



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2024 | Том 18 | № 12

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

OUTPATIENT CLINIC 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:

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 26 августа 2024 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2024

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	29.02.2024
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.03.2024
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.04.2024
№4	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.04.2024
№5	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.04.2024
№6	«Эндокринология/Кардиология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	30.04.2024
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2024
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	31.05.2024
№9	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.05.2024
№10	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2024
№11	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.07.2024
№12	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.08.2024
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.08.2024
№14	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	30.09.2024
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минускин Олег Николаевич	30.09.2024
№16	«Кардиология/Эндокринология» гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович	31.10.2024
№17	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.10.2024
№18	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2024
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.11.2024
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.11.2024
№21	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2024
№22	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.12.2024
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2024



Founder and publisher:
REMEDIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

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

Editorial office:

Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina

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

Executive Secretary: Mariya Panarina

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

Promotion and Distribution Department:

podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

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

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

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

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

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

Certificate of Registration of Print Media

No.ФС77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –

subscription index 88144.

Russian Post Catalog –

subscription index П5802

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed
Journals of the Higher Attestation Commission
of the Russian Federation. Author's materials
are those of the author(s) and do not necessarily
reflect the opinion of the editorial office.

Reproduction of materials is allowed under
Creative Commons license (BY-NC-ND).

The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house PK "Fontografika" LLC:

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

The Issue was sent to the printer on

August 26, 2024.

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

The circulation is certified by the Bureau

of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2024

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>	29.02.2024
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2024
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.04.2024
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2024
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2024
No.6	Endocrinology/Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova / Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.04.2024
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2024
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2024
No.9	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.05.2024
No.10	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2024
No.11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.07.2024
No.12	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.08.2024
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2024
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2024
No.15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2024
No.16	Cardiology/Endocrinology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov / Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.10.2024
No.17	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.10.2024
No.18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2024
No.19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.11.2024
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.11.2024
No.21	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2024
No.22	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.12.2024
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2024

Главный редактор журнала:

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

Главный редактор номера:

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

Редакционный совет:

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

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

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

Андреев Д.Н., к.м.н., доцент, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)

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*)

Еровиченко 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 г. 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*)

Исаченко В.С., д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

Лоскутов И.А., д.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)

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

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

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

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)

Николаенко В.П., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия) (*офтальмология*)

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

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., Новосибирский государственный медицинский университет; 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*)

Сурнина З.В., д.м.н., Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова (Москва, Россия) (*офтальмология*)

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 фармакологии (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

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

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

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

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

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр 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 Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

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

Editorial Review Board:

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

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

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

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian University of Medicine (ROSUNIMED), 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*)

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*)

Isachenko V.S., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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., Sverzhnevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

I.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. Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (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*)

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

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

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

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (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*)

V.P. Nikolaenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, St Petersburg State University (St Petersburg, Russia) (*Ophthalmology*)

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

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.), Novosibirsk State Medical University; 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., 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*)

Z.V. Surnina, Cand. Dr. Sci. (Med.), Research Institute of Eye (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

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

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

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

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

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

Цереброваскулярные заболевания

Пизова Н.В., Пизов А.В.

Повторный ишемический инсульт и его профилактика 8

Путилина М.В.

Артериальная гипертензия как глобальная неврологическая проблема и перспектива многофакторной церебропротекции: фокус на комбинированные препараты 15

Когнитивные расстройства

Исправление в статье «Результаты открытого одноцентрового клинического исследования по оценке эффективности и безопасности групповой когнитивной стимулирующей терапии у русскоговорящих пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной деменции» 21

Терновых И.К., Воробьев С.В., Янишевский С.Н., Танташева А.М., Шубина К.М., Антушева М.С., Сатиева М.Г.

Возможности и перспективы метода магнитно-резонансной морфометрии в диагностике деменций 22

Пизова Н.В., Пизов А.В.

Амбулаторное ведение пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями 31

Нервно-психические расстройства

Толмачева В.А., Спектор Е.Д., Романов Д.В.

Сравнительный анализ тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с мышечной дистонией и функциональным двигательным расстройством 40

Аронов П.В., Бельская Г.Н., Черепяхин Д.И.

Возможности применения эффективной противотревожной терапии в практике врача-невролога 45

Петелин Д.С., Сорокина О.Ю., Галяутдинова А.Н., Долгополова Ю.В., Волель Б.А.

Тревожные расстройства в клинической практике (обзор литературы с клинической иллюстрацией) 52

Корабельникова Е.А., Яковлева Е.В.

Паническое расстройство и нарушения сна 62

Шишкова В.Н.

Психозомоциональные и вегетативные нарушения у женщин в пре-, пере- и постменопаузе 70

Терапия боли

Ахмеджанова Л.Т., Исайкин А.И., Вахнина Н.В., Бусоль В.Н., Башкатова М.М., Ефимова Е.Т., Упатова А.Г.

Синдром грушевидной мышцы: мифы и реальность 78

Головачева В.А., Головачева А.А., Беляева С.Д.

Цервикобрахиалгия и люмбоишиалгия: единый эффективный подход к решению проблемы 86

Максимова М.Ю., Суанова Е.Т.

Болевые и сенсорные расстройства после удаления третьего моляра на нижней челюсти 96

Демиелинизирующие заболевания

Попова Е.В., Аброськина М.В., Бахтиярова К.З., Власов Я.В., Давыдовская М.В., Евдошенко Е.П., Коробко Д.С.,

Нилов А.И., Сутормин М.В., Тринитатский Ю.В., Хабиров Ф.А., Шейко Г.Е., Шумилина М.В.

Раннее применение кладрибина в таблетках при ремиттирующем рассеянном склерозе: мнение экспертов 101

Попова Е.В., Зейналова С.Р.

Парентеральная анти-В-клеточная терапия рассеянного склероза: от истоков до создания российского препарата дивозилимаб 108

Ревматология

Шафиева И.А., Булгакова С.В., Курмаев Д.П., Тренева Е.В.

Применение тофацитиниба при псориатическом артрите (обзор литературы) 114

Башкова И.Б., Кадырова Л.Р., Киселева И.Н.

Подходы к диагностике и лечению остеопороза и профилактике повторных переломов у мужчин в терапевтической практике: клинические случаи 124

Манзюк А.В., Морозова Т.Е., Герцог А.А., Литвинова М.А.

Прогностическая ценность гематологических индексов при системных воспалительных заболеваниях соединительной ткани 136

Практика

Головачева В.А., Головачева А.А.

Лечение функциональных неврологических расстройств на примере пациента с кардионеврозом, головной болью напряжения, скелетно-мышечной болью и бессонницей 144

Content

Cerebrovascular diseases

Pizova N.V., Pizov A.V.

Repeated ischemic stroke and its prevention 8

Putilina M.V.

Arterial hypertension as a global neurological problem and the prospect of multifactorial cerebroprotection:
Focus on combination drugs 15

Cognitive disorders

Erratum in the article "Results from the open-label, single-center, clinical study assessing the efficacy and safety of a group cognitive stimulation therapy in Russian-speaking patients with the moderate dementia stage of Alzheimer's disease" 21

Ternovykh I.K., Vorobyev S.V., Yanishevskiy S.N., Tantasheva A.M., Shubina K.M., Antusheva M.S., Satieva M.G.

Possibilities and prospects of the MR morphometry method in the diagnosis of dementia 22

Pizova N.V., Pizov A.V.

Outpatient management of patients with vascular cognitive impairment 31

Neuropsychiatric disorders

Tolmacheva V.A., Spektor E.D., Romanov D.V.

Comparative analysis of anxiety and depressive disorders in patients with idiopathic dystonia and functional movement disorder 40

Aronov P.V., Belskaya G.N., Cherepakhin D.I.

The possibilities of using effective anti-anxiety therapy in the practice of a neurologist 45

Petelin D.S., Sorokina O.Yu., Galiutdinova A.N., Dolgoplova Yu.V., Volel B.A.

Anxiety Disorders in Clinical Practice: Clinical Observation and Literature Review 52

Korabelnikova E.A., Yakovleva E.V.

Panic disorder and sleep disorders 62

Shishkova V.N.

Psychoemotional and autonomic disorders in pre-, peri- and postmenopausal women 70

Pain therapy

Akhmedzhanova L.T., Isaikin A.I., Vakhnina N.V., Busol V.N., Bashkatova M.M., Efimova E.T., Upatova A.G.

Piriformis muscle pain syndrome: the myths and reality 78

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Belyaeva S.D.

Cervicobrachialgia and lumboschialgia: A single effective approach to solving the problem 86

Maximova M.Yu., Suanova E.T.

Pain and sensory disorders after removal of mandibular third molars 96

Demyelinating diseases

Popova E.V., Abroskina M.V., Bakhtiyarova K.Z., Vlasov Ya.V., Davydovskaia M.V., Evdoshenko E.P., Korobko D.S.,

Nilov A.I., Sutormin M.V., Trinitatskiy Yu.V., Khabirov F.A., Sheiko G.E., Shumilina M.V.

Early use of cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Expert opinion 101

Popova E.V., Zeynalova S.R.

Parenteral anti-B cell therapy for multiple sclerosis: From origins to the creation of the Russian drug divosilimab 108

Rheumatology

Shafieva I.A., Bulgakova S.V., Kurmaev D.P., Treneva E.V.

Use of tofacitinib in psoriatic arthritis (literature review) 114

Bashkova I.B., Kadyrova L.R., Kiseleva I.N.

Approaches to the diagnosis and treatment of osteoporosis and prevention of recurrent fractures in men in therapeutic practice: Clinical cases 124

Manzyuk A.V., Morozova T.E., Gertsog A.A., Litvinova M.A.

The prognostic value of hematological indices in systemic inflammatory diseases of connective tissue 136

Practice

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.

