igor N. Solovyov
 Collection and processing of material – Yulia S. Filatova, Igor N. Solovyov, Alexey M. Gruzdev
 Literature review – Yulia S. Filatova
 Translation into English – Yulia S. Filatova
 Material analysis – Yulia S. Filatova, Igor N. Solovyov
 Editing – Yulia S. Filatova
 Approval of the final version of the article – Yulia S. Filatova, Igor N. Solovyov

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing the data.

Информация об авторах:

Филатова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного профессионального образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач-ревматолог, Центр диагностики и профилактики плюс; 150003, Россия, Ярославль, проспект Ленина, д. 33; y.s.filatova@mail.ru

Соловьев Игорь Николаевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач – травматолог-ортопед, Центр диагностики и профилактики плюс; 150003, Россия, Ярославль, проспект Ленина, д. 33; giper75@mail.ru

Груздев Алексей Михайлович, врач ультразвуковой диагностики, Центр диагностики и профилактики плюс; 150003, Россия, Ярославль, проспект Ленина, д. 33; alexey.gruzdev1985@gmail.com

Information about the authors:

Yulia S. Filatova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy named after E.N. Dormidontov, Institute of Continuing Professional Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Rheumatologist, Center for Diagnostics and Prevention Plus; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia; y.s.filatova@mail.ru

Igor N. Solovyov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology and orthopedics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Traumatologist-Orthopedist, Center for Diagnostics and Prevention Plus; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia; giger75@mail.ru

Alexey M. Gruzdev, Ultrasound Diagnostics Doctor, Center for Diagnostics and Prevention Plus; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia; alexey.gruzdev1985@gmail.com

Возможности лечения ситуационной тревожности в практике невролога

Л.Р. Кадырова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9306-2715>, lidakad@gmail.com

Б.Э. Губеев, <https://orcid.org/0000-0002-7072-7729>, bulat.g@list.ru

Э.Ф. Рахматуллина, <https://orcid.org/0000-0002-0425-3481>, elsa2109@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

Резюме

Последние десятилетия характеризуются высокой стрессогенностью, что неизбежно приводит к невротизации и психопатизации населения. Эмоциональный стресс и следующая за ним тревога могут явиться причиной и провокатором некоторых патологических процессов и заболеваний. В отличие от нормальной тревоги, предназначенной для адаптации организма, его защиты и сохранения жизни, патологическая тревога неадекватна интенсивности угрозы, продолжительна, выражена, нарушает качество жизни человека и его деятельность. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, вызванная стрессом, приводит к развитию психовегетативного синдрома – комплекса соматических, вегетативных, психических симптомов. Однако в клинической практике врачи обычно сталкиваются с тем, что пациент чаще предъявляет различные полисистемные соматические жалобы, игнорируя эмоциональные переживания. Недиагностированная тревога может привести к хронизации или рецидиву заболевания, назначению только симптоматической терапии и утяжелению течения пропущенного тревожного расстройства. Для качественной оценки врачом клинической картины необходимо понимание структуры вегетативной дисфункции в различных системах, «узнавание» проявлений тревоги. Ведение таких пациентов, особенно коморбидных, является сложной задачей, решение которой наиболее эффективным окажется при совместном усилии с врачами психиатрами и психотерапевтами. Психотерапия, когнитивно-поведенческая терапия, арттерапия, музыкотерапия, лекарства – неотъемлемая часть терапии этой категории больных. Психотропные препараты позволяют редуцировать и тревожные, и вегетативные симптомы. При субклиническом тревожном расстройстве с соматическими проявлениями в амбулаторной практике используются растительные успокаивающие сборы или препараты на их основе, имеющие благоприятный профиль безопасности при достаточной эффективности. Препаратом выбора может быть валокордин, обладающий седативным, спазмолитическим, снотворным эффектами, что соответствует задачам терапии психовегетативного синдрома.

Ключевые слова: соматические (вегетативные) симптомы тревоги, стресс, стрессиндуцированные расстройства, неврозы, валокордин, соматизация, генерализованное тревожное расстройство, паническая атака

Для цитирования: Кадырова ЛР, Губеев БЭ, Рахматуллина ЭФ. Возможности лечения ситуационной тревожности в практике невролога. *Медицинский совет.* 2023;17(21):161–167. <https://doi.org/10.21518/ms2023-413>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment options for situational anxiety in the neurology physician practice

Lidiya R. Kadyrova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9306-2715>, lidakad@gmail.com

Bulat E. Gubeev, <https://orcid.org/0000-0002-7072-7729>, bulat.g@list.ru

Elza F. Rakhmatullina, <https://orcid.org/0000-0002-0425-3481>, elsa2109@mail.ru

Kazan State Medical Academy; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Recent decades have been characterized by high stress levels, which inevitably leads to neuroticism and psychopathization of the population. Emotional stress and the anxiety that follows it can be the cause and provocateur of some pathological processes and diseases. Unlike normal anxiety, intended to adapt the body, protect it and preserve life, pathological anxiety is inadequate to the intensity of the threat, is long-lasting, severe, and disrupts the quality of a person's life and his activities. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis caused by stress leads to the development of psycho-vegetative syndrome – a complex of somatic, vegetative, and mental symptoms. However, in clinical practice, doctors usually encounter the fact that the patient more often presents various multisystem somatic complaints, ignoring emotional experiences. Undiagnosed anxiety can lead to chronicity or relapse of the disease, the prescription of only symptomatic therapy and aggravation of the course of the missed anxiety disorder. For a doctor to qualitatively assess the clinical picture, it is necessary to understand the structure of autonomic dysfunction in various systems and “recognize” the manifestations of anxiety. Managing such patients, especially comorbid ones, is a complex task, the solution of which will be most effective through joint efforts with psychiatrists and psychotherapists. Psychotherapy, cognitive-behavioral therapy, art therapy, music therapy, medications are an integral part of the therapy for this category of patients. Psychotropic drugs can reduce both anxiety and vegetative symptoms.

For subclinical anxiety disorder with somatic manifestations, herbal sedatives or drugs based on them are used in outpatient practice, which have a favorable safety profile with sufficient effectiveness. The drug of choice may be Valocordin, which has sedative, antispasmodic, and hypnotic effects, which corresponds to the goals of treating psychovegetative syndrome.

Keywords: somatic (vegetative) symptoms of anxiety, stress, stress-induced disorders, neuroses, valocordin, somatization, generalized anxiety disorder, panic attack

For citation: Kadyrova LR, Gubeev BE, Rakhmatullina EF. Treatment options for situational anxiety in the neurology physician practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(21):161–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-413>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы все чаще звучит термин «междисциплинарная неврология», суть которой заключается в улучшении взаимодействия между неврологами и врачами разных специальностей, в первую очередь терапевтами, кардиологами, психиатрами в лечении и профилактике наиболее актуальных заболеваний. Причиной и провокатором некоторых патологических процессов являются эмоциональный стресс и следующая за ним тревога, которыми сегодня интересуются и врачи, и философы, и политики, и социологи. Мировые проблемы, стихийные бедствия, нестабильная экономика, неизвестные ранее опасные вирусы – все это вносит в жизнь современного человека чувство неуверенности в завтрашнем дне [1] и может привести к невротизации и психопатизации [2].

Результаты скринингового обследования, проведенные К.П. Дмитриевой в 2016 г., условно здоровых людей методом экспресс-диагностики уровня невротизации и психопатизации, показали, что частота отклонений в общих показателях невротизации и психопатизации у женщин и мужчин примерно одинакова, причем у мужчин этот показатель составил 39,5%, у женщин – 38,5%. У 15% преобладали симптомы невротизации (тревожность, напряженность, беспокойство, растерянность, раздражительность), у 79,5% – психопатизации, проявлениями которой являются беспечность, легкомыслие, холодное отношение к людям, упрямство в межличностных отношениях [3].

В.Д. Менделевич и С.Л. Соловьева выделяют 4 этапа формирования невротических расстройств и называют его «неврозогенезом». Авторы считают, что процесс начинается сразу же после психотравмирующей ситуации и этапность клинических проявлений и психологических переживаний весьма закономерна [2]. Основоположник теории стресса Ганс Селье еще в середине прошлого века писал, что не столько важна причина стресса, сколько возможность организма перестроиться и адаптироваться в новых условиях [4]. Ответ организма на стресс есть универсальный механизм и включает 3 стадии: стадия первичной тревоги, сопротивления и истощения [5]. И если острый стресс чаще «тренирует» организм, то хронический, растянутый во времени, не несет адаптационной функции, приводит к патологической тревоге, способствуя развитию ряда патологических процессов. Согласно исследованиям, наиболее уязвимыми оказываются сердечно-сосудистая [6] и нейроэндокринная системы [7, 8]. Стресс через активацию

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси приводит к развитию психоvegetативного синдрома – комплекса соматических, вегетативных, психических симптомов [9].

Однако в клинической практике врачи обычно сталкиваются с тем, что пациент предъявляет различные соматические жалобы, чаще полисистемные, не обращая внимания или скрывая эмоциональные переживания, т. е. пациент подменяет психические переживания на физические. В психиатрии этот феномен называется конверсией, и его определение звучит следующим образом: «Конверсия – это защитный механизм психики, в результате которого психическое напряжение, вызванное стрессом, конвертируется (преобразовывается) в симптомы соматического заболевания» [10]. То есть соматизация – это способ избегания психологического стресса [11]. Соматические симптомы могут формироваться под влиянием представления пациента о том, как должно проявляться то или иное заболевание и не быть вымышленным, но всегда являются продолжением психологического конфликта или перенесенного эмоционального стресса. Отрицая психические патологические проявления, пациенту удобнее быть больным физически, т. к. при этом он получает внимание и заботу близких, уход от бытовых проблем, обязательств перед семьей и коллегами, некоторые социальные преимущества. Если раньше подобные нарушения назывались «истерия», то в настоящее время этот термин исключен из классификаций и заменен на «конверсию», «диссоциацию», «психогенное расстройство», «функциональное расстройство», «функционально-неврологическое расстройство» и относятся в МКБ-10 к группе F40-48: «Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства» [10]. Часто пациент выделяет наиболее значимые для него симптомы, например, нехватку воздуха / дискомфорт или боли в области сердца, игнорируя «второстепенные» (табл. 1). Для качественной оценки врачом клинической картины необходимо понимание структуры вегетативной дисфункции в различных системах [12]. В то же время игнорирование симптомов патологической тревоги может привести к хронизации или рецидиву заболевания, назначению симптоматической и, как следствие, недостаточной терапии, и утяжелению течения пропущенного тревожного расстройства. Следует напомнить, что в отличие от нормальной тревоги, предназначенной для адаптации организма, его защиты и сохранения жизни, патологическая тревога неадекватна интенсивности угрозы, продолжительна, выражена, нарушает качество жизни человека и его деятельность [2].

● **Таблица 1.** Частые симптомы расстройства вегетативной нервной системы при стрессе и тревоге [13]

● **Table 1.** Frequent symptoms of autonomic nervous system disorder in stress and anxiety [13]

Система	Симптомы
Сердечно-сосудистая	• Тахикардия, неприятные ощущения в груди, кардиалгия, артериальная гипертензия или гипотония, нарушения ритма, дистальный акроцианоз, волны жара и холода
Нервная	• Головная боль, головокружения несистемного характера, ощущение неустойчивости, тремор, мышечные подергивания, парестезии, ощущение дурноты, предобморочные состояния
Дыхательная	• Затрудненное дыхание, нехватка воздуха, ком в горле. • Гипервентиляционный синдром: дыхательные нарушения (одышка, ощущения нехватки воздуха и нарушение автоматизма дыхания, чувство удушья и кома в горле, сухость во рту, аэрофагия и др.). • Гипервентиляционные эквиваленты (вдохи, кашель, зевота)
Мышечная	• Мышечно-тонические и двигательные расстройства (болезненное напряжение мышц, мышечные спазмы, фасцикуляции, миокимии, вздрагивания, судороги, тризм). • Парестезии (чувство онемения, покалывания, ползания мурашек, зуд, жжение) конечностей и(или) носогубного треугольника. Ознобы
Пищеварительная	• Боли в животе, тошнота, рвота, отрыжка, вздутие живота, урчание, запоры, поносы
Мочеполовая	• Частое мочеиспускание, снижение либидо, нарушение половой функции
Терморегуляции	• Субфебрилитет, не связанный с инфекционным процессом, периодические ознобы, диффузный и локальный гипергидроз
Сознание	• Предобморочные состояния, чувство пустоты в голове, головокружение, неясность зрения, туман, сетка перед глазами, снижение слуха, шум в ушах

Несмотря на то что пациент может акцентировать внимание врача на конкретном стрессовом событии, якобы явившемся причиной его заболевания, необходимо выявить детали стрессорных факторов, вплоть до оценки особенностей личности, межличностных взаимоотношений в семье и на работе, трудовой деятельности. На начальном этапе у стресса могут быть поведенческие симптомы, такие как утомляемость, невозможность завершить начатое дело, плаксивость, снижение или отсутствие чувства юмора, раздражительность при общении с людьми, подавленный гнев, сужение круга интересов, ощущение враждебности от окружающих [14]. У психогенно обусловленной вегетативной дисфункции проявляется интересная особенность – замена одних симптомов на другие, что тоже негативно отражается на течении заболевания, т. к. возникновение нового симптома – есть дополнительный стресс.