Treatment of functional neurological disorders by example of a patient with cardiac neurosis, tension headache, musculoskeletal pain and insomnia 144

Повторный ишемический инсульт и его профилактика

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

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

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

Инсульт является 2–3-й по частоте причиной смертности в мире. Риск инсульта гораздо выше у людей, уже перенесших инсульт. Пациенты, пережившие ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеют повышенный риск повторного инсульта в период от нескольких дней или недель до нескольких лет после первоначального события. К факторам риска ишемического инсульта относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия и др. Самая высокая частота развития повторных инсультов наблюдается при атеросклерозе крупных артерий (атеротромботический инсульт) и кардиоэмболическом инсульте, при этом повторный инсульт чаще всего относится к тому же подтипу. Более низкая частота рецидивов отмечена при лакунарном инсульте, при котором повторный инсульт может иметь отличный от первичного подтип. При развитии повторного инсульта неврологические повреждения обычно более тяжелые, с ними труднее справиться. Пациенты с повторным инсультом имеют более высокий уровень смертности, чем пациенты с первичным инсультом. Вторичная профилактика имеет решающее значение для снижения частоты рецидивов ишемического инсульта. Выявление всех факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний важно для проведения вторичной профилактики. Изменения в образе жизни, включая отказ от табака, снижение употребления алкоголя и увеличение физической активности, также важны при ведении пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе. Оптимальные медикаментозные профилактические стратегии должны относиться к конкретному подтипу инсульта. Антитромбоцитарная терапия рекомендована для снижения риска повторного ишемического инсульта, а ее выбор должен основываться на сроках лечения, безопасности, эффективности, стоимости препарата, характеристиках и предпочтениях пациента.

Ключевые слова: атеротромботический инсульт, лакунарный инсульт, кардиоэмболический инсульт, повторный инсульт, эпидемиология, факторы риска, вторичная профилактика, антитромбоцитарная терапия, дипиридамол

Для цитирования: Пизова НВ, Пизов АВ. Повторный ишемический инсульт и его профилактика. *Медицинский совет.* 2024;18(12):8–14. <https://doi.org/10.21518/ms2024-261>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Repeated ischemic stroke and its prevention

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

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

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

Stroke is the world's 2nd – 3rd leading cause of death and mortality. The risk of stroke is much greater for survivors of stroke. Survivors of a transient ischemic attack (TIA) or ischemic stroke are at higher risk of recurrent stroke during the interval between a few days or weeks and several years after the first event. Risk factors for ischemic stroke include hypertension, diabetes, hyperlipidemia, etc. The highest rate of recurrent stroke is observed in large artery atherosclerosis (atherothrombotic stroke) and cardioembolic stroke, while a recurrent stroke most often relates to the same subtype. A lacunar stroke is noted to have a lower recurrence rate, and a recurrent stroke may have a subtype that is different from the first one. In a recurrent stroke, neurological damage is usually more severe and harder to deal with. Patients with recurrent stroke have a higher mortality rate compared with patients with the first stroke. Secondary prevention is crucial to reduce recurrent ischemic stroke rates. To identify CVD risk factors is the initial priority when focusing efforts on secondary prevention. Lifestyle modifications, including tobacco cessation, decreased alcohol use, and increased physical activity, are also important in the management of patients with a history of stroke or transient ischemic attack. Optimal pharmacotherapeutic preventive strategies should be tailored to the specific stroke subtype. Antiplatelet therapy is recommended to reduce the risk of recurrent ischemic stroke, and its choice should be based on treatment duration, safety, efficacy, the cost of the drug, and patient characteristics and preferences.

Keywords: atherothrombotic stroke, lacunar stroke, cardioembolic stroke, recurrent stroke, epidemiology, risk factors, secondary prevention, antiplatelet therapy, dipyrindamole

For citation: Pizova NV, Pizov AV. Repeated ischemic stroke and its prevention. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(12):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-261>.

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

ВВЕДЕНИЕ

За последние 50 лет в странах с высоким уровнем дохода значительно снизились заболеваемость инсультом и постинсультная смертность, главным образом из-за изменений в факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и совершенствования лечения инсульта. Несмотря на прогресс и тенденции к снижению, рецидивы инсульта по-прежнему часты. Повторный ишемический инсульт (ИИ) остается проблемой даже при улучшении нейровизуализации, лечении острого инсульта и использовании вторичной профилактики [1]. Последствиями повторного ИИ являются более обширные поражения головного мозга, приводящие к дополнительным физическим и когнитивным нарушениям и влекущие значительные социальные последствия. Процесс восстановления и конечный функциональный исход повторного ИИ очень гетерогенны, что связано с разнообразной этиологией и сосудистым механизмом, лежащим в основе определенного подтипа инсульта.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота повторного ИИ колеблется от 5,7 до 51,3% [1]. В табл. 1 представлены результаты проспективных обсервационных когортных и ретроспективных регистровых исследований о частоте повторных ИИ в различных странах.

Пациенты, выжившие после первого ИИ, подвержены повышенному риску рецидива, причем примерно половина повторных инсультов происходит в течение первых нескольких дней и недель после первоначального события [16, 17]. По данным недавно опубликованного обзора (37 исследований с участием 1 075 014 пациентов, перенесших инсульт), совокупная частота рецидивов инсульта составила 7,7% через 3 мес., 9,5% – через 6 мес., 10,4% – через 1 год, 16,1% – через 2 года, 16,7% – через 3 года, 14,8% – через 5 лет, 12,9% – через 10 лет и 39,7% – через 12 лет после первичного инсульта [18]. В недавнем исследовании сообщалось, что для ИИ одно- и десятилетние риски смертности от всех причин после первого инсульта составляли 17 и 56% соответственно, в то время как соответствующие значения после повторного инсульта составляли 25 и 70% соответственно [19]. Риск повторного инсульта тесно связан с основной патофизиологией ИИ.

ФАКТОРЫ РИСКА

Значимые факторы риска инсульта в целом хорошо известны. Сообщалось о многочисленных предикторах, повышающих риск рецидива инсульта, включая:

- мужской пол,
- возраст,
- сахарный диабет (СД),
- этиологический подтип инсульта,

● **Таблица 1.** Частота повторных ишемических инсультов в различных странах

● **Table 1.** Incidence of ischemic stroke recurrence in different countries

Авторы	Страна	Год	Период исследования	Группа исследования с первым ИИ			Наблюдение, годы	Частота повторных ИИ, %
				Объем выборки	Средний возраст, лет	Мужчины, %		
P.L. Kolominsky-Rabas et al. [2]	Германия	2001	1994–1998	531	73 ± 12,9	42	2	11,5
H. Hénon et al. [3]	Франция	2003	1995–1999	202	75	48	3	14,4
P.J. Modrego et al. [4]	Испания	2004	1997–2001	425	75,4 ± 9	59,8	1, 5	1 год – 9,5; 5 лет – 26
D.H. Shin et al. [5]	Южная Корея	2005	2000–2003	901	62 ± 11	59	2	9,5
J. Hata et al. [6]	Япония	2005	1961–1993	410	73,9 ± 10	49	1, 5, 10	1 год – 12,8; 5 лет – 35,3; 10 лет – 51,3
Y. Wang et al. [7]	Китай	2013	Нет данных	11 560	66 ± 12,3	57,8	1	17,7
N.L. Cabral et al. [8]	Бразилия	2015	2009–2013	407	63 ± 16	Нет данных	3	8,6
E. Kumral et al. [9]	Турция	2015	1998–2009	9522	65 ± 12	57	5	22,9
K. Kang et al. [10]	Корея	2016	2010–2013	9687	70 ± 13	58,7	1	5,7
H. Saber et al. [11]	США	2017	2006–2007	512	65 ± 14	51,6	5	14,3
M.C. Lange et al. [12]	Бразилия	2018	2012–2015	359	64,6 ± 13	50,7	1,8	13,4
A.T. Bjerkreim et al. [13]	Норвегия	2019	2007–2012	1303	72 ± 12,8	54	5	14
Z.X. Huang et al. [14]	Китай	2019	Нет данных	421	65	69,4	1	13,5
V. Rücker et al. [15]	Германия	2020	1996–2015	3346	74 ± 13	46,8	20 (с интервалом в 5 лет)	20,1 (совокупный 5-летний риск)

- распределение инфарктов головного мозга,
- транзиторные ишемические атаки (ТИА) в анамнезе,
- фибрилляцию предсердий,
- артериальную гипертензию (АГ) [20].

АГ обычно считается единственным наиболее важным фактором риска первого инсульта, но ее роль в риске рецидива не ясна. В некоторых исследованиях сообщалось об этой связи [21, 22], в то время как другие исследования показали, что СД, ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий являются самыми сильными факторами риска повторного инсульта [23, 24]. СД занимает второе место среди факторов риска повторного инсульта. Показана связь повторного инсульта и СД, и отмечено, что плохой контроль гликемии связан с рецидивом инсульта [25, 26]. Факторы образа жизни, такие как курение, недостаток сна, плохое питание и недостаточная физическая активность, также связаны с повышенным риском рецидива инсульта [1, 27]. Кроме того, пациенты с ИИ в анамнезе с высокими показателями по шкале инсульта Национального института здравоохранения (NIHSS) и высокими баллами по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) на момент выписки подвержены повышенному риску развития повторного инсульта [1].

В настоящее время отмечается рост заболеваемости инсультом среди взрослых моложе 55 лет [28, 29]. Это объясняется распространенностью традиционных сосудистых факторов риска, т. е. гипертонии, СД, гиперлипидемии, курения, ожирения, низкой физической активности, злоупотребления алкоголем и ишемической болезни сердца [30–32]. Пациенты молодого возраста, трудоспособные подвержены высокому риску развития повторного ИИ (табл. 2).

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОВТОРНЫХ ИНСУЛЬТОВ

Как показано во многих исследованиях, после первого ИИ большинство повторных инсультов также были ИИ [41, 42]. После первого нелакунарного инфаркта

80% повторных инсультов были нелакунарными инфарктами (городские – 78%, сельские – 82%), 10% – лакунарным инфарктом (ЛИ) и 7% – внутримозговым кровоизлиянием. Так, по данным Y. Chen et al., после ЛИ 47% повторных инсультов были ЛИ, 48% – нелакунарными инфарктами и 3% – внутримозговыми кровоизлияниями [41]. Схожие результаты были получены в другом исследовании, проведенном в 564 центрах (Европа – 59%; Азия – 22%; Северная Америка – 11%; Латинская Америка – 4%), в котором приняли участие 5390 пациентов (средний возраст – 64,2 года, мужчины – 63,1%). Повторные ИИ наблюдались у 384 участников (97,7% ИИ), и наиболее распространенным подтипом была неустановленная причина (66,8%), за ней следовали кардиоэмболия (9,4%), атеросклероз крупных артерий (8,3%) и окклюзия мелких сосудов (6,4%) [43].

Этиологический подтип первого инсульта является важным фактором, который прогнозирует повторный эпизод инсульта, при этом атеротромботический инсульт (АТИ) и кардиоэмболия имеют повышенный риск рецидива, тогда как ЛИ имеет более низкий риск рецидива [1, 44]. Повторный инсульт у пациентов с первичным АТИ и кардиоэмболией часто был инсультом того же подтипа [4, 6, 9], однако это было обнаружено не во всех исследованиях [45]. Подтип повторного ЛИ был более вариабельным по сравнению с АТИ и кардиоэмболией [46]. В одном исследовании выявлено, что у пациентов с первичным ЛИ повторный инсульт был либо ЛИ, либо АТИ [5]. В другом исследовании отмечено, что только у 35% пациентов с первичным ЛИ в последующем также развивался повторный ЛИ [45]. Сообщалось о трехкратном снижении риска повторного инсульта у пациентов с ЛИ по сравнению с другими подтипами инсульта [47]. В то же время, если рассмотреть результаты исследований, где учитываются обнаруживаемые при магнитно-резонансной томографии «немые» инсульты у пациентов с ЛИ, то частота повторных инсультов может быть сходной с таковой при других подтипах [47, 48].

- **Таблица 2.** Результаты когортных исследований повторных ишемических инсультов у лиц в возрасте 15–50 лет
- **Table 2.** Results of cohort studies on recurrent ischemic strokes in people aged 15 to 50 years

Авторы	Страна	Год	Объем выборки	Частота повторных ИИ, %	Возраст, лет	Факторы риска
R.M. Arntz et al. [33]	Нидерланды	2016	656	10,2	18–50	СД, АГ, курение, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе
S. Mustanoja et al. [34]	Финляндия	2016	1004	14,1	15–49	АГ
L. M'barek et al. [35]	Тунис	2021	270	36,2	18–50	АГ, СД, сердечная недостаточность, семейный анамнез инсульта, высокий балл по NIHSS первичного инсульта
J. Putaala et al. [36]	Финляндия	2010	807	8,9	15–49	СД
F. Li et al. [37]	Китай	2017	1395	6,7	18–45	ФП, курение, высокий балл по NIHSS первичного инсульта
M. Zhao et al. [38]	Китай	2017	121	7,4	18–45	СД
K. Yuan et al. [39]	Китай	2020	604	13,1	18–49	АГ, СД, курение
P. Divišová et al. [40]	Чехия	2020	208	3,4	18–50	Ожирение

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ФП – фибрилляция предсердий.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Профилактика повторного ИИ, как правило, включает несколько медикаментозных и, возможно, хирургических методов лечения с общей целью снижения риска рецидива ИИ. Вторичная профилактика инсульта отличается от первичной тем, что она требует внимания к клиническим особенностям первичного инсульта, таким как его тип, механизм развития и распознавание любых сопутствующих заболеваний. Подходы к профилактике начинаются с определения наиболее вероятного возможного механизма первичного инсульта и оптимизации связанных с ним модифицируемых факторов риска, управление которыми является многогранным процессом и, как правило, включает как модификацию образа жизни, такую как обеспечение должного уровня физических нагрузок, отказ от курения и избыточного потребления алкоголя, так и прием гиполипидемических препаратов, контроль уровня артериального давления и гликемии, прием антитромботических препаратов [49]. В многочисленных обзорах отмечено, что проведение вторичной профилактики (антитромботическая, статиновая и антигипертензивная терапия) может снизить риск развития вторичных сосудистых событий на 20–30% [50–53].

При рассмотрении оптимальной антитромботической стратегии в первую очередь необходимо определить наиболее вероятную основную этиологию инсульта. У пациентов с инсультом, вызванным кардиоэмболическим источником высокого риска, таким как мерцательная аритмия, антикоагулянтная терапия является оптимальной стратегией. У пациентов с инсультом, возникшим на фоне симптоматического ипсилатерального экстракраниального стеноза сонной артерии, обсуждение антитромботической терапии происходит параллельно с рассмотрением реваскуляризации. У пациентов с некардиоэмболическим инсультом без показаний к реваскуляризации, вероятно, полезно использовать антитромбоцитарную терапию [54].

Антитромбоцитарные препараты уменьшают риск развития повторных инсультов, снижают уровень смертности в остром периоде и в долгосрочной перспективе. Поэтому рассмотрение вопроса о назначении этих препаратов краткосрочным или длительным курсом является важным этапом вторичной профилактики инсульта [55]. К наиболее часто используемым антиагрегантам во всем мире относятся ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел, дипиридамола, цилостазол и тикагрелор [56]. Все они имеют доказательства высокого уровня в отношении предотвращения рецидива инсульта. АСК является наиболее широко изученным антиагрегантным средством, которое используется как самостоятельно, так и в комбинации с другими антиагрегантами [57]. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность АСК в острой фазе ИИ [58]. Также показана ее эффективность в качестве средства вторичной профилактики ИИ [59]. Клопидогрел является антиагрегантом тиенопиридина второго поколения. Он показан при лечении ИИ как в острой фазе, если известно, что у пациентов имеется

непереносимость аспирина, так и в качестве длительной вторичной профилактики [60–62].

Дипиридамола является антиагрегантным препаратом, который, как было показано, обладает множественными механизмами действия, в том числе ингибирует цАМФ-фосфодиэстеразы (цАМФ – циклический аденозинмонофосфат), блокирует обратный захват и расщепление аденозина тромбоцитами, а также усиливает биосинтез PGI₂ (простациклин, простагландин I₂) [63]. По результатам рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов применения дипиридамола в качестве средства вторичной профилактики выявлено, что препарат снижает риск повторных инсультов [64–69]. Несколько исследований показали, что дипиридамола сам по себе может снизить частоту сосудистых событий у пациентов, которые ранее перенесли ИИ [70, 71], но в сочетании с низкими дозами АСК этот эффект больше, чем при приеме препаратов по отдельности [68].

Одним из первых было Европейское исследование по профилактике инсульта (ESPS), в котором пациентов с инсультом или ТИА рандомизировали для лечения АСК/дипиридамолом (325/75 мг) или плацебо 3 раза в день [72]. Группа, которая получала АСК/дипиридамола, ассоциировалась со снижением относительного риска инсульта и смерти на 33%. В исследовании ESPS-2 пациентов с ТИА или ИИ рандомизировали в группы АСК/дипиридамола или плацебо для лечения АСК в дозе 25 мг 2 раза в день, дипиридамолом – 200 мг 2 раза в день [67]. По сравнению с плацебо, в группах, получающих профилактическое лечение, относительный риск инсульта был значительно снижен – на 18, 16 и 37% соответственно, что свидетельствует о синергетическом эффекте от комбинированной терапии.

Клиническое исследование PROfESS было проведено для оценки эффективности различных стратегий вторичной профилактики ИИ [64]. В нем приняли участие 20 332 пациента, средняя длительность наблюдения составила 2,5 года. При сравнении эффективности комбинации АСК (50 мг/сут) и дипиридамола (назначался в виде лекарственной формы с замедленным высвобождением по 400 мг/сут), с одной стороны, и клопидогрела (75 мг/сут) – с другой, оказалось, что на фоне лечения ИИ развился в 9,0 и 8,8% случаев соответственно. Результаты исследования показали, что обе стратегии имеют сопоставимую эффективность в качестве средств вторичной профилактики ИИ.

По данным проведенного в Великобритании исследования (3572 чел.), при сравнении дипиридамола и АСК с клопидогрелом в качестве вторичной профилактики сосудистых событий после инсульта было показано, что в первый год после инсульта терапия дипиридамолом и АСК оказывала больший эффект в снижении дальнейших сосудистых событий: отдаленный риск повторных ИИ (относительный риск (ОР) 0,76; доверительный интервал (ДИ) 0,63–0,92; $p = 0,005$), наступление тяжелой инвалидизации и летального исхода (ОР 0,64; ДИ 0,49–0,84; $p = 0,001$) [66].

На российском рынке дипиридамола представлен препарат Курантил. Он является вазодилататором миотропного действия и оказывает тормозящее влияние на

агрегацию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию. Показания к применению препарата в неврологической практике включают:

- лечение и профилактику нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- лечение и профилактику дисциркуляторной энцефалопатии;
- профилактику артериальных и венозных тромбозов и их осложнений;
- профилактику тромбоэмболий после операции протезирования клапанов сердца;
- в составе комплексной терапии при любых нарушениях микроциркуляции¹.

На российской популяции было проведено широко-масштабное исследование эффективности препарата Курантил® №75 (дипиридамола) при ведении пациентов, перенесших инсульт. Использование препарата статистически значимо повышало эффективность вторичной профилактики инсультов: при сопоставимости двух групп по различным показателям, таким как возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний, а также применение препаратов различных групп, не относящихся к антиагрегантам, повторный ИИ в течение 5 лет терапии отмечался у 9,9% пациентов, принимавших Курантил® №75,

и у 17,8% пациентов, получавших другие антиагреганты ($p < 0,001$) [73].

Таким образом, антитромбоцитарная терапия имеет ключевое значение для предотвращения повторного ИИ у пациентов с первичным некардиоэмболическим инсультом или ТИА. Для лечения этих пациентов обычно рекомендуется антитромбоцитарная терапия АСК или клопидогрелом или комбинацией АСК/дипиридамола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повторный ИИ все чаще признается серьезной проблемой общественного здравоохранения с потенциально изнурительными последствиями. Управление как сосудистыми, так и связанными с образом жизни факторами риска остается центральным элементом профилактики вторичного инсульта. Этиология ИИ важна для разработки индивидуальных рекомендаций пациента по профилактике повторного инсульта, поэтому необходимо провести надлежащее диагностическое обследование первичного инсульта. Антитромбоцитарная терапия рекомендована для снижения риска повторного ИИ. Ее выбор должен основываться на сроках лечения, безопасности, эффективности, стоимости препарата, характеристиках пациента. 