Для неврологов, терапевтов, врачей общей практики и других специалистов непсихиатрического профиля диагностика тревожных расстройств представляет определенные сложности [15, 16]. В настоящее время стресс и расстройства адаптации относятся к разряду тревожных расстройств – по МКБ-10, V класс «Психические

● **Таблица 2.** «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (МКБ-10)

● **Table 2.** “Neurotic, stress-related and somatoform disorders” (ICD-10)

Виды расстройств	Клиническая единица
Тревожные	• Генерализованные • Панические • Смешанные тревожно-депрессивные
Фобические	• Простые фобии • Социофобии • Агорафобии
Обсессивно-компульсивные	
Реакции на стрессовый раздражитель (расстройство адаптации)	• Простое реактивное тревожное расстройство • Посттравматическое стрессорное расстройство

расстройства и расстройства поведения», разряд F40–F48 «Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства» (табл. 2).

На сегодняшний день наиболее распространенными и актуальными являются виды патологической тревоги, представленные в табл. 2 [12].

Врачи-неврологи чаще всего встречаются с паническими расстройствами (в частности, с паническими атаками) и генерализованным тревожным расстройством. Это связано с тем, что данные формы характеризуются широким набором неврологических (вегетативно-сосудистых и болевых) проявлений, а психический компонент тревоги нередко остается незамеченным и неоцененным [11].

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) определяется длительным и стойким (несколько недель – годы) выраженным и неадекватным беспокойством. Пациенты отмечают быструю утомляемость, нарушение концентрации внимания, раздражительность, мышечное напряжение, нарушения сна. ГТР могут сочетаться с другими формами тревожности – с выраженной депрессией, паническими, фобическими, обсессивно-компульсивными расстройствами, тревогой по поводу собственного здоровья.

Разделенное тревожное расстройство, которое характеризуется страхом или тревогой по поводу разлуки с близкими или необходимостью покинуть место, дающее ощущение безопасности.

Болезненное тревожное расстройство, характеризующееся чрезмерной тревогой по поводу состояния личного здоровья и страхом перед жизненно опасным заболеванием.

Панические расстройства (панические атаки) – неожиданные периодические приступы, с периодами ярко выраженного страха или дискомфорта в сочетании с физическими и/или психологическими симптомами тревоги. Приступ развивается быстро, как правило, достигает максимума в течение 10 мин. и может продолжаться до 45 мин. Некоторые пациенты заранее начинают беспокоиться о вероятном наступлении новых панических атак.

Часто встречается агорафобия – боязнь открытых пространств, скопления людей, невозможность сразу же покинуть опасное место.

Социальная фобия (социальное тревожное расстройство) – состояние с выраженным, устойчивым и необоснованным страхом быть замеченным или оцененным с негативной стороны другими людьми, что бывает связано с наличием физических и психологических симптомов тревоги. Социальная фобия может проявиться в самых разных жизненных ситуациях, например, при сдаче экзамена, публичных выступлениях, посещении кафе и ресторанов и т. д.

Специфические фобии – нарушения, при которых пациенты испытывают чрезмерный или необоснованный страх перед отдельными людьми (прием у врача, вызов начальника, обращение учителя), животными и насекомыми (встреча с собакой), предметами (автомобиль при переходе через дорогу) или некоторыми ситуациями (сдача экзамена, полет на самолете, подъем на высокий этаж).

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) отличает наличие в анамнезе травмы, которая приводит к навязчивым неприятным воспоминаниям, сопровождающимся сильным страхом, чувством беспомощности, изменениями когнитивных функций, настроения, повышенной возбудимостью с нарушением сна.

Обсессивно-компульсивные расстройства характеризуются повторяющимися навязчивыми мыслями (обсессиями), выдумками, страхами и навязчивыми действиями (компульсиями), что нарушает повседневное функционирование. Наиболее распространенные навязчивые идеи включают причинение вреда, агрессию, религиозные идеи, страх загрязнения, инфицирования и др. Компульсии включают мытье, дезинфицирование, проверку, повторение, подсчет и т.п.

Исследователями и специалистами разрабатываются алгоритмы для оказания эффективной медицинской помощи, где на первом этапе предлагается выявление тревоги и вегетативной дисфункции как проявлений психосоматического синдрома, на втором и третьем – выбор оптимальной тактики лечения и профилактики стресса и его последствий [9].

При субклиническом тревожном расстройстве с соматическими проявлениями на амбулаторном этапе могут использоваться растительные успокаивающие сборы или препараты на их основе, имеющие более благоприятный профиль безопасности [16, 17]. В качестве симптоматического средства с седативным эффектом при функциональных расстройствах сердечно-сосудистой системы, невротических состояниях, повышенной раздражительности, затруднении засыпания, сердцебиении, состоянии возбуждения с выраженными вегетативными реакциями можно рассмотреть комбинированный препарат Валокардин для приема внутрь (табл. 3). В его состав входят этилбромизовалерианат и фенотарбитал по 18,40 мг. Дозировка для взрослых – по 22–30 капель 3 раза в день, при нарушениях засыпания дозу можно увеличить до 45 капель. Препарат принимается до еды с небольшим количеством жидкости.

В работах В.А. Куташовой был показан положительный терапевтический эффект курсового приема препарата Валокардин у пациентов со стресс-индуцированной

● Таблица 3. Терапевтические эффекты препарата Валокардин
● Table 3. Therapeutic effects of Valocordin

Действующее вещество	Терапевтический эффект
Фенотарбитал	• Седативное • Мягкое снотворное • Снижение возбуждения ЦНС • Облегчает наступление естественного сна
Этилбромизовалерианат	• Седативное и спазмолитическое действие • Снижение рефлекторной возбудимости в центральных отделах нервной системы • Усиление торможения в нейронах коры и подкорковых структурах головного мозга • Снижение активности центральных сосудодвигательных центров • Прямое местное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру

головной болью напряжения с психовегетативным синдромом. Достигнутый эффект сохранялся в течение полугода у 88,3% пациентов, в течение года – у 49,9%. Авторы сделали выводы, что краткосрочный прием Валокардина при стрессах позволяет справиться с симптомами вегетативной дисфункции, нарушениями сна [18].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка 62 лет обратилась к участковому терапевту с жалобами на ежедневные приступы частого сердцебиения, из-за которых она вызывает скорую помощь. Приступы развивались на фоне чувства дурноты, нехватки воздуха, подъема артериального давления (АД). Нарушился сон, пациентка не может заснуть и часто просыпается. Утром чувствует себя разбитой. Прием Валидола и привычных антигипертензивных препаратов эффекта не давал. Данные приступы появились неделю назад после конфликта с дочерью, который «очень ее расстроил». В течение этой недели общения с дочерью больше не было, пациентка проживала одна. Из сопутствующих заболеваний следует отметить гипертоническую болезнь, хронический гастрит в стадии ремиссии.

В ходе беседы пациентка поделилась своими переживаниями о том, что ей известно, что при частом подъеме АД ухудшается работа сердца, возникает риск развития инфаркта миокарда и внезапной смерти. После ссоры с дочерью подъемы АД стали ежедневными, это усиливало страх и приводило к вышеописанным симптомам (панической атаке), что требовало немедленной медицинской помощи.

Данные объективного осмотра. Пациентка правильного телосложения; рост 162 см, вес 59 кг, индекс массы тела 22,5. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Объем движений во всех отделах позвоночника и периферических суставах не изменен. Со стороны внутренних органов на момент осмотра патологии не выявлено. АД 145/90 мм рт. ст.

Пациентка адекватна, ориентирована в пространстве, месте, времени. Плаксива. В неврологическом статусе: черепные нервы без патологии. Координаторные пробы

выполняет уверенно. В позе Ромберга устойчива, имеется легкий тремор пальцев кистей. Рефлексы с верхних и нижних конечностей равны, оживлены. Сила мышц верхних и нижних конечностей не изменена. Чувствительная сфера сохранена. Менингеальные знаки отсутствуют. Для выявления признаков тревоги и депрессии пациентке было предложено заполнить шкалы и опросники [5], результаты которых представлены в *табл. 4*.

Результаты анализа полученных данных выявили наличие у пациентки невротического состояния, развившегося вследствие эмоционального стресса (конфликта с близким человеком) в форме субклинической тревоги и соматических проявлений. Неадекватное представление (повышение АД – внезапная смерть) усугубило течение гипертонической болезни в структуре психосоматического синдрома.

В соответствии с МКБ-10 основной диагноз был классифицирован как «Другие невротические расстройства» (F48). Сопутствующий диагноз «гипертоническая

болезнь, хронический гастрит вне стадии обострения». Для коррекции проявлений основного заболевания пациентке был назначен курсовой прием препарата Валокордин длительностью 4 нед. с ежедневной дозировкой по 30 капель 2 раза в день до еды. Дополнительно пациентке была объяснена важность соблюдения режима труда и отдыха, гигиены сна, двигательной активности. Для оценки результатов терапии пациентке были вновь предложены опросники и шкалы. Результаты повторного исследования объективно подтвердили положительную динамику (*табл. 5*).

Таким образом, на фоне приема препарата Валокордин у пациентки была отмечена положительная динамика и улучшение самочувствия, что было подтверждено соответствующими шкалами и опросниками. Дальнейшее лечение направлено на профилактику рецидива и закрепления достигнутых результатов, для этого предложена консультация психотерапевта, соблюдение режима труда и отдыха, физические упражнения [5].

● **Таблица 4.** Результаты анализа шкал и опросников для выявления признаков стресса, тревоги и депрессии до начала терапии
● **Table 4.** Results of the assessment of depression anxiety stress scale and questionnaire scores before therapy

Тест или опросник	Цель опросника (теста)	Интерпретация	Полученный результат
Тест социальной адаптации Холмса – Рея (Social Readjustment Rating Scale)	Определение уровня стрессовой отягощенности и риска развития стрессовых расстройств	Низкий уровень стресса и риска развития стрессовых расстройств (<30%) <150 баллов; умеренный уровень стресса и риска развития стрессовых расстройств (≈50%) – 150–299 баллов; высокий уровень стресса и риска развития стрессовых расстройств (≈80%) >300 баллов	180 баллов – умеренный уровень стресса и риска развития стрессовых расстройств
Госпитальная шкала тревоги и депрессии	Скрининг стресс-связанных расстройств	Норма 0–7 баллов; субклинически выраженная тревога / депрессия: 8–10 баллов; клинически выраженная тревога / депрессия: 11 баллов и выше	10 баллов – субклиническая тревога
Четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС)	Дифференциация синдромов, связанных со стрессом (нервный срыв, выгорание) и психическими расстройствами (депрессия, тревожные расстройства) за последние 7 дней	Шкала дистресса: 0–32 балла; шкала депрессии: 0–12 баллов; шкала тревожности: 0–24 балла; шкала соматоформных нарушений: • 0–32 балла. Умеренное повышение: • дистресс >12 • депрессия >2 • тревога >9 • соматизация >14 Сильное повышение: • дистресс >12 • депрессия >5 • тревога >14 • соматизация >24	Дистресс = 15 Депрессия = 0 Тревога = 11 Соматизация = 12

● **Таблица 5.** Динамика показателей шкал и опросников для выявления признаков стресса, тревоги и депрессии после окончания терапии

● **Table 5.** Changes in depression anxiety stress scale and questionnaire scores after therapy

Тест или опросник	Показатели перед началом терапии	Показатели после окончания терапии
Тест социальной адаптации Холмса – Рея (Social Readjustment Rating Scale)	180 баллов – умеренный уровень стресса и риска развития стрессовых расстройств	142 балла – низкий уровень стресса и риска развития стрессовых расстройств
Госпитальная шкала тревоги и депрессии	11 баллов – субклиническая тревога	5 баллов – норма
Четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС)	Дистресс = 15 Депрессия = 0 Тревога = 11 Соматизация = 12	Дистресс = 7 Депрессия = 0 Тревога = 7 Соматизация = 10

В зависимости от выраженности проявлений психовегетативного синдрома и тревоги решается вопрос о необходимости стационарного лечения, показаниями к которому являются наличие фобии, частых панических атак, астенизация, сложности подбора адекватной терапии или плохая переносимость, необходимость изоляции от провоцирующих факторов [17].

ОБСУЖДЕНИЕ

Своевременное выявление невротических признаков, диагностика тревожного расстройства и соматических проявлений позволяют предотвратить «уход в болезнь». Пациенты, понимающие причины и особенности своего заболевания, более привержены к терапии. Лекарственная и психотерапия при совместном применении обладают аддитивным эффектом, т. к. влияют на разные участки мозга. Подбор лекарственного препарата будет основываться на предпочтениях пациента, его предыдущем опыте, если таковое было, тяжести заболевания, сопутствующих заболеваниях, осложнениях.

В представленном клиническом случае выбор препарата Валокордин был обусловлен его фармакологическими эффектами: седативным, умеренным гипотензивным, спазмолитическим, мягким снотворным, снимающим возбуждение центральной нервной системы, что соответствовало задачам лечения стресс-индуцированного тревожного расстройства и соматических проявлений. Важным аспектом применения препарата Валокордин является

его относительная безопасность, отсутствие нежелательных явлений, присущих антидепрессантам и противотревожным средствам.

Таким образом, прием Валокордина в составе комплексной терапии в дозе 30 (в инструкции 22–30) капель 3 раза в день курсом 21 день вызывает клинический регресс вегетативных и аффективных симптомов при тревожных состояниях, нивелирует вегетативные проявления постстрессовых реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования тревожных состояний, начиная от причин и заканчивая поиском оптимального лекарства, продолжаются. Одни авторы считают, что внешние стрессовые факторы и особенности организма играют значимую роль в формировании патологического ответа организма, другие – наличие сопутствующих хронических заболеваний [19, 20]. Лечение стресс-индуцированных невротических расстройств, в частности тревоги с соматическими проявлениями, должно составлять от 2 до 6, иногда до 12 мес. и более [21]. Согласно исследованиям, после редукции всех симптомов отмена препарата возможна по истечении не менее 4 нед. лекарственной ремиссии во избежание обострения. Сохранение каких-либо симптомов вегетативной дисфункции является показанием к пролонгированию терапии. 