Поступила / Received 13.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2024
Принята в печать / Accepted 14.06.2024

Список литературы / References

- Kolmos M, Christoffersen L, Kruse C. Recurrent Ischemic Stroke – A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(8):105935. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105935>.
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundorfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke.* 2001;32(12):2735–2740. <https://doi.org/10.1161/hs1201.100209>.
- Hénon H, Vrolyand P, Durieu I, Pasquier F, Leys D. Leukoaraiosis more than dementia is a predictor of stroke recurrence. *Stroke.* 2003;34(12):2935–2940. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000103747.58719.59>.
- Modrego PJ, Mainar R, Turull L. Recurrence and survival after first-ever stroke in the area of Bajo Aragón, Spain. A prospective cohort study. *J Neurol Sci.* 2004;224(1-2):49–55. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.06.002>.
- Shin DH, Lee PH, Bang OY. Mechanisms of recurrence in subtypes of ischemic stroke: a hospital-based follow-up study. *Arch Neurol.* 2005;62(8):1232–1237. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.8.1232>.
- Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Tanaka K et al. Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(3):368–372. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.038166>.
- Wang Y, Xu J, Zhao X, Wang D, Wang C, Liu L et al. Association of hypertension with stroke recurrence depends on ischemic stroke subtype. *Stroke.* 2013;44(5):1232–1237. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000302>.
- Cabral NL, Muller M, Franco SC, Longo A, Moro C, Nagel V et al. Three-year survival and recurrence after first-ever stroke: the Joinville stroke registry. *BMC Neurol.* 2015;15:70. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0317-1>.
- Kumral E, Güllüoğlu H, Alakbarova N, Deveci EE, Çolak AY, Çağında AD et al. Cognitive Decline in Patients with Leukoaraiosis Within 5 Years after Initial Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(10):2338–2347. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.012>.
- Kang K, Park TH, Kim N, Jang MU, Park SS, Park JM et al. Recurrent Stroke, Myocardial Infarction, and Major Vascular Events during the First Year after Acute Ischemic Stroke: The Multicenter Prospective Observational Study about Recurrence and Its Determinants after Acute Ischemic Stroke I. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(3):656–664. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.036>.
- Saber H, Thrift AG, Kapral MK, Shoamaneh A, Amiri A, Farzadfar MT et al. Incidence, recurrence, and long-term survival of ischemic stroke subtypes: A population-based study in the Middle East. *Int J Stroke.* 2017;12(8):835–843. <https://doi.org/10.1177/1747493016684843>.
- Lange MC, Ribas G, Scavasin V, Ducci RD, Mendes DC, Zétola VHF et al. Stroke recurrence in the different subtypes of ischemic stroke. The importance of the intracranial disease. *Arg Neuropsiquiatr.* 2018;76(10):649–653. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180095>.
- Bjerkreim AT, Khanevski AN, Thomassen L, Selvik HA, Waje-Andreassen U, Naess H, Logallo N. Five-year readmission and mortality differ by ischemic stroke subtype. *J Neurol Sci.* 2019;403:31–37. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.06.007>.
- Huang ZX, Lin XL, Lu HK, Liang XY, Fan LJ, Liu XT. Lifestyles correlate with stroke recurrence in Chinese inpatients with first-ever acute ischemic stroke. *J Neurol.* 2019;266(5):1194–1202. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09249-5>.
- Rücker V, Heuschmann PU, O'Flaherty M, Weingärtner M, Hess M, Sedlak C et al. Twenty-Year Time Trends in Long-Term Case-Fatality and Recurrence Rates After Ischemic Stroke Stratified by Etiology. *Stroke.* 2020;51(9):2778–2785. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029972>.
- Arsava EM, Kim GM, Oliveira-Filho J, Gungor L, Noh HJ, Lordelo Mde J et al. Prediction of Early Recurrence After Acute Ischemic Stroke. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):396–401. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4949>.
- Moerch-Rasmussen A, Nacu A, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Naess H. Recurrent ischemic stroke is associated with the burden of risk factors. *Acta Neurol Scand.* 2016;133(4):289–294. <https://doi.org/10.1111/ane.12457>.
- Lin B, Zhang Z, Mei Y, Wang C, Xu H, Liu L, Wang W. Cumulative risk of stroke recurrence over the last 10 years: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2021;42(1):61–71. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04797-5>.
- Skajaa N, Adelborg K, Horváth-Puhó E, Rothman KJ, Henderson VW, Thygesen LC, Sørensen HT. Risks of Stroke Recurrence and Mortality After First and Recurrent Strokes in Denmark: A Nationwide Registry Study. *Neurology.* 2022;98(4):e329–e342. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000013118>.
- Ha BJ, Kang SM, Choi BM, Cheong JH, Ryu JJ, Won YD, Han MH. Stroke recurrence and osteoporotic conditions in postmenopausal patients with atherosclerotic ischemic stroke. *Heliyon.* 2024;10(9):e30196. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30196>.
- Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology.* 1997;48(4):891–895. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.4.891>.
- Mohan KM, Crichton SL, Grieve AP, Rudd AG, Wolfe CD, Heuschmann PU. Frequency and predictors for the risk of stroke recurrence up to 10 years

- after stroke: the South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(9):1012–1018. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.170456>.
23. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, Stewart-Wynne EG. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 1998;29(12):2491–500. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.12.2491>.
 24. Pennlert J, Eriksson M, Carlberg B, Wiklund PG. Long-term risk and predictors of recurrent stroke beyond the acute phase. *Stroke*. 2014;45(6):1839–1841. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005060>.
 25. Cheng YY, Leu HB, Chen TJ, Chen CL, Kuo CH, Lee SD, Kao CL. Metformin-inclusive therapy reduces the risk of stroke in patients with diabetes: a 4-year follow-up study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(2):e99–105. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.09.001>.
 26. Shani SD, Varma RP, Sarma SP, Sreelakshmi RS, Harikrishnan R, Kutty VR, Sylaja PN. Treatment in a Stroke Unit and Risk Factor Control Reduce Recurrent Stroke Risk. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2022;12(2):85–92. <https://doi.org/10.1159/000525716>.
 27. Caprio FZ, Sorond FA. Cerebrovascular Disease: Primary and Secondary Stroke Prevention. *Med Clin North Am*. 2019;103(2):295–308. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.001>.
 28. Scott CA, Li L, Rothwell PM. Diverging Temporal Trends in Stroke Incidence in Younger vs Older People: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2022;79(10):1036–1048. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1520>.
 29. Пизов НА, Скачкова ОА, Пизова НВ, Баранова НС. Традиционные и редкие причины ишемического инсульта у лиц 18–50 лет. *Consilium Medicum*. 2021;23(2):122–126. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95390>.
 30. Pizov NA, Skachkova OA, Pizova NV, Baranova NS. Traditional and rare causes of ischemic stroke in 18 to 50-year old persons. *Consilium Medicum*. 2021;23(2):122–126. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95390>.
 31. George MG, Tong X, Bowman BA. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and Strokes in Younger Adults. *JAMA Neurol*. 2017;74(6):695–703. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.0020>.
 32. Пизов НА, Баранова НС, Пизова НВ, Бакучева МВ. Лакунарный инсульт у мужчин молодого возраста. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(10):614–619. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-10-1>.
 33. Pizov NA, Baranova NS, Pizova NV, Bakucheva MV. Lacunar stroke in young male patients. *RMJ. Medical Review*. 2023;7(10):614–619 (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-10-1>.
 34. Пизов НА, Баранова НС. Ишемический инсульт у мужчин 18–50 лет. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(3-2):5–11. <https://doi.org/10.17116/jnevro20241240325>.
 35. Pizov NA, Baranova NS. Ischemic stroke in men 18–50 years of age. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(3-2):5–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20241240325>.
 36. Arntz RM, van Alebeek ME, Synhaeve NE, van Pamel J, Maaijwee NA, Schoonderwaldt H et al. The very long-term risk and predictors of recurrent ischaemic events after a stroke at a young age: The FUTURE study. *Eur Stroke J*. 2016;1(4):337–345. <https://doi.org/10.1177/2396987316673440>.
 37. Mustanoja S, Putaala J, Gordin D, Tulki L, Aarnio K, Pirinen J et al. Acute-Phase Blood Pressure Levels Correlate With a High Risk of Recurrent Strokes in Young-Onset Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016;47(6):1593–1598. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012944>.
 38. M'barek L, Sakka S, Megdiche F, Farhat N, Maalla K, Turki D et al. Traditional risk factors and combined genetic markers of recurrent ischemic stroke in adults. *J Thromb Haemost*. 2021;19(10):2596–2604. <https://doi.org/10.1111/jth.15448>.
 39. Putaala J, Haapaniemi E, Metso AJ, Metso TM, Arto V, Kaste M, Tatlisumak T. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2010;68(5):661–671. <https://doi.org/10.1002/ana.22091>.
 40. Li F, Yang L, Yang R, Xu W, Chen FP, Li N, Zhang JB. Ischemic Stroke in Young Adults of Northern China: Characteristics and Risk Factors for Recurrence. *Eur Neurol*. 2017;77(3-4):115–122. <https://doi.org/10.1159/000455093>.
 41. Zhao M, Deng X, Gao F, Zhang D, Wang S, Zhang Y et al. Ischemic Stroke in Young Adults with Moyamoya Disease: Prognostic Factors for Stroke Recurrence and Functional Outcome after Revascularization. *World Neurosurg*. 2017;103:161–167. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.03.146>.
 42. Yuan K, Chen J, Xu P, Zhang X, Gong X, Wu M et al. A Nomogram for Predicting Stroke Recurrence Among Young Adults. *Stroke*. 2020;51(6):1865–1867. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029740>.
 43. Divišová P, Šaňák D, Král M, Bártková A, Hutrya M, Zapletalová J et al. Young cryptogenic ischemic stroke: A descriptive analysis of clinical and laboratory characteristics, outcomes and stroke recurrence. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(9):105046. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105046>.
 44. Chen Y, Wright N, Guo Y, Turnbull I, Kartsonaki C, Yang L et al. Mortality and recurrent vascular events after first incident stroke: a 9-year community-based study of 0.5 million Chinese adults. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e580–e590. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30069-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30069-3).
 45. Toni D, Di Angelantonio E, Di Mascio MT, Vinisko R, Bath PM. Types of stroke recurrence in patients with ischemic stroke: a substudy from the PROFOSS trial. *Int J Stroke*. 2014;9(7):873–878. <https://doi.org/10.1111/ijls.12150>.
 46. Del Brutto VJ, Diener HC, Easton JD, Granger CB, Cronin L, Kleine E et al. Predictors of Recurrent Stroke After Embolic Stroke of Undetermined Source in the RE-SPECT ESUS Trial. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(11):e023545. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023545>.
 47. Kaw F, Takx RAP, de Jong HWAM, Velthuis BK, Kappelle LJ, Dankbaar JW. Clinical and Imaging Predictors of Recurrent Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45(5-6):279–287. <https://doi.org/10.1159/000490422>.
 48. Flach C, Muruet W, Wolfe CDA, Bhalla A, Douiri A. Risk and Secondary Prevention of Stroke Recurrence: A Population-Based Cohort Study. *Stroke*. 2020;51(8):2435–2444. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.028992>.
 49. Soda T, Nakayasu H, Maeda M, Kusumi M, Kowa H, Awaki E et al. Stroke recurrence within the first year following cerebral infarction – Tottori University Lacunar Infarction Prognosis Study (TULIPS). *Acta Neurol Scand*. 2004;110(6):343–349. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00290.x>.
 50. Kang DW, Han MK, Kim HJ, Sohn H, Kim BJ, Kwon SU et al. Silent new ischemic lesions after index stroke and the risk of future clinical recurrent stroke. *Neurology*. 2016;86(3):277–285. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002289>.
 51. Andersen SD, Skjøth F, Yavarian Y, Bach FW, Lip GY, Larsen TB. Multiple Silent Lacunes Are Associated with Recurrent Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(1-2):73–80. <https://doi.org/10.1159/000445196>.
 52. Bangad A, Abbasi M, de Havenon A. Secondary Ischemic Stroke Prevention. *Neurotherapeutics*. 2023;20(3):721–731. <https://doi.org/10.1007/s13311-023-01352-w>.
 53. Ni Chroínín D, Asplund K, Åsberg S, Callaly E, Cuadrado-Godia E, Díez-Tejedor E et al. Statin therapy and outcome after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomised trials. *Stroke*. 2013;44(2):448–456. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.668277>.
 54. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>.
 55. Lakhani SE, Sapko MT. Blood pressure lowering treatment for preventing stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Med*. 2009;2(1):30. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-2-30>.
 56. Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, Signorini D. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000024. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000024>.
 57. Пизова НВ. Антиромбоцитарная терапия в профилактике повторного ишемического инсульта. *Медицинский совет*. 2023;(23):98–104. <https://doi.org/10.21518/ms2023-459>.
 58. Pizova NV. Antiplatelet therapy in the prevention of recurrent ischemic stroke. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(23):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-459>.
 59. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364–e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>.
 60. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344–e418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.
 61. Naqvi IA, Kamal AK, Rehman H. Multiple versus fewer antiplatelet agents for preventing early recurrence after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD009716. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009716.pub2>.
 62. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD000029. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000029.pub3>.
 63. Hackam DG, Spence JD. Antiplatelet Therapy in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2019;50(3):773–778. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023954>.
 64. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379(3):215–225. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800410>.
 65. Shaban A, Monlezun DJ, Rincon N, Tiu J, Valmorio M, Martin-Schild S. Safety and Efficacy of Acute Clopidogrel Load in Patients with Moderate and Severe Ischemic Strokes. *Stroke Res Treat*. 2016;8915764. <https://doi.org/10.1155/2016/8915764>.
 66. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9431):331–337. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16721-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16721-4).