Поступила / Received 26.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 12.10.2023

Принята в печать / Accepted 12.10.2023

Список литературы / References

1. Баринов ДН. Тревога и страх: историко-философский очерк. *Психолог*. 2013;(3):1–39. <https://doi.org/10.7256/2306-0425.2013.3.553>. Barinov DN. Anxiety and fear: historical and philosophical essay. *Psychologist*. 2013;(3):1–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.7256/2306-0425.2013.3.553>.
2. Менделевич ВД, Соловьева СП. *Неврология и психосоматическая медицина*. М.: МЕДпресс-информ; 2002. 608 с.
3. Дмитриева КР. Изучение уровня невротизации и психопатизации условно здоровых граждан. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016;(4):26–29. Режим доступа: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=906>. Dmitrieva KR. Studying the level of neurotization and psychopathization of conditionally healthy citizens. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2016;(4):26–29. (In Russ.) Available at: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=906>.
4. Selye H. What is stress? *Metabolism*. 1956;5(5):525–530. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13358567/>
5. Акарачкова ЕС, Байдаулетова АИ, Беляев АА, Блинов ДВ, Громова ОА, Дулаева МС и др. *Стресс: причины и последствия, лечение и профилактика: клинические рекомендации*. СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс; 2020. 138 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/kkawjo>.
6. Chen X, Xu L, Li Z. Autonomic Neural Circuit and Intervention for Comorbidity Anxiety and Cardiovascular Disease. *Front Physiol*. 2022;13:852891. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.852891>.
7. Goldenberg DL. Pain/Depression dyad: a key to a better understanding and treatment of functional somatic syndromes. *Am J Med*. 2010;123(8):675–682. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.01.014>.
8. Lucini D, Pagani M. From stress to functional syndromes: an internist's point of view. *Eur J Intern Med*. 2012;23(4):295–301. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.11.016>.
9. Акарачкова ЕС, Котова ОВ, Вершинина СВ. Алгоритм диагностики, лечения и профилактики стресса (для врачей общей практики). *Терапевтический архив*. 2015;87(6):102–107. <https://doi.org/10.17116/terarkh2015876102-107>. Akarachkova ES, Kotova OV, Vershina SV. Algorithm for the diagnosis, treatment, and prevention of stress (for general practitioners). *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2015;87(6):102–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2015876102-107>.
10. Балун ОА, Лукина ЛВ, Михайлов ВА, Семенова НВ, Ситник ЛИ. Непсихотические психические расстройства в неврологической клинике. Часть 1: конверсионные расстройства. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2012;(4):77–80. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/magazine/obozr/23/428?ysclid=lodzyxuhk482425695>. Balunov OA, Lukina LV, Mikhailov VA, Semenova NV, Sitnik LI. Non-psychotic psychic disorders in neurological clinics. Part 1: conversion disorders. *VM. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2012;(4):77–80. (In Russ.) Available at: <https://psychiatr.ru/magazine/obozr/23/428?ysclid=lodzyxuhk482425695>.
11. Менделевич ЕГ. Соматизация тревожных расстройств в практике невролога: алгоритмы и подходы к дифференцированному лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(4):81–86. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-81-86>. Mendelevich EG. Somatization of anxiety disorders in the practice of a neurologist: Algorithms and approaches to differentiated treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(4):81–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-81-86>.
12. Воробьева ОВ. Парадоксы клинических проявлений и диагностических критериев тревожных расстройств. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(3):14–20. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/paradoxy_klinicheskikh_proyavleniy_i_diagnosticheskikh_kriteriev_trevozhnykh_rasstroystv.html. Vorobyova OV. Paradoxes of clinical symptoms and diagnostic criteria of anxiety disorders. *Effective Pharmacotherapy*. 2014;(3):14–20. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/paradoxy_klinicheskikh_proyavleniy_i_diagnosticheskikh_kriteriev_trevozhnykh_rasstroystv.html.
13. Вейн АМ (ред.). *Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение*. М.: МИА; 2003. 752 с. Режим доступа: <https://studylib.ru/doc/2092301/a-m-vejn---vegetativnye-rasstroystva?ysclid=loe07fz7dl760801958>.
14. Стресс как психосоматический фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов молодого и среднего возраста. Интервью с ЕС Акарачковой и ОВ Котовой. *ПМЖ*. 2017;(21):1574–1580. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Stress_kak_psihosomaticheskii_faktor_riska_serdechno-sosudistykh_zabolevaniy_u_pacientov_molodogo_i_srednego_vozrasta_Intervyyu_s_ES_Akarachkovoy_i_OV_Kotovoy/. Stress as a psychosomatic risk factor for cardiovascular diseases in young and middle-aged patients. Interview with ES. Akarachkova and OV Kotova.

- RMJ. 2017;(21):1574–1580. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Stress_kak_psihosomaticheskiy_faktor_riska_serdechno-sosudistykh_zabolevaniy_u_pacientov_molodogo_i_srednego_vozrasta_Intervyyu_s_ES_Akarachkovoy_i_OV_Kotovoy/.
15. Есин РГ, Хайбуллина ДХ. Соматические маски тревожного расстройства и возможности терапии. *Медицинский совет*. 2022;16(23):102–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-1>.
Esin RG, Khaibullina DKH. Somatic masks of anxiety disorder and therapy opportunities. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):102–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-1>.
 16. Девликамова ФИ, Хайбуллина ДХ, Максимов ЮН, Кадырова ЛР. Тревожные расстройства в общеклинической практике. *Медицинский совет*. 2023;17(6):95–102. <https://doi.org/10.21518/ms2023-094>.
Devlikamova FI, Khaibullina DH, Maksimov YuN, Kadyrova LR. Anxiety disorders in general clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):95–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-094>.
 17. Шавловская ОА. Терапия тревожных состояний. *Медицинский совет*. 2019;(6):42–19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-42-46>.
Shavlovskaya OA. Anxiety Therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(6):42–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-42-46>.
 18. Куташов ВА. Современный подход к терапии вегетативных расстройств у пациентов в стрессогенных условиях. *Медицинский совет*. 2018;(18):92–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95>.
 - Kutashev VA. Modern approach to the therapy for autonomic disorders in patients under stressful conditions. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(18):92–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95>.
 19. Генерализованное тревожное расстройство. Клинические рекомендации. Российское общество психиатров. М.; 2021. 101 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/457_2.
 20. Нехорошкова АН, Большевидцева ИЛ. Нейробиологические предпосылки формирования тревожных состояний. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия «Медико-биологические науки»*. 2016;(3):24–36. <https://doi.org/10.17238/issn2308-3174.2016.3.24>.
Nekhoroshkova AN, Bolshevidtseva IL. Neurobiological prerequisites for the formation of anxiety states. *Vestnik of Northern (Arctic) Federal University. Series "Medical and Biological Sciences"*. 2016;(3):24–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/issn2308-3174.2016.3.24>.
 21. Воробьева ОВ. Психогенно обусловленная вегетативная дисфункция: диагностика и лечение "трудных" симптомов. *Нервные болезни*. 2017;(3):12–18. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihogenno-obuslovlennaya-vegetativnaya-disfunktsiya-diagnostika-i-lechenie-trudnyh-simptomov?ysclid=loe6nyf54o440611733>.
Vorobyova OV. Psychogenically caused autonomic dysfunction: diagnosis and treatment of "difficult" symptoms. *Nervous Diseases*. 2017;(3):12–18. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihogenno-obuslovlennaya-vegetativnaya-disfunktsiya-diagnostika-i-lechenie-trudnyh-simptomov?ysclid=loe6nyf54o440611733>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.Р. Кадырова

Написание текста – Л.Р. Кадырова

Сбор и обработка материала – Л.Р. Кадырова, Б.Э. Губеев, Э.Ф. Рахматуллина

Обзор литературы – Л.Р. Кадырова, Б.Э. Губеев

Перевод на английский язык – Б.Э. Губеев

Анализ материала – Л.Р. Кадырова, Э.Ф. Рахматуллина

Редактирование – Э.Ф. Рахматуллина

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.Р. Кадырова, Б.Э. Губеев, Э.Ф. Рахматуллина

Contribution of authors:

Concept of the article – Lidiya R. Kadyrova

Text development – Lidiya R. Kadyrova

Collection and processing of material – Lidiya R. Kadyrova, Bulat E. Gubeev, Elza F. Rakhmatullina

Literature review – Lidiya R. Kadyrova, Bulat E. Gubeev

Translation into English – Bulat E. Gubeev

Material analysis – Lidiya R. Kadyrova, Elza F. Rakhmatullina

Editing – Elza F. Rakhmatullina

Approval of the final version of the article – Lidiya R. Kadyrova, Bulat E. Gubeev, Elza F. Rakhmatullina

Информация об авторах:

Кадырова Лидия Ринадовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; lidakad@gmail.com

Губеев Булат Эдуардович, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; bulat.g@list.ru

Рахматуллина Эльза Фагимовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; elsa2109@mail.ru

Information about the authors:

Lidiya R. Kadyrova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Neurology, Kazan State Medical Academy; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; lidakad@gmail.com

Bulat E. Gubeev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Neurology, Kazan State Medical Academy; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; bulat.g@list.ru

Elza F. Rakhmatullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; elsa2109@mail.ru

Клинические проявления и вероятные предикторы формирования постковидного синдрома в неврологической практике

А.В. Перетечикова[✉], <https://orcid.org/0009-0009-9984-2147>, a.peretechikova@yandex.ru

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

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

Резюме

Введение. Изучение клинической картины и прогностических факторов развития постковидного синдрома (ПКС) остается актуальной задачей для врачей различных специальностей.

Цель. Изучить клинические проявления и вероятные предикторы формирования ПКС в неврологической практике.

Материалы и методы. В исследование включено 34 пациента в возрасте от 18 до 65 лет, проходящих лечение в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова по поводу основного заболевания: головные боли напряжения (ГБН), мигрень (М), скелетно-мышечные боли (СМБ), переболевшие документально подтвержденной коронавирусной инфекцией (КИ, COVID-19). Основную группу (ОГ) составили 21 пациент (средний возраст $47,95 \pm 12,21$ лет), дополнительно к проявлениям основного заболевания предъявляющие жалобы на нарушение памяти, снижение концентрации внимания и работоспособности, быструю утомляемость, тревогу и внутреннее напряжение, пониженный фон настроения и нежелание что-либо делать, головную боль, возникшие впервые во время, сразу по окончании или в течение 2 мес. после перенесенной КИ, что соответствовало критериям ПКС. В группу сравнения (ГС) включено 13 пациентов (средний возраст 38 ± 12 лет), которые предъявляли жалобы только в рамках их основных заболеваний и не отмечали каких-либо особенностей в их течении в связи с перенесенной КИ. Дополнительно к основным методам исследования применялось анкетирование: утомляемости (шкала MFI-20), тревоги (шкала Спилберга – Ханина), депрессии (шкала Бека), когнитивных нарушений (МОСА-тест), нарушения концентрации внимания (тест Мюнстерберга), симптомов центральной сенситизации (CSI), качества жизни (SF-36).

Результаты. Клинические проявления ПКС заключались в легких или субъективных когнитивных нарушениях (КН) без изменения концентрации внимания и астеническом симптомокомплексе. Пациенты ОГ были более старшего возраста, имели среднетяжелое и тяжелое течение острого периода КИ и риски сердечно-сосудистой патологии, статистически достоверно отличались от ГС более высокими баллами по шкалам: депрессии Бека, Спилберга – Ханина, CSI, MFI-20 – и более низким баллом по шкале МОСА.

Выводы. В качестве возможных предикторов формирования ПКС могут выступать: возраст старше 40 лет, среднетяжелое и тяжелое течение КИ, наличие рисков сердечно-сосудистой патологии, депрессия и повышенная личностная тревожность, более высокие показатели центральной сенситизации.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, постковидный синдром, факторы риска, когнитивные нарушения, усталость, астения, тревога, депрессия

Для цитирования: Перетечикова АВ, Воскресенская ОН. Клинические проявления и вероятные предикторы формирования постковидного синдрома в неврологической практике. *Медицинский совет*. 2023;17(21):168–173. <https://doi.org/10.21518/ms2023-427>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical manifestations and possible predictors of the formation of post-covid syndrome in neurological practice

Anna V. Peretechikova[✉], <https://orcid.org/0009-0009-9984-2147>, a.peretechikova@yandex.ru

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

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Studying clinical manifestations and prognostic factors for the development of post-covid syndrome (PCS) remains an actual task for doctors of various specialties.

Aim. To study the clinical manifestations and probable predictors of the formation of PCS in neurological practice.