63. Harker LA, Kadatz RA. Mechanism of action of dipyridamole. *Thromb Res Suppl.* 1983;4:39–46. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(83\)90356-0](https://doi.org/10.1016/0049-3848(83)90356-0).
64. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med.* 2008;359(12):1238–1251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805002>.
65. Halkes PH, Gray LJ, Bath PM, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, Yatsu FM, Algra A. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. *J Neural Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(11):1218–1223. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.143875>.
66. Barlas RS, Loke YK, Mamas MA, Bettencourt-Silva JH, Ford I, Clark AB et al. Effect of Antiplatelet Therapy (Aspirin + Dipyridamole Versus Clopidogrel) on Mortality Outcome in Ischemic Stroke. *Am J Cardiol.* 2018;122(6):1085–1090. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.05.043>.
67. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996;143(1-2):1–13. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(96\)00308-5](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(96)00308-5).
68. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD001820. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001820.pub3>.
69. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):875–884. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70198-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70198-4).
70. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9523):1665–1673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68734-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68734-5).
71. Second European Stroke Prevention Study. ESPS-2 Working Group. *J Neurol.* 1992;239(6):299–301. <https://doi.org/10.1007/BF00867583>.
72. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. The ESPS Group. *Lancet.* 1987;330(8572):1351–1354. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)91254-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)91254-2).
73. Ковальчук ВВ. Вторичная профилактика инсультов как неотъемлемая часть общего реабилитационного процесса. *Эффективная фармакотерапия.* 2017;(19):52–61. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vtorichnaya_profilaktika_insultov_kak_neotemlemaya_chast_obshchego_reabilitatsionnogo_protsessa_.html.
Kovalchuk VV. Secondary prevention of stroke as an integral part of the overall rehabilitation process. *Effective Pharmacotherapy.* 2017;(19):52–61. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vtorichnaya_profilaktika_insultov_kak_neotemlemaya_chast_obshchego_reabilitatsionnogo_protsessa_.html.

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

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

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 Наталия 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

Артериальная гипертензия как глобальная неврологическая проблема и перспектива многофакторной церебропротекции: фокус на комбинированные препараты

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

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

Резюме

Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения, в мире за относительно короткий период – около 10 лет – увеличилось количество пациентов с артериальной гипертензией: с 650 млн до 1,3 млрд. В неврологической практике колебания артериального давления ассоциированы с острыми нарушениями мозгового кровообращения, хронической ишемией головного мозга, когнитивными нарушениями, деменцией. В то же время низкое давление также вызывает необратимые изменения в коре головного мозга, особенно у пожилых пациентов, и сопряжено с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и нейродегенерации. Поэтому в зарубежной литературе колебания артериального давления рассматривают как глобальную неврологическую проблему. Многогранность патологических изменений при ряде факторов риска развития артериальной гипертензии требует раннего назначения церебропротекторов – препаратов, воздействующих на все звенья нейроваскулярной единицы. Одна из современных стратегий лечения – применение полипилюль, представляющих собой комбинацию двух или трех лекарственных веществ в одной таблетке. Стратегия полипилюль нашла отражение в новых схемах лечения неврологических заболеваний. Хорошо зарекомендовали себя комплексы нестероидных противовоспалительных препаратов с витаминами или миорелаксантами, нескольких антиоксидантов, двух нейропротекторов. Фиксированные комбинации – основа многофакторной церебропротекции без увеличения фармакологической нагрузки, способ повышения комплаенса. Фиксированная комбинация «Пикамилон + экстракт гинкго билоба» – пример оптимального синергизма как фармакодинамического (потенцирование и суммирование вазопротекторного и антиоксидантного эффекта Пикамилаона, с одной стороны, усиление нейротрансмиттерного действия экстракта гинкго билоба – с другой), так и фармакокинетического (комплекс не требует корректировки доз, зависящих от возраста пациентов, так как состав подобран согласно длительным клиническим испытаниям в оптимальных дозировках) воздействия.

Ключевые слова: болезнь мелких сосудов, васкулопатия, глиопатия, нейродегенерация, когнитивные нарушения, гипотензивные препараты, полипилюли

Для цитирования: Путилина МВ. Артериальная гипертензия как глобальная неврологическая проблема и перспектива многофакторной церебропротекции: фокус на комбинированные препараты. *Медицинский совет*. 2024;18(12):15–20. <https://doi.org/10.21518/ms2024-278>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Arterial hypertension as a global neurological problem and the prospect of multifactorial cerebroprotection: Focus on combination drugs

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

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

Abstract

According to a WHO report, the number of patients with arterial hypertension in the world has increased from 650 million to 1.3 billion over a relatively short period of about 10 years. In neurological practice, fluctuations in blood pressure are associated with acute cerebrovascular accidents, chronic cerebral ischemia, cognitive impairment, and dementia. At the same time, low blood pressure also causes irreversible changes in the cerebral cortex, especially in elderly patients, and is associated with a risk of developing cardiovascular diseases and neurodegeneration, therefore, in foreign literature, fluctuations in blood pressure are considered a global neurological problem. The versatility of pathological changes in a number of risk factors for the development of hypertension requires early prescription of cerebroprotectors – drugs that affect all parts of the neurovascular unit. One of the modern treatment strategies is the use of polypills, which are a combination of 2 or 3 medicinal substances in one tablet. The polypill strategy is reflected in new treatment regimens for neurological diseases. Complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs with vitamins or muscle relaxants, several antioxidants, and two neuroprotectors have proven themselves to be effective. Fixed combinations are the basis for multifactorial cerebroprotection without increasing the pharmacological load,

a way to increase compliance. The fixed combination of Picamilon + Ginkgo Biloba extract is an example of optimal synergism as pharmacodynamic (potentiation and summation of the vasoprotective and antioxidant effects of Picamilon on the one hand, enhancing the neurotransmitter effect of Ginkgo Biloba extract on the other) and pharmacokinetic (the complex does not require dose adjustment depending on the age of the patients, since the composition was selected according to long-term clinical trials in optimal dosages) action.

Keywords: small vessel disease, vasculopathy, gliopathy, neurodegeneration, cognitive impairment, antihypertensive drugs, polypills

For citation: Putilina MV. Arterial hypertension as a global neurological problem and the prospect of multifactorial cerebroprotection: Focus on combination drugs. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(12):15–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-278>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения, в мире за относительно короткий период – около 10 лет – увеличилось количество пациентов с артериальной гипертензией (АГ): с 650 млн до 1,3 млрд¹. После пандемии новой коронавирусной инфекции эта тенденция усугубилась: сейчас каждый 3-й житель Земли в возрасте старше 18 страдает АГ [1]. Парадоксально, но большая часть этих людей не знают о своем диагнозе, не получают профильного лечения и, как следствие, имеют выраженные необратимые поражения различных органов и систем [2]. В неврологической практике колебания артериального давления (АД) ассоциированы с острыми нарушениями мозгового кровообращения, хронической ишемией головного мозга, когнитивными нарушениями, деменцией. Болезнь мелких сосудов, развивающаяся при длительной АГ, сама может провоцировать или ухудшать течение болезни Альцгеймера при стертом клиническом дебюте в более раннем возрасте [3]. В то же время низкое АД также вызывает необратимые изменения в коре головного мозга, особенно у пожилых пациентов, и сопряжено с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и нейродегенерации, поэтому в зарубежной литературе колебания АД рассматриваются как глобальная неврологическая проблема [4, 5].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА МОЗГ

Головной мозг – один из наиболее уязвимых для АГ органов-мишеней. Традиционно патогенетические механизмы АГ связывали с нарушениями ауторегуляции церебрального кровотока, изменениями тонуса церебральных артерий, развитием вазоспазма, гипоперфузией [4–7]. Переоценка взглядов на активацию иммунной системы при различных патологиях привела к тому, что появились данные о новых негативных эффектах АГ [5].

Раннее сосудистое повреждение (васкулопатии) запускается усиленной миграцией лейкоцитов, что изменяет проницаемость гематоэнцефалического барьера [8], вследствие чего происходит патологическая активация

микроглии с развитием глиопатий [9]. Одновременно этот патологический каскад приводит к прогрессированию эндотелиальных нарушений и митохондриальной дисфункции. Прогрессирующая эндотелиальная дисфункция наряду с окислительным стрессом и воспалением запускает ряд реакций, провоцирующих изменения всех составляющих нейроваскулярной единицы [4, 7]. Вазкулопатии чаще развиваются в артериях и венах мелкого калибра [6]. Болезнь мелких сосудов, ассоциированная с АГ, с позиций современной ангионеврологии включает еще и поражение капилляров. Механизмы повреждения варьируют от функциональных изменений вазомоторной регуляции, когда временно нарушается мозговой кровоток с быстрым восстановлением, до глубокого повреждения, вплоть до развития церебральной ишемии [4, 10]. Запускается порочный круг нарушения микроциркуляторного звена с развитием микротромбозов за счет вазомоторной дисфункции и нарушения гемореологических свойств циркулирующей крови [10–14]. Происходящие процессы, в том числе нарушение равновесия вазодилатации и вазоконстрикции, сопряжены с нарушениями гематоэнцефалического барьера за счет активации процессов адгезии. В последние годы рассматривается прогностическая значимость определения уровней растворимых молекул адгезии сосудистых клеток-1 (sVCAM-1) и молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), Р- и Е-селектинов для оценки прогрессирования когнитивных нарушений [13]. Доказана не прямая связь активации Е-селектина с микрокровоточиями у пациентов с АГ [4, 13]. Изменяются уровни Р-селектина, тканевого активатора плазминогена, фактора фон Виллебранда. Экспрессия последнего ассоциирована с усиленным тромбообразованием [15]. АГ приводит к изменениям иммунного ответа через систему естественных Т-киллеров и Toll-подобных рецепторов (TLR). Миграция лейкоцитов, инфильтрация Т-клеток в периваскулярное пространство, возбуждение TLR стимулируют развитие хронического воспаления с увеличением уровней провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли α, интерферона 1-го типа, хемокинов, С-реактивного белка и других медиаторов воспаления.

Воспаление, нарушение микроциркуляции, эндотелиальная и митохондриальная дисфункция – развивающиеся одновременно патологические процессы, способные ухудшить/нарушить ауторегуляцию мозгового кровотока, усилить оксидативный стресс. У пациентов с длительно повышенными цифрами АД развивается так

¹ First WHO report details devastating impact of hypertension and ways to stop it. Available at: <https://resolvetosavelives.org/timeline/first-who-report-details-devastating-impact-of-hypertension-and-ways-to-stop-it/>.

называемая артериальная ригидность сосудов, гипер-активность внеклеточного матрикса, изменения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Совокупность повреждений приводит к увеличению жесткости сосудистой стенки, которая является дополнительным фактором гипертрофии и вазоконстрикции. Нарушение церебральной ауторегуляции в мелких сосудах головного мозга затрагивает не только иннервацию сосудистой стенки, но и ее миогенный компонент, регулирующий естественный ответ на колебания АД [5]. Одновременно уменьшается плотность церебральных сосудов, сопряженных с гиперперфузией в стратегически значимых областях головного мозга. Повышается центральное систолическое и пульсовое АД, приводящее к ремоделированию и стенозу сосудов с развитием хронической гипоксии [16, 17]. Длительная церебральная гиперперфузия приводит к диффузным изменениям белого вещества головного мозга с развитием лейкоареоза и нейротрансмиссерной недостаточности. Сосудистые когнитивные нарушения – суммарный результат последствий АГ. Не только стойкое повышение АД, но даже его незначительная кратковременная вариабельность сопряжена с появлением неврологических симптомов, в том числе когнитивных дисбалансов. Вариабельность может быть спровоцирована рядом факторов, независимых от наличия АГ (таблица). В реальной клинической практике, как правило, у одного пациента имеется несколько факторов риска, часто приводящих к формированию резистентной АГ с быстрым нарастанием клинической симптоматики [18]. Полиморфность патогенетических механизмов может объяснить вариабельность клиники и постепенное (часто незаметное для пациента) ухудшение когнитивных функций.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В неврологической практике чаще применяется термин «нейропротекция», который отражает возможности нейрона адаптироваться к изменяющимся условиям, в том числе гипоксии, ишемии [19, 20]. Однако многогранность патологических изменений при ряде факторов риска развития cerebrovasкулярного заболевания, в том числе АГ,

требует более широкого подхода. Поэтому более точным, по мнению ряда авторов, является термин «церебропротекция», включающий:

- нейропротекцию (сохранение и защиту нейронов);
- васкулопротекцию (сохранение и защиту гематоэнцефалического барьера с уменьшением сосудистой проницаемости);
- глиопротекцию (сохранение/защиту всех глиальных клеток, включая астроциты и олигодендроглии) [21, 22].

Новое определение дало возможность оценивать ряд базовых препаратов с этой позиции. Так, например, исследования по влиянию гипотензивных препаратов на когнитивные функции, в частности блокаторов кальциевых каналов, блокаторов ренин-ангиотензиновых рецепторов и адreno-блокаторов, доказали их позитивное влияние на коррекцию когнитивных функций у пациентов на ранних стадиях гипертонической болезни и сосудистой деменции [23]. До сегодняшнего времени недостаточно изучены механизмы их церебропротективного действия, особенно по оценке пользы/риска при длительном применении, тем более что каждый из препаратов имеет только дополнительный (не основной) терапевтический потенциал, которого недостаточно для коррекции умеренных и тяжелых когнитивных расстройств в условиях хронических процессов гипоксии и воспаления. Проблема стабилизации цифр АД тоже до конца не решена, так как использование монотерапии часто не позволяет достичь желаемого результата [20, 22].

Одна из современных стратегий лечения АГ – применение полипилюль, представляющих собой комбинацию двух или трех лекарственных веществ в одной таблетке [24]. В 2022 г. опубликованы данные исследования SECURE – «Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей», которое подтвердило преимущество и безопасность использования этой стратегии [25]. В неврологической практике традиционно используется комплексная схема совместного или последовательного назначения нейромедиаторных препаратов и антиоксидантов. Она зачастую проводится без учета лекарственного взаимодействия, при этом увеличивается риск полипрагмазии, снижается приверженность к терапии из-за длительного приема и не всегда удобного

● **Таблица.** Факторы, провоцирующие вариабельность артериального давления (адаптировано по [5])

● **Table.** Factors that provoke blood pressure variability (adapted from [5])

Фактор	Патогенетические механизмы повреждения
Сосудистый	Жесткость артерий, податливость резистентной артерии, ремоделирование сосудов, нарушение баланса вазоконстрикции и вазодилатации
Нейрогенный	Нарушения симпатической, парасимпатической и барорефлекторной системы
Гуморальный	Дисфункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелина
Стресс, эмоции, физическая тренировка, циркадный ритм, климат, окружающая среда	Прогрессирующая эндотелиальная, митохондриальная дисфункция, хроническая гипоксия, оксидативный стресс
Пожилые возраст	Атеросклероз, гипоксия, изменения сосудистой стенки (липоглиаиноз, атериолосклероз), нарушения кардиальной сферы, возрастные нейродегенеративные процессы, коморбидные состояния
Последствия новой коронавирусной инфекции	Коагулопатии, хроническая гипоксия, снижение иммунного ответа, хроническое воспаление, длительная гипоксия

режима дозирования. Срок комплексной церебропротекции должен быть не менее 3 мес. [26]. Поэтому стратегия полипиплюль нашла отражение в новых схемах лечения неврологических заболеваний. Хорошо зарекомендовали себя комплексы нестероидных противовоспалительных препаратов с витаминами или миорелаксантами, нескольких антиоксидантов, двух нейропротекторов [27–30]. Фиксированные комбинации – основа многофакторной церебропротекции без увеличения фармакологической нагрузки, способ повышения комплаенса. Согласно определению, комбинация фиксированных доз (FDC) в одной таблетке – лекарственное средство, состоящее из двух или более активных ингредиентов [31]. У пациентов с АГ даже на ранних стадиях целесообразно использовать комбинацию субстанций с вазотропным, нейромедиаторным, антиоксидантным эффектом, добиваясь коррекции эндотелиальной и митохондриальной дисфункции [32].