Materials and methods. The study included 34 patients aged 18 to 65 years undergoing treatment at the A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases for the underlying disease: tension headaches (GBN), migraine (M), musculoskeletal pain (SMB), who had a documented coronavirus infection (CI) COVID-19. The main group (OG) consisted of 21 patients (average age

47.95 ± 12.21 years), in addition to the manifestations of the underlying disease, complaining of memory impairment, decreased concentration and performance, fatigue, anxiety and internal tension, low mood background and unwillingness to do anything, headache that occurred for the first time during, immediately after the end or within 2 months after the transferred CI, which met the criteria of the PCC. The comparison group (GS) included 13 patients (average age 38 ± 12 years) who complained only about their underlying diseases and did not note any peculiarities in their course due to the transferred CI. In addition to the main research methods, questionnaires were used: fatigue (MFI-20 scale), anxiety (Spielberger – Khanin scale), depression (Beck scale), cognitive impairment (MOCA test), impaired concentration (Munsterberg test), symptoms of central sensitization (CSI), quality of life (SF-36).

Results. Clinical manifestations of PKS consisted in mild or subjective cognitive impairment (CN) without a change in concentration and asthenic symptom complex. OG patients were older, had moderate and severe acute period of CI and risks of cardiovascular pathology, statistically significantly differed from HS with higher scores on the scales: Beck depression, Spielberger – Khanin, CSI, MFI-20 and a lower score on the MOCA scale.

Conclusions. Possible predictors of the formation of PKS can be: age over 40 years, moderate and severe course of CI, the presence of risks of cardiovascular pathology, depression and increased personal anxiety, higher rates of central sensitization.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, post-COVID syndrome, risk factors, cognitive impairment, fatigue, asthenia, anxiety, depression

For citation: Peretechikova AV, Voskresenskaya ON. Clinical manifestations and possible predictors of the formation of post-COVID syndrome in neurological practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(21):168–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-427>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на сегодняшний день во всем мире зарегистрировано более 770 млн случаев заражения COVID-19 и 6,9 млн случаев смертей от этого заболевания. В Российской Федерации – 22,9 млн зарегистрированных случаев заболевания COVID-19 и около 400 тыс. случаев с летальным исходом¹. В мае 2023 г. ВОЗ объявила о снятии статуса пандемии с новой коронавирусной инфекции (КИ), однако ее последствия остаются глобальными и всеобъемлющими, затрагивая сферу здравоохранения и экономику различных стран по всему миру.

С начала пандемии врачи, наблюдавшие пациентов, перенесших COVID-19, обнаружили, что после инфекции у пациентов появлялись симптомы, существенно нарушающие их качество жизни. Появился термин «постковидный синдром» (ПКС). Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) предлагает использовать следующее определение ПКС: признаки и симптомы, которые развиваются во время или после инфицирования COVID-19, продолжают более 12 нед. и не объясняются альтернативным диагнозом². ВОЗ описывает термин «ПКС» как состояние после COVID-19, возникающее у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 мес. от начала заболевания COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 мес. и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Симптомы могут возникать впервые после первоначального выздоровления от острого эпизода COVID-19 или сохраняться после первоначального заболевания. Симптомы также могут меняться или рецидивировать

с течением времени³. В настоящий момент времени присутствует множество точек зрения относительно предикторов развития ПКС. В недавно проведенных зарубежных исследованиях в качестве факторов риска формирования ПКС указывают возраст, пол, полиморбидную патологию, тяжесть течения в остром периоде заболевания [1, 2]. Во многих исследованиях зависимость ПКС от тяжести перенесенной КИ не подтверждается, а некоторые авторы обращают внимание на то, что неврологические жалобы и нарушения у пациента, перенесшего COVID-19, могут быть вызваны развитием или обострением сочетанного заболевания, которое ранее могло быть не диагностировано. К таким заболеваниям относятся первичная головная боль, скелетно-мышечные боли (СМБ) в шее и спине, нарушения сна, тревожные и депрессивные расстройства. Диагноз «ПКС» – это прежде всего диагноз исключения других заболеваний, которые могли бы объяснить самочувствие и состояние пациента, перенесшего КИ [3]. Таким образом, однозначного мнения о факторах риска развития ПКС на данный момент нет, а определение комплекса возможных предикторов ПКС имеет большой научный и практический интерес в связи с тем, что выделение групп риска по формированию ПКС может привести к повышению качества восстановительного лечения данной категории пациентов.

Цель исследования – изучить клинические проявления и вероятные предикторы формирования ПКС в неврологической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 34 пациента, проходящих лечение в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова по поводу основного заболевания: головные боли напряжения (ГБН), мигрень (М), СМБ боли в шее и спине, переболевшие COVID-19.

¹ World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---15-june-2023>.

² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. 18 Dec 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.

³ 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-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.

Критерии включения в исследование: 1) возраст от 18 до 65 лет включительно; 2) задокументированный факт перенесенного COVID-19; 3) подписанное добровольное согласие на включение в исследование; 4) клинические проявления ПКС, продолжающиеся более 12 нед.

Критерии исключения из исследования: 1) возраст менее 18 и старше 65 лет; 2) отказ от подписания добровольного согласия на включение в исследование; 3) отсутствие документально подтвержденного факта перенесенной КИ; 4) когнитивное снижение, препятствующее полноценному клиническому обследованию; 5) тяжелые кардиологические, гематологические, бронхолегочные, желудочно-кишечные, психические, дисметаболические заболевания в стадии декомпенсации, заболевания, диагностированные анамнестически, при клиническом и/или лабораторно-инструментальном обследовании, которые могли препятствовать участию пациентов в исследовании и оказать влияние на его результаты; 6) беременность.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол №25-22 от 08.12.2022 г.).

Все пациенты были разделены на две группы. ОГ составил 21 пациент (средний возраст $47,95 \pm 12,21$ лет), из которых 17 женщин и 4 мужчины, дополнительно к проявлениям основного заболевания предъявляющие жалобы на нарушение памяти ($n = 18$), снижение концентрации внимания, быструю утомляемость и снижение работоспособности ($n = 15$), тревогу и внутреннее напряжение ($n = 10$), пониженный фон настроения и нежелание что-либо делать ($n = 7$), головную боль ($n = 3$), возникшие впервые во время, сразу по окончании или в течение 2 мес. после перенесенной КИ, что соответствовало критериям возможного ПКС. Двенадцать пациентов ОГ имели в анамнезе первичную головную боль (ГБ) (хроническую ГБН или М), из них девять человек отметили усиление и учащение приступов ГБ после перенесенной КИ. У восьми пациентов ОГ отмечались в анамнезе СМБ различной локализации, из них пять отметили усиление болей после перенесенной болезни. Лишь одна пациентка ОГ не имела предшествующего анамнеза по ГБ и СМБ, а симптомы в виде повышенной утомляемости и тревожности, нарушения концентрации внимания, пониженного фона настроения и боли в грудном отделе позвоночника возникли во время острого периода COVID-19 и продолжали беспокоить до настоящего времени, в связи с чем она обратилась за медицинской помощью. Пятнадцать пациентов ОГ группы отметили, что эпизодически применяемые ими раннее нестероидные противовоспалительные препараты стали менее эффективны, их состояние во время госпитализации потребовало назначения курса антидепрессантов или антиконвульсантов в связи с хронизацией болевых синдромов. В ГС было включено 13 пациентов (средний возраст 38 ± 12 лет), которые предъявляли жалобы только в рамках их основных заболеваний и не отмечали каких-либо особенностей в их течении в связи с перенесенной КИ.

У всех пациентов был внимательно изучен анамнез жизни и анамнез заболевания: симптомы во время

острого периода, тяжесть течения с учетом поражения легких по данным КТ, длительность болезни. Кроме стандартного неврологического обследования, для объективизации изучаемых параметров были применены следующие опросники и шкалы: Монреальская когнитивная шкала (МОСА), тест на проверку концентрации внимания Мюнстерберга, шкала оценки уровня реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) Спилберга – Ханина, шкала депрессии Бека, субъективная шкала оценки астении MFI-20, шкала центральной сенситизации CSI, шкала оценки качества жизни SF 36.

В ходе статистической обработки использовались t-критерий Стьюдента для проверки равенства средних значений в двух выборках, а также точный тест Фишера в анализе категориальных данных, учитывая, что размеры выборок были достаточно малы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основу клинических проявлений ПКС составили легкие или субъективные КН без изменений концентрации внимания и астенический симптомокомплекс. В ходе проведенного анализа данных в ОГ выявлен статистически достоверно более высокий средний балл по шкалам: депрессии Бека, ЛТ Спилберга – Ханина, центральной сенситизации, субъективной оценки астении MFI-20 (субшкалы: физическая астения, психическая астения, пониженная активность). Среднее число баллов по шкале оценки когнитивных функций МОСА в ОГ составило $26,67 \pm 2,03$, а в группе сравнения – $28,08 \pm 1,56$ ($p = 0,046$, $p < 0,05$) (табл. 1). По шкале оценки качества жизни SF 36, тесту на проверку концентрации внимания Мюнстерберга и по шкале оценки уровня РТ Спилберга – Ханина достоверной разницы между двумя группами пациентов не получено.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о развитии ПКС у пациентов более старшего возраста, со среднетяжелым и тяжелым течением острого периода КИ, с наличием в анамнезе патологии сердечно-сосудистой системы, в частности артериальной гипертензии, каких-либо

● **Таблица 1.** Результаты опросников и шкал, полученные в основной группе и группе сравнения

● **Table 1.** Results of questionnaires and scales obtained in the main group and comparison group

	Основная группа (n = 21)	Группа сравнения (n = 13)	p
МОСА	$26,67 \pm 2,03$	$28,08 \pm 1,56$	0,046
Шкала депрессии Бека	$13,57 \pm 5,94$	$6,77 \pm 5,34$	0,002
Шкала ЛТ Спилберга – Ханина	$47,33 \pm 6,62$	$41,23 \pm 8,18$	0,023
Шкала центральной сенситизации	$40,19 \pm 10,35$	$26 \pm 11,45$	0,001
Шкала субъективной оценки астении, общий балл:	$56,9 \pm 10,58$	$43,08 \pm 15,26$	0,004
• физическая астения,	$12,29 \pm 2,95$	$8,46 \pm 4,88$	0,007
• психическая астения,	$11,14 \pm 3,28$	$7,54 \pm 3,62$	0,005
• пониженная активность	$12 \pm 3,05$	$9 \pm 3,83$	0,017

● **Таблица 2.** Вероятные предикторы постковидного синдрома
● **Table 2.** Possible predictors of PCS

Вероятные предикторы ПКС	Основная группа (n = 21)	Группа сравнения (n = 13)
Тяжелая и среднетяжелая форма течения КИ	13	1
Легкая форма течения КИ	8	12
p = 0,003 *		
Артериальная гипертензия в анамнезе	11	1
Отсутствие артериальной гипертензии в анамнезе	10	12
p = 0,01 *		
Аносмия в анамнезе	13	7
Отсутствие аносмии	8	6
p = 0,728		
Мужской пол	4	6
Женский пол	17	7
p = 0,13		
Возраст < 40	6	9
Возраст ≥ 40	15	4
p = 0,03 *		

* Статистически значимые различия (p < 0,05) при сравнении данных пациентов ОГ и ГС.

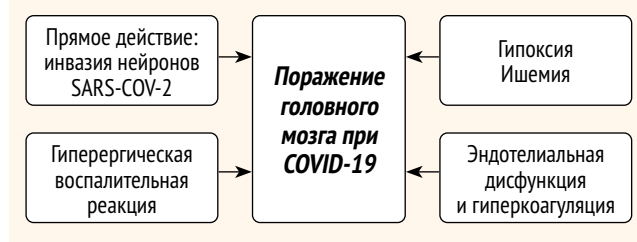
гендерных отличий выявлено не было. В качестве возможного прогностического фактора была рассмотрена аносмия в остром периоде заболевания, однако достоверной связи также не было получено (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, COVID-19 часто сопровождается неврологическими осложнениями как в остром периоде, так и спустя месяцы после заражения [4, 5]. Обсуждаемые различные механизмы поражения центральной и периферической нервной системы COVID-19 мы представили в виде схемы (рис.).

SARS-CoV-2 является нейротропным вирусом, поражающим в т. ч. головной мозг [6, 7]. J. Matschke et al. [8] провели патоморфологическое исследование обонятельных

● **Рисунок.** Обсуждаемые механизмы поражения головного мозга при COVID-19
● **Figure.** Mechanisms discussed of brain damage in COVID-19



луковиц, базальных ганглиев, ствола мозга и мозжечка пациентов, умерших от COVID-19. Наиболее характерными изменениями оказались микроглиальная активация и инфильтрация структур мозга цитотоксическими Т-лимфоцитами. Также в ходе оценки наличия SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции и иммуногистохимии в различных областях мозга вирус был обнаружен в мозге 21 из 40 обследованных пациентов. Однако, помимо прямого поражения вирусом структур головного мозга, в литературе также обсуждается острое гипоксически-ишемическое поражение. Так, в своем систематическом обзоре о нейропатологических особенностях пациентов, умерших от COVID-19, A. Pajo et al. пришли к выводу, что изменения в таких структурах мозга, как парагиппокампальная извилина, гиппокамп, клетки Пуркинье мозжечка, клетки неокортекса, нейроны ствола головного мозга, обонятельной луковицы, неостриатума и хиазмы, являются результатом перенесенных гипоксии и ишемии [9]. Известно, что вирус имеет высокое сродство к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, которые находятся не только на мембранах клеток нервной системы, но и на эндотелии сосудов, клетках почек, кишечника, легких, кожи и миокарда, что объясняет масштабный объем поражения различных органов человека [10–12]. Поражение вирусом SARS-CoV-2 эндотелиоцитов сосудов нарушает баланс между свертывающей и противосвертывающей системой крови, что ведет к гиперкоагуляции, о чем свидетельствует значительное повышение уровня D-димера у таких пациентов [13]. Описанные механизмы повреждения нервной системы объясняют появление неврологических расстройств в острый период КИ, и совершенно непонятными остаются возможные патогенетические механизмы развития ПКС.