Одним из комбинированных препаратов, подтвердивших свою эффективность в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с АГ, является Пикамилон Гинкго [33]. Это комбинированный препарат, содержащий экстракт листьев гинкго двулопастного (ЭГБ) 40,0 мг и никотиноил гамма-аминомасляную кислоту 20,0 мг. Каждый компонент препарата имеет большую доказательную базу, входит в ряд клинических рекомендаций [33–36]. ЭГБ имеет в своем составе несколько химических соединений, отвечающих за разные терапевтические эффекты. Флавоноиды, терпеноиды и лигнаны и другие компоненты (микроэлементы, алкилфенолы, полисахариды) дают возможность реализации плейотропного действия [34]. Экстракт обладает рядом свойств, присущих истинным антиоксидантам, вазопротекторам, нейропротекторам, обладает умеренным антиагрегантным эффектом, что позволяет рекомендовать его пациентам с болезнью малых сосудов, профилактируя микротромбозы. ЭГБ способен уменьшать симптомы астении, депрессии, нормализовать нарушения сна, когнитивные расстройства, уменьшать выраженность шума в ушах. Относительно недавно были описаны его гипотензивные и ренопротективные свойства, которые реализуются за счет ингибирования оксида азота в почках и снижения уровня интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α и других медиаторов воспаления [35]. ЭГБ как эндотелиопротектор увеличивает эндотелиальные внутриклеточные уровни Ca и эндотелий-зависимую вазодилатацию. Вероятно, гипотензивный эффект может быть объяснен увеличением экспрессии eNOS и продукции оксида азота. Появились данные о возможном дополнительном гипогликемическом эффекте ЭГБ [36]. Клинические исследования подтвердили нейропротективный эффект у пациентов с деменцией и умеренными когнитивными нарушениями. Таким образом, благодаря синергизму компонентов ЭГБ представляет собой уникальную модель регуляции сосудистого русла (ангиопротектор) и работы нейроваскулярной единицы в целом (церебропротектор). В отличие от многих вазоактивных препаратов, ЭГБ обладает венотоническим действием, что позволяет назначать его пациентам с нарушениями венозного оттока.

Пикамилон – комбинация ниацина (витамин B_3) и гамма-аминомасляной кислоты [37]. Одна из важных характеристик препарата – способность легко проникать через гематоэнцефалический барьер. С позиций современной клинической фармакологии молекулы – производные гамма-аминомасляной кислоты обладают сбалансированным возбуждающим и тормозящим действием с дополнительным энергоусиливающим эффектом. Пикамилон стимулирует метаболизм нейроваскулярной единицы, тем самым улучшая когнитивные функции мозга – память, концентрацию внимания, способность к обучению, речь. Он легко совместим с базовой терапией АГ, так как практически не имеет отрицательных межлекарственных взаимодействий. Витамин B_3 – важный компонент энергетической цепи, он регулирует экспрессию генов развития клеточного цикла, обеспечивая восстановление поврежденной структуры ДНК, ускоряя дифференцировку нейрональных клеток предшественников [38, 39]. Суммируя вышеизложенное, можно утверждать, что препарат Пикамилон имеет многокомпонентный механизм действия: антиоксидантный, антигипоксический, транквилизирующий, мнестикокорректирующий.

Фиксированная комбинация препарата Пикамилон Гинкго – пример оптимального синергизма как фармакодинамического (потенцирование и суммирование вазопротекторного и антиоксидантного эффекта Пикамилон, с одной стороны, усиление нейротрансмиттерного действия ЭГБ – с другой), так и фармакокинетического (комплекс не требует корректировки доз, зависящих от возраста пациентов, так как состав подобран согласно длительным клиническим испытаниям в оптимальных дозировках Пикамилон и ЭГБ) действия. Фармакологический синергизм позволяет говорить о более расширенном церебропротективном эффекте с воздействием на разные мишени и рецепторы. Пикамилон Гинкго выступает своеобразным фармакомодулятором большинства процессов в центральной нервной системе, особенно при АГ, более эффективно способствует восстановлению нейрональных связей, процессов нейропластичности. Клинически это получило подтверждение по результатам многоцентрового рандомизированного открытого сравнительного исследования по оценке клинической эффективности препарата Пикамилон Гинкго и препарата гинкго билоба [33]. Наибольший эффект был зарегистрирован у пациентов с АГ и когнитивными нарушениями, получавших Пикамилон Гинкго: показатели шкалы MMSE (Mini-Mental State Examination) улучшились на 4 балла от исходного уровня, в то же время в группе монотерапии гинкго билоба показатели были ниже (разница по шкале MMSE между группами составила 1 балл, $p = 0,007$). Церебропротективный эффект фиксированной комбинации отчетливо прослеживался у пациентов в стадии преддеменции: после терапии когнитивный дефицит регрессировал. Показатели вернулись в состояние нормального функционирования, причем выраженность эффекта терапии препаратом Пикамилон Гинкго была наибольшей у пациентов с сопутствующей АГ, которая сама по себе является фактором риска развития тревожных расстройств и нарушений сна,

поэтому зачастую требуется дополнительное применение анксиолитиков, антидепрессантов, гипнотиков, особенно у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией [40–42]. Большое количество назначаемых препаратов с разными мишенями действия зачастую повышают риск развития полипрагмазии. Отмеченное антиастеническое и противотревожное действие препарата Пикамилон Гинкго – еще один аргумент в пользу применения фиксированных комбинаций [33]. Пример назначения комбинированного препарата Пикамилон Гинкго у пациентов с АГ доказывает целесообразность церебропротекции на всех стадиях заболевания:

- на начальной – для профилактики когнитивных нарушений, коррекции астении и тревоги;
- на стадии додементных расстройств – с целью их нивелирования;
- в таргетной терапии – при длительном течении с развитием тяжелых когнитивных расстройств.

Пикамилон Гинкго обладает сосудорасширяющим, ноотропным, транквилизирующим, психостимулирующим, вентоническим, антиагрегантным, антигипоксическим, антиоксидантным, нейрометаболическим, антиастеническим, противотревожным эффектом, улучшает кровообращение

в сосудах сетчатки и зрительного нерва (частое поражение при АГ). Однако необходимо помнить, что выраженный эффект отмечен при получении полного курса терапии по 1 капсуле 3 раза в день не менее 3 мес. Следовательно, при использовании фиксированных комбинаций уже на первом этапе обращения пациента с АГ врач может обеспечить оптимальную церебропротекцию, причем сочетая элементы патогенетического и симптоматического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом роста заболеваемости терапия АГ является одной из ведущих проблем современной медицины. Однако использование только препаратов гипотензивного действия не решает проблему профилактики и коррекции неврологических осложнений, особенно когнитивных. Поэтому раннее назначение церебропротекторов, обладающих многофакторным механизмом действия, – перспективная стратегия для улучшения качества жизни пациентов, профилактики и терапии у них АГ [33].

Поступила / Received 05.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 24.06.2024

Принята в печать / Accepted 01.07.2024



Список литературы / References

- Kario K, Okura A, Hoshida S, Mogi M. The WHO Global report 2023 on hypertension warning the emerging hypertension burden in globe and its treatment strategy. *Hypertens Res.* 2024;47(5):1099–1102. <https://doi.org/10.1038/s41440-024-01622-w>.
- Lazaridis A, Gavrilaki E, Douma S, Gkaliagkousi E. Toll-Like Receptors in the Pathogenesis of Essential Hypertension. A Forthcoming Immune-Driven Theory in Full Effect. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3451. <https://doi.org/10.3390/ijms22073451>.
- Путилина МВ. Современные представления о болезни мелких сосудов головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(11):65–73. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>.
- Putilina MV. Current concepts about small vessel disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(11):65–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>.
- Meissner A. Hypertension and the Brain: A Risk Factor for More Than Heart Disease. *Cerebrovasc Dis.* 2016;42(3-4):255–262. <https://doi.org/10.1159/000446082>.
- Di Chiara T, Del Cuore A, Daidone M, Scaglione S, Norrito RL, Puleo MG et al. Pathogenetic Mechanisms of Hypertension-Brain-Induced Complications: Focus on Molecular Mediators. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2445. <https://doi.org/10.3390/ijms23052445>.
- Missonnier A, L'Allinec V, Constant D, Beaufils P, Autrusseau F, Nouri A, Karakachoff M et al. Effects of induced arterial hypertension for vasospasm on unruptured and unsecured cerebral aneurysms (growth and rupture). A retrospective case-control study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2024;33(8):107775. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107775>.
- 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. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(10):122–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>.
- Gouloupoulou S, McCarthy CG, Webb RC. Toll-like Receptors in the Vascular System: Sensing the Dangers Within. *Pharmacol Rev.* 2016;68(1):142–167. <https://doi.org/10.1124/pr.114.010090>.
- Zhou Y, Little PJ, Downey L, Afroz R, Wu Y, Ta HT et al. The Role of Toll-like Receptors in Atherothrombotic Cardiovascular Disease. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2020;3(3):457–471. <https://doi.org/10.1021/acspsc.9b00100>.
- Kelly DM, Rothwell PM. Blood pressure and the brain: the neurology of hypertension. *Pract Neurol.* 2020;20(2):100–108. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002269>.
- Choe YM, Baek H, Choi HJ, Byun MS, Yi D, Sohn BK et al. Association Between Enlarged Perivascular Spaces and Cognition in a Memory Clinic Population. *Neurology.* 2022;99(13):e1414–e1421. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000200910>.
- Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, Vasan RS, Benjamin EJ, Kase CS et al. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: Framingham Heart Study. *Neurology.* 2015;84(8):825–832. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001279>.
- Москалец ОВ. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2018;2:21–25. <https://doi.org/10.17238/Pml1609-1175.2018.2.21-25>.
- Moskalets OV. Molecules of cellular adhesion ICAM-1 and VCAM-1 in infectious pathology. *Pacific Medical Journal.* 2018;2:21–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/Pml1609-1175.2018.2.21-25>.
- Arce Renteria M, Gillett SR, McClure LA, Wadley VG, Glasser SP, Howard VI et al. C-reactive protein and risk of cognitive decline: The REGARDS study. *PLoS ONE.* 2020;15(12):e0244612. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244612>.
- Liu Y, Dong YH, Lyu PY, Chen WH, Li R. Hypertension-Induced Cerebral Small Vessel Disease Leading to Cognitive Impairment. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(5):615–619. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.226069>.
- 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>.
- Putilina MV. A role of arterial hypertension in the development of chronic disturbance of cerebral blood circulation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 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>.
- Soun JE, Song JW, Romero JM, Schaefer PW. Central Nervous System Vasculopathies. *Radiol Clin North Am.* 2019;57(6):1117–1131. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2019.07.005>.
- Путилина МВ, Вечорко ВИ, Гришин ДВ, Сидельникова ЛВ. Острые нарушения мозгового кровообращения, ассоциированные с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(12):109–117. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121109>.
- Putilina MV, Vechorko VI, Grishin DV, Sidelnikova LV. Acute cerebrovascular accidents associated with SARS-CoV-2 coronavirus infection (COVID-19). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(12):109–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121109>.
- Goenka L, Uppugunduri Satyanarayana CR, Sureh SK, George M. Neuroprotective agents in Acute Ischemic Stroke – A Reality Check. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:2539–2547. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.041>.
- Golanov EV, Regnier-Golanov AS, Britz GW. Multifactorial neuroprotection: Does the brain have an answer? *Cond Med.* 2019;(2):75–89. Available at: <http://www.conditionmed.org/Data/View/4573>.