В результате большого систематического обзора и метаанализа 50 исследований, направленных на оценку жалоб и симптомов в рамках ПКС, были выявлены следующие 9 наиболее часто наблюдаемых симптомов: утомляемость (23%, 95% ДИ 17–30), нарушение памяти (14%, 95% ДИ 10–19), одышка (13%, 95% ДИ 11–15), депрессия (13%, 95% ДИ 3–15), тревога (11%, 95% ДИ 5–25), аносмия (12%, 95% ДИ 6–23), бессонница (11%, 95% ДИ 5–23), боль в суставах (10%, 95% ДИ 4–22) и тахикардия (6%, 95% ДИ 3–11) [14].

Метаанализ 15 исследований (47 910 пациентов в возрасте от 17 до 87 лет с периодом наблюдения 14–110 дней) показал, что наиболее частыми жалобами в рамках ПКС были: чувство усталости, головная боль, расстройства внимания, выпадение волос, одышка. КН выявлялись у 16% исследуемых, тревога – у 13%, депрессия – у 12% [15]. В структуре КН при ПКС отмечается уменьшение гибкости мышления, темпа познавательной деятельности, нарушение исполнительных функций [16–19]. В исследовании H. Zhou у 29 пациентов среднего возраста после выписки из стационара по поводу инфекции COVID-19 выявлялись по сравнению со здоровыми участниками нарушения концентрации внимания и оперативной памяти [20]. Усталость и быстрая утомляемость являются довольно частыми симптомами среди пациентов с перенесенным COVID-19. В исследовании,

проведенном L. Townsend, изучалась распространенность усталости у людей, выздоровевших после острой фазы заболевания COVID-19, с использованием шкалы усталости Чалдера (CFQ-11). Из 128 участников (49,5 ± 15 лет; 54% женщин) более половины сообщили о постоянной усталости (67/128; 52,3%) в среднем через 10 нед. после появления первых симптомов COVID-19. Более того, связи между тяжестью заболевания COVID-19 (необходимость госпитализации, потребность в реанимации) и астенией после COVID-19 достоверно выявлено не было [21]. Большое количество исследований указывают на длительно сохраняющиеся высокие уровни тревоги, депрессии и нарушений сна у перенесших COVID-19 пациентов [22–24]. По данным некоторых исследований, через 2 мес. у 14–30% опрошенных отмечается тревога и у 11–27% – депрессия [25]. По данным, полученным от испанских коллег, у 1 142 пациентов, обследованных по телефону с помощью валидированных опросников (HADS и PSQI), через 7 мес. после выписки из стационара тревога была выявлена у 16,2%, депрессия – у 19,7%, бессонница – у 34,5% [26].

В недавнем российском исследовании, в которое было включено 210 пациентов, перенесших COVID-19, факторами риска развития ПКС выступили: среднетяжелое и тяжелое течение КИ в остром периоде болезни, женский пол, возраст старше 50 лет, наличие полиморбидной патологии, использование глюкокортикостероидов в острый период заболевания [27].

В ходе проведенной нами работы были получены результаты, частично подтверждающие представленные ранее данные [1–3, 25, 27]. У обследованных пациентов в качестве основных клинических проявлений ПКС выявлялись легкие или субъективные КН без изменения концентрации внимания, астенический синдром с преобладанием психической, физической астении и пониженной активности, депрессивные расстройства различной степени выраженности, высокие показатели уровня личностной тревожности без достоверной разницы по уровням реактивной тревожности. Но в отличие от некоторых исследователей мы не склонны рассматривать проявления депрессии и тревожности как следствие перенесенной КИ. Мы считаем их преморбидными особенностями личности, которые, наоборот,

способствуют формированию ПКС. Мы целенаправленно взяли пациентов с теми или иными болевыми проявлениями и поступивших в стационар с декомпенсацией самочувствия, которые многие связывали с перенесенной КИ. Надо отметить, что только тщательное изучение анамнеза жизни и медицинской документации у обследованных пациентов помогло выявить все особенности имеющих клинических проявлений. Учитывая, что практически все пациенты ОГ имели отягощенный ранее анамнез по первичной ГБ и СМБ, проявления ПКС у них заключались в легких или субъективных КН и астеническом симптомокомплексе. Безусловно, дальнейшие исследования с формированием большей выборки пациентов окончательно позволят судить обо всех имеющихся взаимосвязях симптомов ПКС. В частности, представляет интерес подробный анализ болевых синдромов сравниваемых групп до перенесенной КИ, эффективности проводимого ранее лечения и т. д.

ВЫВОДЫ

С учетом полученных на сегодня предварительных результатов можно констатировать, что термин «ПКС» имеет право на существование. Наряду с этим, можно утверждать, что основными его проявлениями являются КН и астенический синдром и что при интерпретации жалоб пациентов, особенно связываемых ими с перенесенной КИ, необходим тщательный анализ анамнеза жизни и медицинской документации, т. к. существующие жалобы могут быть вызваны не ПКС, а обострением предшествующих неврологических заболеваний (возможно, ранее не диагностированных), не связанных с COVID-19. С другой стороны, выявление и повсеместное признание предикторов формирования ПКС профессиональным сообществом может способствовать улучшению качества восстановительного лечения данной категории пациентов. Для выявления факторов риска ПКС необходима инициация клинических исследований, предусматривающих динамическое наблюдение за большим количеством пациентов.

Поступила / Received 02.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2023

Принята в печать / Accepted 15.10.2023

Список литературы / References

- Almasri M, Alqaisi R, Al-Shagahin M, Al-Kubaisy W, Aljarajreh A; Al-Shagahin H. Risk Factors and Characterization of Post-COVID-19 Syndrome in Jordan. *Iproc.* 2022;8(1):e36563. <https://doi.org/10.2196/36563>.
- Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long COVID-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:n1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>.
- Парфенов ВА, Кулеш АА. 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 VA, Kulesh AA. 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>.
- Захаров ВВ. Постковидный синдром глазами невролога. *Поведенческая неврология.* 2021;2(14)–22. https://doi.org/10.46393/2712-9675_2021_2_14_22.
Zakharov VV. Post-COVID syndrome from the point of view of a neurologist. *Behavioral Neurology.* 2021;2(14)–22. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/2712-9675_2021_2_14_22.
- Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY, Huang CC et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. *eClinicalMedicine.* 2020;25:100484. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>.
- Scharf RE, Anaya JM. Post-COVID Syndrome in Adults-An Overview. *Viruses.* 2023;15(3):675. <https://doi.org/10.3390/v15030675>.
- Buonsenso D, Piazza M, Boner AL, Bellanti JA. Long COVID: A proposed hypothesis-driven model of viral persistence for the pathophysiology of the syndrome. *Allergy Asthma Proc.* 2022;43(3):187–193. <https://doi.org/10.2500/aap.2022.43.220018>.
- Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):919–929. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30308-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2).
- Pajo AT, Espiritu AI, Apor ADAO, Jamora RDG. Neuropathologic findings of patients with COVID-19: a systematic review. *Neural Sci.* 2021;42(4):1255–1266. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05068-7>.
- Преображенская ИС. COVID-ассоциированные когнитивные нарушения. *Consilium Medicum.* 2022;24(2):96–102. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.2.201512>.
Preobrazhenskaya IS. COVID-associated cognitive impairments: A review. *Consilium Medicum.* 2022;24(2):96–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05068-7>.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
- Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26:e928996. <https://doi.org/10.12659/MSM.928996>.

13. Koralnik II, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol*. 2020;88(1):1–11. <https://doi.org/10.1002/ana.25807>.
14. Chen C, Haupt SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022;226(9):1593–1607. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac136>.
15. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>.
16. Jaywant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS, Fridman CB, Perlis RH, Gunning FM. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(13):2235–2240. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-00978-8>.
17. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W et al. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2022;18(5):1047–1066. <https://doi.org/10.1002/alz.12644>.
18. Остроумова ТМ, Черноусов ПА, Кузнецов ИВ. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):126–130. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-126-130>.
19. Остроумова ТМ, Черноусов ПА, Кузнецов ИВ. Cognitive impairment in COVID-19 survivors. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):126–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-126-130>.
20. Куташов ВА. Применение Актовегина у пациентов с когнитивными нарушениями после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):65–72. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-65-72>.
21. Kutashov VA. Actovegin use in patients with cognitive impairment after coronavirus infection (COVID-19). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):65–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-65-72>.
22. Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020;129:98–102. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.022>.
23. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE*. 2020;15(11):e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>.
24. Табеева ГР. Тревожные и депрессивные расстройства в период эпидемии COVID-19. *Поведенческая неврология*. 2021;(2):24–32. https://doi.org/10.46393/2712-9675_2021_2_24_32.
25. Tabeeva GR. Anxiety and depressive disorders during COVID-19. *Behavioral Neurology*. 2021;(2):24–32. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/2712-9675_2021_2_24_32.
26. Kim Y, Bitna-Ha, Kim SW, Chang HH, Kwon KT, Bae S, Hwang S. Post-acute COVID-19 syndrome in patients after 12 months from COVID-19 infection in Korea. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):93. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07062-6>.
27. Петрова НН, Кудряшов АВ, Матвиевская ОВ, Мухин АА, Лаврова ВА, Чумаков ЕМ и др. Депрессивные состояния в структуре постковидного синдрома: особенности и терапия. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022;(1):16–24. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-1-16-24>.
28. Petrova NN, Kudryashov AV, Matvievskaia OV, Mukhin AA, Lavrova VA, Chumakov EM et al. Depressive states in the structure of postcovid syndrome: features and therapy. *VM. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2022;(1):16–24. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-1-16-24>.
29. Мосолов СН. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. *Современная терапия психических расстройств*. 2021;(3):2–23. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>.
30. Mosolov SN. Long-term psychiatric sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2021;(3):2–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>.
31. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Rodríguez-Jiménez J, Palacios-Ceña M, Velasco-Arribas M. 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>.
32. Асфандиярова НС, Филиппов ЕВ, Дашкевич ОВ, Якубовская АГ, Мосейчук КА, Журавлева НС и др. Факторы риска развития постковидного синдрома. *Клиницист*. 2022;16(4):19–26. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-4-K671>.
33. Asfandiyarova NS, Philippov EV, Dashkevich OV, Yakubovskaia AG, Moseichuk KA, Zhuravleva NS et al. Risk factors for development of the post-COVID syndrome. *The Clinician*. 2022;16(4):19–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-4-K671>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Перетечикова, О.Н. Воскресенская
 Концепция и дизайн исследования – А.В. Перетечикова, О.Н. Воскресенская
 Написание текста – А.В. Перетечикова, О.Н. Воскресенская
 Сбор и обработка материала – А.В. Перетечикова
 Обзор литературы – А.В. Перетечикова
 Перевод на английский язык – А.В. Перетечикова
 Анализ материала – А.В. Перетечикова
 Статистическая обработка – А.В. Перетечикова
 Редактирование – О.Н. Воскресенская
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.Н. Воскресенская

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna V. Peretechikova, Olga N. Voskresenskaya
 Study concept and design – Anna V. Peretechikova, Olga N. Voskresenskaya
 Text development – Anna V. Peretechikova, Olga N. Voskresenskaya
 Collection and processing of material – Anna V. Peretechikova
 Literature review – Anna V. Peretechikova
 Translation into English – Anna V. Peretechikova
 Material analysis – Anna V. Peretechikova
 Statistical processing – Anna V. Peretechikova
 Editing – Olga N. Voskresenskaya
 Approval of the final version of the article – Olga N. Voskresenskaya

Информация об авторах:

Перетечикова Анна Владимировна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. 1; a.peretechikova@yandex.ru

Воскресенская Ольга Николаевна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. 1; vos-olga@yandex.ru

Information about the authors:

Anna V. Peretechikova, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; a.peretechikova@yandex.ru

Olga N. Voskresenskaya, 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, 119991, Russia; vos-olga@yandex.ru

Новый взгляд на коррекцию психоэмоциональных факторов риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в среднем и молодом возрасте

В.Н. Шишкова, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10

Резюме

Расстройства аффективного спектра, такие как депрессия и тревожные расстройства, являются важными психоэмоциональными факторами риска развития и осложненного течения многих распространенных хронических неинфекционных заболеваний, в т. ч. сердечно-сосудистых: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, острого коронарного синдрома и др. Особенностью данной коморбидности является значимое влияние психоэмоциональных факторов на мотивацию и приверженность пациентов к здоровому образу жизни, а также различным вариантам медикаментозного лечения, что влечет за собой увеличение рисков осложнений и, как следствие, возрастание расходов системы здравоохранения. Актуальность вопросов скрининга и коррекции психоэмоциональных нарушений в практике врачей-интернистов обусловлена множеством причин. С одной стороны, высокой частотой встречаемости данных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т. ч. в молодом и среднем возрасте, которая связана с ухудшением качества жизни и увеличением риска развития осложнений и неблагоприятных исходов в будущем. С другой стороны, недостаточным уровнем осведомленности врачей о новых возможностях коррекции психоэмоционального состояния таких пациентов. В настоящем обзоре представлены данные по эффективности и безопасности терапии психоэмоциональных нарушений у пациентов с различными ССЗ препаратом, содержащим в качестве активного вещества D,L-гопантеновую кислоту (рац-гопантеновую кислоту), обладающим широким спектром клинических эффектов, включающих положительное воздействие не только на психоэмоциональную сферу, но и на когнитивные функции, относящийся к классу ноотропных препаратов. Обсуждаются перспективы назначения препарата D,L-гопантеновой кислоты пациентам молодого и среднего возраста с ССЗ, что позволяет снизить лекарственную нагрузку на пациента, обеспечивает высокие показатели качества жизни пациентов как на стационарном, так и на последующих этапах лечения. Ключевым моментом является возможность длительного применения препарата, содержащего D,L-гопантеновую кислоту, без риска развития привыкания, синдрома отмены или гиперстимуляции, что является важным клиническим аспектом лекарственной терапии для пациентов с ССЗ, особенно в молодом и среднем возрасте.

Ключевые слова: D,L-гопантеновая кислота, рац-гопантеновая кислота, психоэмоциональные нарушения, тревога, тревожные расстройства, депрессия, хронические неинфекционные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Шишкова В.Н. Новый взгляд на коррекцию психоэмоциональных факторов риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в среднем и молодом возрасте. *Медицинский совет.* 2023;17(21):175–183. <https://doi.org/10.21518/ms2023-396>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

New insight into the management of psychoemotional risk factors in patients with cardiovascular diseases in middle and young age

Veronika N. Shishkova, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia

Abstract

Affective spectrum disorders, such as depression and anxiety disorders, are important psychoemotional risk factors for the development and complicated course of many common chronic non-communicable diseases, including cardiovascular ones: arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, atrial fibrillation, acute coronary syndrome, etc.

A feature of this comorbidity is the significant impact of psychoemotional factors on the motivation and adherence of patients to a healthy lifestyle, as well as various drug treatment options, which involves an increased risk of complications and, as a consequence, increased healthcare costs. The topicality of the issues of screening and management of psychoemotional disorders in the internist practice arises from a variety of reasons. On the one hand, it is a high incidence of these disorders in patients with cardiovascular diseases, including young and middle-aged ones, which is associated with a deterioration in the quality of life and an increased risk of complications and adverse outcomes in the future. On the other hand, it is caused by insufficient level of awareness among doctors about new possibilities for the management of the psychoemotional state of such patients. This review presents data on the effectiveness and safety of therapy of psychoemotional disorders in patients with various CVDs with a drug containing D,L-hopanthenic acid (rat-hopanthenic acid) as an active substance of the nootranquilizer class, which has a wide range of clinical effects, including a beneficial effect not only on psychoemotional sphere, but also on cognitive functions. The prospects for prescribing a D,L-hopanthenic acid drug to young and middle-aged patients with CVD, which reduces the drug burden on the patient and provides high quality of life for patients both in hospital and at subsequent stages of treatment, are discussed. The key point is availability of an option for prolonged use of D,L-hopanthenic acid drug without any risk of addiction, withdrawal syndrome or hyperstimulation, which is an important clinical aspect of drug therapy for patients with CVD, especially in young and middle age.

Keywords: D,L-hopanthenic acid, rat-hopanthenic acid, psychoemotional disorders, anxiety, anxiety disorders, depression, chronic non-communicable diseases, cardiovascular diseases

For citation: Shishkova VN. New insight into the management of psychoemotional risk factors in patients with cardiovascular diseases in middle and young age. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(21):175–183. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-396>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время экспертами здравоохранения отмечается рост распространенности нарушений в психоэмоциональной сфере у населения большинства стран мира, при этом наиболее часто наблюдаются расстройства настроения – депрессии и тревожные расстройства. Увеличение частоты встречаемости тревожных и депрессивных симптомов тесно связано с ростом развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) в популяции [1]. Согласно данным экспертов ВОЗ, лица с ХНИЗ достоверно чаще страдают от проявлений тревожных расстройств и депрессии, что свидетельствует о несомненной актуальности вопросов изучения как механизмов патогенетического взаимодействия данных состояний, так и создания эффективных программ профилактики психоэмоциональных нарушений для пациентов с ХНИЗ [2].

Высокая распространенность депрессии и тревожных расстройств в современной клинической практике наиболее часто регистрируется среди пациентов с такими ХНИЗ, как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, хроническая болезнь почек и онкологические заболевания [3].

Коморбидность психоэмоциональных нарушений и ССЗ является наиболее изучаемой на сегодняшний день. Было показано, что диагностированные ССЗ могут почти в 3 раза увеличивать риск формирования психоэмоциональных расстройств, что по сравнению со здоровыми лицами значительно повышает риск развития не только сердечно-сосудистых осложнений, но также и других причин смерти [4]. Внимание исследователей к проведению оценки взаимосвязей между ССЗ и психоэмоциональными расстройствами, в первую очередь

тревожными, значительно возросло в последнее время, учитывая их растущую распространенность в популяции, в т. ч. у лиц молодого и среднего возраста, имеющих как ССЗ, так и другие ХНИЗ [1, 2]. Установлено, что тревожные расстройства и депрессия связаны с развитием основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, рисками повторных госпитализаций и даже летальностью независимо от наличия других традиционных факторов риска [5–9].

Следует отметить, что в Российской Федерации распространенность расстройств настроения среди населения, согласно данным эпидемиологических исследований, составляет: тревожные расстройства – 18,1%; депрессия – 8,8% [1]. Однако необходимо подчеркнуть, что у пациентов с ССЗ, обращающихся за медицинской помощью в амбулаторные и стационарные учреждения здравоохранения, доля психоэмоциональных нарушений в несколько раз выше и достигает почти 50% [8].

Показано, что психоэмоциональные нарушения часто ассоциированы с развитием самых распространенных ССЗ (артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и др.), что может быть предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [10–13]. Дополнительное влияние нарушений в психоэмоциональной сфере на риск развития ССЗ реализуется через воздействие на традиционные модифицируемые факторы риска: гиподинамию, избыточное и нерациональное питание, курение, употребление алкоголя и т. д. [14, 15].

Психоэмоциональные расстройства и ССЗ могут развиваться независимо или быть взаимосвязанными на разных этапах своего формирования и прогрессирования. Важные клиничко-психологические аспекты такой коморбидности заключаются в том, что пациенты часто

● **Рисунок 1.** Физиологические и поведенческие последствия стресса

● **Figure 1.** Physiological and behavioural effects of stress



неохотно признают наличие у них психоэмоциональных нарушений или даже могут не осознавать их присутствие ввиду перекрывающихся симптомов тревоги или депрессии с клиническими проявлениями ССЗ (боль в области сердца, слабость, сердцебиение, одышка и др.) [16]. Принимая во внимание тот факт, что психоэмоциональные нарушения являются частыми спутниками ССЗ и других ХНИЗ, их негативное воздействие на течение болезни также может реализоваться через влияние на самоконтроль, а также через снижение приверженности терапии и здоровому образу жизни [4]. Было показано, что повышенная тревожность и тревожные расстройства более широко, чем депрессия, распространены среди различных групп населения Российской Федерации, в т. ч. у лиц молодого и среднего возраста, при этом женщины страдают в 2 раза чаще мужчин (22,7 и 10,9% соответственно) [1]. Следует принять во внимание, что тревожные расстройства в течение всей жизни развиваются у четверти населения, а симптомы повышенной тревожности выявляются почти у 40% больных, обращающихся к врачам общей практики, терапевтам и кардиологам [17]. Необходимо также подчеркнуть, что повышенная тревога и тревожные расстройства являются наиболее частыми психоэмоциональными последствиями перенесенных острых и хронических стрессов, что также ведет к быстрому развитию и прогрессированию ССЗ (рис. 1) [18].

Согласно определению, тревожные расстройства представляют собой группу психоэмоциональных нарушений, основным проявлением которых является чувство тревоги, возникающее по причинам, не представляющим реальную опасность. Тревожные расстройства (ТР) характеризуются появлением негативных эмоций, таких как тревога или страх, соматовегетативных реакций и поведенческих симптомов [19]. Наиболее частым вариантом ТР является

генерализованное тревожное расстройство (ГТР), которое чаще встречается у женщин, впрочем, как и другие ТР. ГТР характеризуется устойчивой тревогой и напряжением, не связанными с какими-либо особенными внешними обстоятельствами и приводящими к выраженной дезадаптации и повышенному суицидальному риску. Необходимо принять во внимание, что тревога и напряжение в рамках ГТР не поддаются контролю сознания, т. е. пациенты не могут справиться со своей тревогой усилием воли или с помощью рациональных убеждений. Важно знать, что интенсивность тревожных переживаний пациента несоизмерима его актуальной жизненной ситуации. Также часто могут развиваться тревожно-фобические расстройства (ТФР), в клинической картине которых преобладают предметная тревога, страх определенных ситуаций или объектов, которые не представляют реальной опасности [20]. Клиническими вариантами ТФР могут быть: аэрофобия, социальная фобия, агорафобия, клаустрофобия и т. д. Паническое расстройство – тоже весьма распространенное ТР, проявляющееся повторными приступами паники, возникающими спонтанно и непредсказуемо для пациента, вне связи со специфическими ситуациями, конкретными объектами, физическим напряжением или опасными для жизни ситуациями. Ключевым отличием панических расстройств является формирование страха ожидания нового приступа и, как следствие, появление охранительного поведения, т. е. избегания мест и ситуаций, в которых уже возникала паника, например общественного транспорта или мест большого скопления людей и т. п. Панические расстройства наиболее часто встречаются в возрасте от 25 до 64 лет, в основном у женщин.

АЛГОРИТМ ВЫЯВЛЕНИЯ И КОРРЕКЦИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ В ПРАКТИКЕ ИНТЕРНИСТА

Принимая во внимание тесную связь между ТР и высоким риском ССЗ и других ХНИЗ, а также их негативное влияние на прогноз, экспертами было предложено проводить скрининг ТР с частотой от 2 до 4 раз в течение года наблюдения за пациентом [1, 21]. Для скрининга состояний тревоги и депрессии врачам-терапевтам и кардиологам можно применять госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), что может помочь с дальнейшим планированием терапевтической стратегии в отношении пациента. Необходимо помнить, что в некоторых случаях пациентам, обратившимся к терапевту или другому интернисту, может потребоваться консультация врача-психиатра. Обоснованием для направления на консультацию психиатра будут являться, во-первых, выявленные у пациента суицидальные мысли, намерения или действия, а во-вторых, наличие продуктивной психотической симптоматики (бред и/или галлюцинации), психические заболевания в анамнезе или набранные более 11 баллов в скрининге по шкале HADS [22]. Следует подчеркнуть настороженность в отношении выявления суицидального поведения, поскольку существует возрастание угрозы суицида у пациентов с ТР.

Необходимо отметить, что в рутинной практике интерниста пациенты, не осознавая свою тревогу и не сообщая о своих волнениях, часто предъявляют жалобы на соматические симптомы, возникновение которых может быть вызвано повышенной тревожностью, а именно: учащенное сердцебиение, ощущение «перебоев» в сердце, резкое повышение или понижение артериального давления (АД), головная боль, одышка, головокружение, повышенная потливость и т. д. Именно в таких случаях интернист назначает терапию в соответствии с соматическим характером жалоб, что зачастую не может являться эффективной стратегией. В настоящее время для врачей-интернистов доступны методические рекомендации и алгоритмы ведения пациентов с ССЗ и психоэмоциональными нарушениями в терапевтической практике, включающие описание этапов скрининга и выявления симптомов повышенной тревоги (рис. 2) [16]. Тревожные расстройства устанавливаются после исключения соматической патологии, при которой могут наблюдаться схожие с тревогой клинические проявления, однако присутствие перечисленных симптомов является поводом заподозрить у пациента также ТР. Следующим шагом может стать определение выраженности проявлений тревоги, с этой целью используется удобный небольшой опросник GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder-7), который был разработан для выявления и оценки степени тяжести большинства ТР в практике интерниста. Наиболее распространенными ТР у пациентов с ССЗ являются ГТР и паническое расстройство [19].

● **Рисунок 2.** Клинические симптомы тревоги
● **Figure 2.** Clinical symptoms of anxiety



Таким образом, развитие ТР приводит к увеличению риска возникновения и прогрессирования основных ССЗ и представляют собой значимый прогностический риск для возникновения последующих серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Было установлено, что тревожные состояния являются независимыми факторами риска развития ИБС, ХСН и других сердечно-сосудистых осложнений, а также смерти вследствие острого коронарного синдрома. Сопровождающее тревогу неблагоприятное воздействие стресса на здоровье человека также реализуется как через эндогенные патофизиологические изменения, так и через поведенческие нарушения (гиподинамия, неправильное питание, курение, прием алкоголя и т. д.) [2, 16] (рис. 1). Стратегия ведения пациентов с тревогой и ССЗ включает одномоментное применение как немедикаментозных методов терапии и профилактики, так и назначение лекарственной терапии (табл.) [4].

В отношении немедикаментозной коррекции показана эффективность таких методик, как обучение управлению стрессом и навыкам стрессоустойчивости, оптимизация ежедневной физической активности, использование методов релаксации, когнитивно-поведенческая терапия, а также групповое и индивидуальное психотерапевтическое консультирование. Показано, что применение данных немедикаментозных методов способствует снижению напряжения, тревожных и депрессивных симптомов, уменьшению выраженности стресса, стабилизации эмоционального фона и общего самочувствия, а также приводит к улучшению результатов терапии ССЗ и даже снижению смертности [23–31]. Таким образом, ощущение психологического благополучия может стать опорой для эмоциональной устойчивости и способствует дальнейшему накоплению ресурсов для успешного управления психоэмоциональным состоянием.

● **Таблица.** Рекомендации по немедикаментозной профилактике и коррекции тревожности
● **Figure.** Guidelines for non-pharmacological prevention and management of anxiety

Психоэмоциональный фактор	Профилактика и коррекция
Тревога	• коррекция образа жизни (организация режима труда и отдыха, коррекция питания, наличие хобби) • контролируемая физическая активность • регулярные занятия спортом • водные процедуры и виды физической активности (баня, плавание, аквааэробика и др.) • техники управления стрессом • техники релаксации (прогрессивная мышечная релаксация, ароматерапия) • медитативные практики (дыхательные техники, йога, тренинг внимательности, «медитация осознанности») • групповые тренинги (управление стрессом, аутогенные тренировки, психотерапевтические) • когнитивно-поведенческая терапия • пет-терапия (зоотерапия или анималотерапия) • консультация психолога • психотерапия (индивидуальная, групповая)

Медикаментозная терапия ТР подразумевает, согласно клиническим рекомендациям, применение препаратов из различных групп, в основном представителей класса антидепрессантов, а также бензодиазепиновых и небензодиазепиновых анксиолитиков [19]. Однако следует также подчеркнуть, что в клинических рекомендациях по коррекции различных ТР указывается, что в настоящее время пациентам с ССЗ не рекомендуется назначение трициклических антидепрессантов в связи с высоким риском развития неблагоприятных эффектов, особенно таких значимых, как выраженный седативный и антихолинергический, увеличение массы тела, ортостатическая гипотензия, тахикардия, нарушения сердечной проводимости, гепатотоксичность, агранулоцитоз и др. Также вследствие развития множественных межлекарственных взаимодействий большинство представителей группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) не следует назначать пациентам с ССЗ, принимающим нестероидные противовоспалительные препараты, в т. ч. аспирин, в качестве антиагрегантной терапии, антикоагулянты и другие антиагреганты, т. к. это сочетание приводит к значимому увеличению риска кровотечений [4, 16]. Это становится значимым ограничением к приему СИОЗС, поскольку антикоагулянты и/или антиагреганты входят в состав терапии большинства ССЗ, также согласно современным клиническим рекомендациям. Помимо вышеописанных ситуаций, в результате ингибирования ферментов цитохрома P450 самые часто назначаемые представители СИОЗС – флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин – достоверно увеличивают риск смертельной дигиталисной интоксикации у пациентов с ССЗ, получающих дигоксин. Также, кроме риска кровотечения, связанного с межлекарственным взаимодействием, СИОЗС обладают собственным геморрагическим потенциалом, обусловленным эффектами тромбоцитарного серотонина. Таким образом, рекомендуется соблюдать осторожность при назначении данных антидепрессантов пациентам не только с ССЗ, но и с язвенной болезнью или эрозивными поражениями слизистой желудочно-кишечного тракта, циррозом печени и варикозно-расширенными венами пищевода. В исследованиях последних лет были получены данные о возрастании риска внезапной сердечной смерти у пациентов с ССЗ, получавших антидепрессанты [32, 33].

Таким образом, на сегодняшний день показаны риски, связанные с применением антидепрессантов, в т. ч. и СИОЗС, что обусловлено повышенным риском развития осложнений, вызванных межлекарственными взаимодействиями (нестероидными противовоспалительными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, дигоксином), а также риском внезапной сердечной смерти, поэтому пациентам с ССЗ и тяжелыми психоэмоциональными расстройствами необходимо курировать совместно с психиатрами, обсуждая возможность безопасного лечения [2].

Следующий класс препаратов, часто применяемых в терапии повышенной тревожности, – анксиолитики или транквилизаторы. Здесь также следует отметить наличие у анксиолитиков неблагоприятных побочных эффектов [19]. Противотревожные препараты могут вступать

в реакции межлекарственного взаимодействия, особенно существенные для пациентов с ССЗ, а длительный прием транквилизаторов может значимо влиять на состояние когнитивных функций пациента, что важно учитывать при оценке приверженности терапии ССЗ. Несмотря на существующие клинические рекомендации по краткосрочному назначению бензодиазепиновых транквилизаторов сроком не более 3–4 нед., в реальной клинической практике часто наблюдается проблема лекарственной зависимости, возникающей отчасти из-за «синдрома отмены», который развивается в результате окончания терапии и значимо ухудшает самочувствие пациента, в т. ч. усиливая состояние тревожности [4].

Типичные симптомы, возникающие при отмене бензодиазепиновых анксиолитиков:

- Тревога
- Раздражительность
- Инсомия (бессонница и другие нарушения сна)
- Слабость
- Головные боли
- Мышечные подергивания и боли
- Тремор, дрожь
- Повышенное потоотделение
- Головокружение
- Нарушения концентрации внимания
- Тошнота, утрата аппетита
- Объективные признаки депрессии
- Деперсонализация, дереализация
- Повышенная чувствительность к сенсорным стимулам (обонятельным, осязательным, зрительным)
- Нарушения восприятия или кинестетические иллюзии.

Необходимо отметить, что терапия антидепрессантами также предусматривает одновременное назначение бензодиазепиновых анксиолитиков в первые недели терапии для предотвращения возникновения выраженной тревожности на фоне СИОЗС и ухудшения психоэмоционального состояния. Данный факт необходимо учитывать врачам-интернистам, поскольку за кажущейся простотой назначения СИОЗС может скрываться спектр сложных психоэмоциональных изменений у пациента с ССЗ, возникающих на фоне проводимой терапии, требующих особого внимания, а также дополнительных знаний и навыков.

Принимая во внимание высокую частоту развития ТР у пациентов с ССЗ, а также многочисленные условия и сложности, которые необходимо учесть при назначении классических психофармакологических противотревожных лекарственных средств, можно с большой уверенностью предположить, что в данной ситуации необходима безопасная и действенная альтернатива.

В этой связи исключительный интерес вызывает появление новых ноотропных препаратов с широким спектром клинических эффектов, включающих воздействие не только на интеллектуальную, но и на психоэмоциональную сферу, т. н. ноотранквилизаторов. Ярким и пока единственным представителем данной группы является препарат Пантогам актив (Пик-фарма, Россия) – отечественный инновационный препарат, который применяется в клинической практике с 2008 г. [34].

Пантогам актив представляет собой рацемическую смесь двух стереоизомеров гопантеновой кислоты – правовращающего (D-стереоизомер) и левовращающего (L-стереоизомер), которые, дополняя действие друг друга, способствуют расширению спектра ноотропного и противотревожного действия без увеличения риска развития побочных эффектов. Повышение эффективности и расширение терапевтического потенциала препарата Пантогам актив, в сравнении с препаратами гопантеновой кислоты первого поколения, происходит за счет его взаимодействия не только с рецепторами ГАМКв (эффект D-стереоизомера), но и небензодиазепиновых участков ГАМКа и за счет влияния на D2-дофаминовые рецепторы (эффект L-стереоизомера). Поэтому Пантогам актив обладает более выраженным ноотропным и противосудорожным действием, чем препараты гопантеновой кислоты первого поколения, при этом обладая мягким противотревожным и легким стимулирующим эффектом, и, что важно подчеркнуть, без риска развития привыкания, гиперстимуляции или синдрома отмены [34].

Пантогам актив, обладая дополнительным анксиолитическим действием, улучшает не только когнитивные функции, но и психоэмоциональное состояние больных с самыми распространенными ССЗ, такими как АГ, ИБС, ХСН и острый коронарный синдром [35]. Было показано, что Пантогам актив повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, уменьшает моторную возбудимость, активирует умственную и физическую работоспособность [34–44]. Также в клинических исследованиях продемонстрирована способность препарата Пантогам актив уменьшать выраженность симптомов астении, сниженного настроения, повышенной тревожности и сопутствующих ей соматовегетативных нарушений у пациентов с сочетанными проблемами – кардиальными, неврологическими, гормональными и вегетососудистыми [35–44].

Важными в свете современных реалий представляются результаты клинических исследований, посвященных изучению эффективности препарата Пантогам актив в коррекции психоэмоциональных нарушений непсихотического генеза у пациентов молодого и среднего возраста с АГ в реальной клинической практике [39–41].

Полученные данные становятся еще более актуальными, учитывая ключевую роль АГ, особенно у лиц молодого и среднего возраста, в развитии сосудистых когнитивных нарушений (КН). Принимая во внимание медико-социальную значимость КН в современном мире, а также их тесную взаимосвязь с ССЗ, среди которых ведущим повреждающим фактором является именно АГ [45], можно говорить о том, что АГ оказывает серьезное негативное действие на головной мозг посредством нарушения механизмов, участвующих в регуляции мозговой перфузии, в первую очередь затрагивающей механизмы эндотелиальной регуляции. АГ значительно трансформирует защитные свойства эндотелия, что приводит к хронической гипоперфузии и к снижению антиатерогенного и противотромботического потенциала эндотелия. Основной перфузионный дефект под действием АГ формируется на микроциркуля-

торном уровне, который отвечает за кровоснабжение глубинных отделов белого вещества головного мозга, что способствует быстрому и раннему прогрессированию сосудистых КН. Показано, что развитие и прогрессирование КН у пациентов с АГ отражается U-образной формой графика, т. е. как высокий уровень АД, так и низкий может стать причиной развития КН, поэтому дополнительным повреждающим фактором при АГ является назначение неадекватной антигипертензивной терапии. Необходимо подчеркнуть, какое значение для развития сосудистых КН, в т. ч. деменции, имеет возникновение АГ у пациента молодого и среднего возраста. Так, было показано, что у подавляющего числа пациентов молодого и среднего возраста с впервые выявленной, еще неосложненной АГ уже могут выявляться КН [46]. Также следует помнить об ускорении прогрессирования атеросклероза сосудов головного мозга даже на фоне небольшого подъема АД у молодого пациента. Была показана связь АГ не только с развитием сосудистой деменции, но и болезнью Альцгеймера, а также с их комбинацией – смешанной деменцией [45]. Таким образом, выявлению начальных стадий КН придается большое значение, поскольку коррекция когнитивного дефицита именно на этой стадии может быть весьма эффективной. Также начальные стадии КН сопровождаются появлением клинических симптомов психоэмоциональных нарушений, способных дополнительно ухудшать состояние КН [47].

Принимая во внимание существование тесной связи большинства факторов риска, можно предположить ответственность ранних патогенетических интервенций, например нормализацию уровней АД, холестерина, глюкозы, а также массы тела, особенно в молодом и среднем возрасте, что могло бы предотвратить развитие сосудистых КН и психоэмоциональных нарушений [4]. Однако существующие современные подходы к профилактике и сохранению здоровья молодых людей, по всей видимости, не вполне эффективны, и в результате большинство лиц молодого и среднего возраста находятся в зоне риска развития широкого спектра осложнений, в т. ч. КН и психоэмоциональных нарушений. Именно поэтому сегодня актуально звучат результаты клинических исследований по применению препарата Пантогам актив при различных ССЗ, в т. ч. у пациентов с АГ молодого и среднего возраста [38–41, 46]. Так, было установлено, что при наличии КН, от легкой степени до умеренной, у пациентов с АГ применение препарата Пантогам актив в суточной дозе 1800 мг на протяжении 4 нед. приводит к следующим положительным результатам [47]:

- Улучшаются когнитивные функции: память, концентрация внимания, абстрактное мышление и зрительно-пространственные функции.
- Достоверный регресс психоэмоциональных и соматовегетативных симптомов повышенной тревожности начинается со 2-й нед. приема и полностью редуцируется через 4 нед. терапии.
- Выраженный стойкий эффект антигипертензивной терапии и снижение частоты психогенно провоцируемых резких подъемов АД.
- Высокий уровень приверженности терапии – более 90%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, тесная взаимосвязь между психоэмоциональными и КН, формирующаяся у пациентов с ССЗ на самых ранних этапах, а также ее способность оказывать влияние на прогноз пациентов с данной коморбидностью обуславливает необходимость дальнейшего подробного изучения данных вопросов с привлечением специалистов как в области внутренних болезней, так и психических процессов. Рекомендации для будущих исследований должны включать изучение причинно-следственных связей и механизмов, объясняющих патогенетическое взаимодействие между тревогой, депрессией и течением ССЗ в молодом и среднем возрасте, а также разработку подходов к терапии данных состояний. Современные аспекты коррекции психоэмоциональных нарушений включают применение различных препаратов, не всегда надежных и безопасных, серьезным образом влияющих на течение и прогноз кардиоваскулярной патологии, снижающих приверженность терапии и ухудшающих качество жизни

пациентов, что делает выбор терапии непростым и тернистым для большинства пациентов с ССЗ. Включение в схему терапии современных лекарственных средств с комплексным патогенетическим действием, например препарата Пантогам актив, представляет собой ключевой элемент современной эффективной стратегии ведения коморбидных пациентов. Назначение препарата Пантогам актив пациентам с ССЗ – это возможность одновременной коррекции как КН, так и психоэмоциональных нарушений, что позволяет снизить лекарственную нагрузку на пациента, обеспечивает высокие показатели качества жизни пациентов как на стационарном, так и на последующих этапах лечения. Ключевым моментом является возможность длительного применения препарата Пантогам актив без риска развития привыкания, синдрома отмены или гиперстимуляции, что важно для пациентов с ССЗ, особенно в молодом и среднем возрасте.

Поступила / Received 04.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 22.09.2023
Принята в печать / Accepted 27.09.2023



Список литературы / References

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31047-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31047-5).
2. Драпкина ОМ, Концевая АВ, Калинина АМ, Авдеев СН, Агальцов МВ, Александрова ЛМ 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 OM, Kontseva AV, Kalinina AM, Avdeev SN, Agaltsov MV, Alexandrova LM et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;21(4):3235. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
3. Шишкова ВН. Психоэмоциональное состояние пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями: важные аспекты терапии. *Медицинский совет*. 2023;13(13):256–262. <https://doi.org/10.21518/ms2023-230>.
Shishkova VN. Psycho-emotional state of patients with chronic non-communicable diseases: important aspects of therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;13(13):256–262. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-230>.
4. Драпкина ОМ, Шишкова ВН, Котова МБ. Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):97–117. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>.
Drapkina OM, Shishkova VN, Kotova MB. Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. Methodological recommendations for therapists. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;21(10):97–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>.
5. Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018: Position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(11):1175–1196. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01488-w>.
6. Шишкова ВН. Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: перспективы выявления и коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):87–93. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-87-93>.
Shishkova VN. Cognitive and emotional disorders in patients with chronic heart failure: prospects for detection and correction. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):87–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-87-93>.
7. Ronaldson A, de la Torre JA, Prina M, Armstrong D, Das-Munshi J, Hatch S et al. Associations between physical multimorbidity patterns and common mental health disorders in middle-aged adults: A prospective analysis using data from the UK Biobank. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;8:100149. <https://doi.org/j.lanepe.2021.100149>.
8. Чазов ЕИ, Оганов РГ, Погосова ГВ, Шальнова СА, Сказин НВ, Ромасенко ЛВ. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты терапевтической части многоцентрового исследования. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2007;33(1):44–48.
Chazov EI, Oganov RG, Pogosova GV, Shalnova SA, Skazin NV, Romasenko LV. Clinical and epidemiological program for studying depression in cardiological practice in patients with arterial hypertension and coronary heart disease (COORDINATE): results of the therapeutic part of a multicenter study. *Serdse: Zhurnal dlya Praktikuyushchikh Vrachey*. 2007;33(1):44–48. (In Russ.)
9. Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA, Healy BC, Roest AM, Huffman JC. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2015;170(6):1105–1115. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.09.013>.
10. Шишкова ВН, Устарбекова ДБ, Шишков ВА, Имамгаязова КЭ, Капустина ЛА. Психоэмоциональные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапия*. 2022;1(8):44–49. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1.44-49>.
Shishkova VN, Ustarbekova DB, Shishkov VA, Imamgayazova KE, Kapustina LA. Psycho-emotional disorders in chronic heart failure patients. *Therapy*. 2022;1(8):44–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1.44-49>.
11. Tully PJ, Cosh SM, Baumeister H. The anxious heart in whose mind? A systematic review and meta-regression of factors associated with anxiety disorder diagnosis, treatment and morbidity risk in coronary heart disease. *J Psychosom Res*. 2014;77(6):439–448. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.10.001>.
12. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*. 2020;41(17):1687–1696. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy913>.
13. Daskalopoulou M, George J, Walters K, Osborn DP, Batty GD, Stogiannis D et al. Depression as a Risk Factor for the Initial Presentation of Twelve Cardiac, Cerebrovascular, and Peripheral Arterial Diseases: Data Linkage Study of 1.9 Million Women and Men. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0153838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153838>.
14. Crawshaw J, Auyeung V, Norton S, Weinman J. Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2016;90:10–32. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.09.003>.
15. Kessing D, Denollet J, Widdershoven J, Kupper N. Psychological determinants of heart failure self-care: systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2016;78(4):412–431. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000270>.
16. Шишкова ВН, Драницына БГ, Драпкина ОМ. Алгоритмы ведения пациентов с тревогой в практике терапевта. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3526. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3526>.

- Shishkova VN, Dranitsyna YuG, Drapkina OM. Algorithms for the management of patients with anxiety in the internist's practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2023;22(2):3526. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3526>.
17. Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, Cupples ME, McGee H, Höfer S et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(10):1290–1306. <https://doi.org/10.1177/2047487314543075>.
18. Peters A, McEwen BS. Stress habituation, body shape and cardiovascular mortality. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;56:139–150. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.001>.
19. Александровский ЮА, Незнанов НГ (ред.). *Психиатрия. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 1008 с.
20. Шишкова ВН. Простые и эффективные решения в коррекции тревоги и стресса. *Медицинский совет*. 2023;17(3):161–167. <https://doi.org/10.21518/ms2023-023>.
21. Шишкова ВН. Simple and effective solutions in the correction of anxiety and stress. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):161–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-023>.
22. Шишкова ВН. Стратегия ведения и профилактики психоэмоциональных нарушений в практике терапевта. *Медицинский совет*. 2023;17(6):76–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-077>.
23. Shishkova VN. Strategy for the management and prevention of psycho-emotional disorders in the GP's practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-077>.
24. Шишкова ВН, Драпкина ОМ. *Схема алгоритм ведения пациентов с психоэмоциональными нарушениями*. Патент RU 137449, 06.07.2023. Режим доступа: <https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2023/07/137449.eod.pdf>.
25. Boehm JK, Kubzansky LD. The heart's content: The association between positive psychological well-being and cardiovascular health. *Psychol Bull*. 2012;138(4):655–691. <https://doi.org/10.1037/a0027448>.
26. Müller-Riemenschneider F, Meinhard C, Damm K, Vauth C, Bockelbrink A, Greiner W, Willich SN. Effectiveness of nonpharmacological secondary prevention of coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(6):688–700. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e32833a1c95>.
27. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(1):25–32. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.812859>.
28. Gullickson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med*. 2011;171(2):134–140. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.510>.
29. Virgili M. Mindfulness-based interventions reduce psychological distress in working adults: A meta-analysis of intervention studies. *Mindfulness*. 2015;6(2):326–337. <https://doi.org/10.1007/s12671-015-0264-0>.
30. Dehdari T, Heidarnia A, Ramezankhani A, Sadeghian A, Ghofranipour F. Effects of progressive muscular relaxation training on quality of life in anxious patients after coronary artery bypass graft surgery. *Indian J Med Res*. 2009;129(5):603–608. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19675392>.
31. Shi L, Zhang D, Wang L, Zhuang J, Cook R, Chen L. Meditation and blood pressure. *J Hypertens*. 2017;35(4):696–706. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001217>.
32. Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, Watkins L, Mabe S, Kraus WE et al. Enhancing Cardiac Rehabilitation With Stress Management Training: A Randomized, Clinical Efficacy Trial. *Circulation*. 2016;133(14):1341–1350. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018926>.
33. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P et al. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(3):247–259. <https://doi.org/10.1177/2047487317739978>.
34. He W, Zhou Y, Ma J, Wei B, Fu Y. Effect of antidepressants on death in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2020;25(6):919–926. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09850-w>.
35. Honkola J, Hookana E, Malinen S, Kaikkonen KS, Junttila MJ, Isohanni M. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. *Eur Heart J*. 2012;33(6):745–751. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr368>.
36. Воронина ТА, Литвинова СА. Фармакологические эффекты и клиническое применение препаратов Пантогам и Пантогам актив. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(8):132–139. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171178132-139>.
37. Voronina TA, Litvinova SA. Pharmacological effects and clinical application of pantogam and pantogam active. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(8):132–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171178132-139>.
38. Остроумова ОД, Голобородова ИВ, Фомина ВМ, Бондарев ОВ. Тревожно-депрессивные расстройства в кардиологической практике: возможности применения D,L-гопантеновой кислоты. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):23–29. <https://doi.org/10.26442/20751753.2018.12.000032>.
39. Ostroumova OD, Goloborodova IV, Fomina VM, Bondarets OV. Anxiety and depressive disorders in cardiology practice. Possibilities of using. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):23–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2018.12.000032>.
40. Баранов АП, Струтынский АВ, Ойроткина ОШ, Баранова АА, Тришина ВВ, Голубев ЮЮ, Крузалов АН. Возможности терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2016;24(9):572–578.
41. Baranov AP, Strutynsky AV, Oynotkina OS, Baranova AA, Trishina VV, Golubev YuYu, Kruzhalov AN. Possibilities of therapy of anxiety-depressive disorders in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2016;24(9):572–578. (In Russ.)
42. Медведев ВЭ, Зверев КВ, Епифанов АВ, Ларцева ОА, Зуйкова НЛ, Фролова ВИ. Возможности ноотропной терапии пограничных психических расстройств у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, в условиях кардиологического стационара. *Архив внутренней медицины*. 2013;9(1):40–48. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2013-0-1-40-48>.
43. Medvedev VE, Zverev KV, Epifanov AV, Lartseva OA, Zuiikova NL, Frolova VI. Possibilities of nootropic therapy of borderline mental disorders in patients with acute coronary syndrome in a cardiological hospital. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2013;9(1):40–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2013-0-1-40-48>.
44. Медведев ВЭ, Албантова КА. Пантогам актив при лечении невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у больных кардиологического стационара. *Психические расстройства в общей медицине*. 2009;2(4):40–43.
45. Medvedev VE, Albantova KA. Pantogam is an asset in the treatment of neurotic, stress-related and somatoform disorders in patients of a cardiological hospital. *Mental Disorders in General Medicine*. 2009;2(4):40–43. (In Russ.)
46. Медведев ВЭ, Епифанов АВ. Терапия невротических, связанных со стрессом, и соматоформных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью. *Российский психиатрический журнал*. 2011;1(1):55–61. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/terapiya-nevroticheskikh-svyazannyh-so-stressom-i-somatoformnyh-rasstroystv-u-patsientov-s-gipertonicheskoy-boleznyu?ysclid=lmjai3optd863221237>.
47. Medvedev VE, Epifanov AV. Therapy of neurotic, stress-related, and somatoform disorders in hypertension patients. *Rossiiskij Psihiatricheskij Zhurnal*. 2011;1(1):55–61. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/terapiya-nevroticheskikh-svyazannyh-so-stressom-i-somatoformnyh-rasstroystv-u-patsientov-s-gipertonicheskoy-boleznyu?ysclid=lmjai3optd863221237>.
48. Камчатнов ПР. Коррекция когнитивных и эмоциональных расстройств у больных артериальной гипертензией. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(7):28–29. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/korrekcija_kognitivnyh_i_emocionalnyh_rasstroystv_u_bolnyh_arterialnoy_gipertoniei/.
49. Kamchatnov PR. Correction of cognitive and emotional disorders in patients with arterial hypertension. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(7):28–29. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/korrekcija_kognitivnyh_i_emocionalnyh_rasstroystv_u_bolnyh_arterialnoy_gipertoniei/.
50. Смуглевич АБ, Волев БА, Терновская ЕС, Никитина ЮМ. Применение препарата пантогам актив (D-, L-гопантеновая кислота) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;115(12):40–49. <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511240-49>.
51. Smulevich AB, Volel' BA, Ternovaia ES, Nikitina YuM. Pantogam activ (D-, L-hopanthenic acid) in the treatment of cognitive and anxiety disorders in patients with arterial hypertension. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(12):40–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511240-49>.
52. Гехт АБ, Канаева ЛС, Аведисова АС, Марачев МП, Захарова КВ, Дашкина ГК, Куликова ЕВ. Возможности применения рац-гопантеновой кислоты в комплексном лечении тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):45–57. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611145-57>.
53. Geht AB, Kanaeva LS, Avedisova AS, Marachev MP, Zakharova KV, Dashkina GK, Kulikova EV. Possible applications of rac-hopanthenic acid in the treatment of anxiety and depressive disorders in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(11):45–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611145-57>.
54. Шишкова ВН, Зотова ЛИ. Применение D-, L-гопантеновой кислоты в терапии когнитивных и тревожных расстройств у женщин с хронической ишемией головного мозга и климатическим синдромом. *РМЖ*. 2015;24(14):1470–1475. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/>

- articles/nevrologiya/Primenenie_D-_L-gopantenovoy_kisloty_v_terapiikognitivnyh_i_trevognyh_rasstroystv_u_ghenschins_hronicheskoy_ishemiy_golovnogo_mozgai_klimaktericheskim_sindromom/?ysclid=lmjas70gpn378613852.
- Shishkova VN, Zotova LI. The use of D; L-hopanthenic acid in the treatment of cognitive and anxiety disorders in women with chronic cerebral ischemia and menopausal syndrome. *RMJ*. 2015;(24):1470–1475. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_D-_L-gopantenovoy_kisloty_v_terapiikognitivnyh_i_trevognyh_rasstroystv_u_ghenschins_hronicheskoy_ishemiy_golovnogo_mozgai_klimaktericheskim_sindromom/?ysclid=lmjas70gpn378613852.
44. Канаева ЛС, Вазагаева ТИ, Ястребова ВВ. Перспективы применения препарата Пантогам актив у больных с астеническими расстройствами. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2009;11(6):34–39.
- Kanaeva LS, Vazagaeva TI, Yastrebova VV. Prospects for the use of Pantogam active in patients with asthenic disorders. *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya*. 2009;11(6):34–39. (In Russ.)
45. Шишкова ВН. 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 VN. 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>.
46. Шишкова ВН, Адашева ТВ. 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 VN, Adasheva TV. Modern view on the mechanisms of cognitive impairment development in patients with cardiovascular diseases and the possibility of their correction. *Nervous Diseases*. 2021;(2):41–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12317>.
47. Шишкова ВН. Когнитивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в терапевтической практике: алгоритмы диагностики и ведения. *Медицинский совет*. 2022;16(23):33–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-33-40>.
- Shishkova VN. Cognitive disorders in patients with cerebrovascular diseases in therapeutic practice: diagnostic and management algorithms. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):33–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-33-40>.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, 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