21. Lyden PD. Cerebroprotection for Acute Ischemic Stroke: Looking Ahead. *Stroke*. 2021;52(9):3033–3044. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.032241>.
22. Tanaka M, Vécsei L. Editorial of Special Issue 'Dissecting Neurological and Neuropsychiatric Diseases: Neurodegeneration and Neuroprotection'. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):6991. <https://doi.org/10.3390/ijms23136991>.
23. Carnovale C, Perrotta C, Baldelli S, Cattaneo D, Montrasio C, Barbieri SS et al. Antihypertensive drugs and brain function: mechanisms underlying therapeutically beneficial and harmful neuropsychiatric effects. *Cardiovasc Res*. 2023;119(3):647–667. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac110>.
24. Narita K, Hoshida S, Kario K. Polypill Therapy for Cardiovascular Disease Prevention and Combination Medication Therapy for Hypertension Management. *J Clin Med*. 2023;12(23):7226. <https://doi.org/10.3390/jcm12237226>.
25. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A et al. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med*. 2022;387(11):967–977. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208275>.
26. Путилина МВ. Особенности комбинированной нейропротекторной терапии острых нарушений мозгового кровообращения. *ПМЖ*. 2009;(4):261–266. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Osobennosti_kombinirovannoy_neyroprotektrornoy_terapii_ostryh_narusheniy_mozgovogo_krovoobrascheniya/.
Putilina MV. Features of combined neuroprotective therapy for acute cerebrovascular accidents. *RMJ*. 2009;(4):261–266. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Osobennosti_kombinirovannoy_neyroprotektrornoy_terapii_ostryh_narusheniy_mozgovogo_krovoobrascheniya/.
27. Błaszczyk B, Miziak B, Czuczwar P, Wierchowaska-Cioch E, Pluta R, Czuczwar SJ. A viewpoint on rational and irrational fixed-drug combinations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(8):761–771. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1500895>.
28. Choi YH, Zhang C, Liu Z, Tu MJ, Yu AX, Yu AM. A Novel Integrated Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model to Evaluate Combination Therapy and Determine *In Vivo* Synergism. *J Pharmacol Exp Ther*. 2021;377(3):305–315. <https://doi.org/10.1124/jpet.121.000584>.
29. Kabir MT, Uddin MS, Mamun AA, Jeandet P, Aleya L, Mansouri RA et al. Combination Drug Therapy for the Management of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3272. <https://doi.org/10.3390/ijms21093272>.
30. Mathieson S, Kasch R, Maher CG, Pinto RZ, McLachlan AJ, Koes BW, Lin CWC. Combination drug therapy for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(6):CD011982. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011982.pub2>.
31. Godman B, McCabe H, Leong TD. Fixed dose drug combinations – are they pharmaco-economically sound? Findings and implications especially for lower- and middle-income countries. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020;20(1):1–26. <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1734456>.
32. Федин АИ, Старых ЕП, Путилина МВ, Старых ЕВ, Миронова ОП, Бадалян КР. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции. *Лечащий врач*. 2015;(5):15–18. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/05/15436219>.
Fedin AI, Starykh EP, Putilina MV, Starykh EV, Mironova OP, Badalyan KR. Endothelial dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia and the possibilities of its pharmacological correction. *Lechaschi Vrach*. 2015;(5):15–18. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/05/15436219>.
33. 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. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(9):95–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209195>.
34. Noor-E-Tabassum, Das R, Lami MS, Chakraborty AJ, Mitra S, Tallei TE et al. *Ginkgo biloba*: A Treasure of Functional Phytochemicals with Multimedicinal Applications. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;8288818. <https://doi.org/10.1155/2022/8288818>.
35. Abdel-Zaher AO, Farghaly HSM, El-Refaay AEM, Abd-Eldayem AM. Protective effect of the standardized extract of ginkgo biloba (EGb761) against hypertension with hypercholesterolemia-induced renal injury in rats: Insights in the underlying mechanisms. *Biomed Pharmacother*. 2017;95:944–955. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.078>.
36. Aziz TA, Hussain SA, Mahwi TO, Ahmed ZA, Rahman HS, Rasedee A. The efficacy and safety of *Ginkgo biloba* extract as an adjuvant in type 2 diabetes mellitus patients ineffectively managed with metformin: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:735–742. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S157113>.
37. 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>.
38. Смирнова АА, Живолупов СА. Патогенетические механизмы когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии и перспективы их коррекции с помощью ноотропных и нейропротекторных средств. *Медицинский совет*. 2023;(6):85–93. <https://doi.org/10.21518/ms2023-099>.
Smirnova AA, Zhivolupov SA. Pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in cerebrovascular pathology and prospects for their correction using nootropic and neuroprotective agents. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(6):85–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-099>.
39. Gasperi V, Sibilano M, Savini I, Catani MV. Nicotin 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>.
40. Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА, Путилина МВ, Чучалин АГ. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):11–21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>.
Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, Putilina MV, Chuchalin AG. Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(11):11–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>.
41. Путилина МВ. Особенности терапии астенических расстройств. *Consilium Medicum. Неврология (Прил.)*. 2010;(1):30–35. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2010/nevro2010_pri/nevro2010_1_pri/osobennosti-terapii-astenicheskikh-rasstroystv/.
Putilina MV. Peculiarities of the treatment of asthenic disorders. *Consilium Medicum. Neurology (Suppl.)*. 2010;(1):30–35. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2010/nevro2010_pri/nevro2010_1_pri/osobennosti-terapii-astenicheskikh-rasstroystv/.
42. Malik M, Tlustoš P. Nootropics as Cognitive Enhancers: Types, Dosage and Side Effects of Smart Drugs. *Nutrients*. 2022;14(16):3367. <https://doi.org/10.3390/nu14163367>.

Информация об авторе:

Путилина Марина Викторовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии им. Ю.Б. Белоусова Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; profput@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Putilina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology named after Yu.B. Belousov, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; profput@mail.ru

Исправление в статье «Результаты открытого одноцентрового клинического исследования по оценке эффективности и безопасности групповой когнитивной стимулирующей терапии у русскоговорящих пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной деменции»

Ю.В. Житкова^{1,2*}, zhitkova@mail.ru, А.А. Гаспарян¹, А.Ф. Сарварова², Д.А. Коробова², Ф.И. Галявова², А.И. Байназарова³, А.М. Хамидуллина³, Е.В. Доманская⁴

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

² Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

³ Благотворительный фонд «Благие дела»; 420049, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Нурсултана Назарбаева, д. 8а

⁴ Центр социальной заботы «Зилант»; 420141, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Юлиуса Фучика, д. 82

Опубликована в: *Медицинский совет*. 2024;(3):43–50. <https://doi.org/10.21518/ms2024-044>

Исправлены опечатки.

Erratum in the article “Results from the open-label, single-center, clinical study assessing the efficacy and safety of a group cognitive stimulation therapy in Russian-speaking patients with the moderate dementia stage of Alzheimer's disease”

Yulia V. Zhitkova^{1,2*}, zhitkova@mail.ru, Armine A. Gasparian¹, Adelya F. Sarvarova², Daria A. Korobova², Firyuza I. Galyavova², Aliya I. Baynazarova³, Aliya M. Khamidullina³, Elena V. Domanskaya⁴

¹ Interregional Clinical and Diagnostic Center; 12a, Karbishev St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420101, Russia

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

³ Charitable Foundation “Good Deeds”; 8a, Nursultan Nazarbayer St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420049, Russia

⁴ Zilant Social Care Center; 82, Julius Fuchik St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420141, Russia

Published in: *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(3):43–50 (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-044>.

Typing errors.

Страница – 45 Колонка – левая

Текст

В 2020–2021 гг. на базе клиник памяти программа КСТ успешно применялась на пожилых людях с возрастным когнитивным снижением и людях с додементными когнитивными нарушениями [31].

Следует читать

В последние годы методики когнитивной стимуляции успешно применялись на пожилых людях с возрастным когнитивным снижением и людях с додементными когнитивными нарушениями. Например, на базе Московского государственного психолого-педагогического университета (МГППУ) с 2022 года ведется работа по культурной адаптации и апробации КСТ [31].

Оригинальную статью можно найти по <https://doi.org/10.21518/ms2024-044>

Внесение исправлений не повлияло на сделанные авторами выводы. Исправление было внесено в онлайн-версию журнала.

These errors do not affect the conclusions of the article. The article has been corrected online.

Возможности и перспективы метода магнитно-резонансной морфометрии в диагностике деменций

И.К. Терновых¹, С.В. Воробьев^{1,2}, С.Н. Янишевский^{1✉}, stasya71@yandex.ru, А.М. Танташева¹, К.М. Шубина¹, М.С. Антушева¹, М.Г. Сатиева¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

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

Резюме

Деменция в настоящее время рассматривается в качестве одной из важнейших причин снижения качества бытовой, социальной адаптации пациентов, нарушения их возможностей функционирования в окружающем мире. Она может формироваться при целом спектре заболеваний, основными из которых являются нейродегенеративные процессы, в частности болезнь Альцгеймера. В диагностике когнитивных расстройств, кроме клинического и нейропсихологического, а также лабораторного обследования, существенную роль играют современные методы компьютерной нейровизуализации. Существенное значение при этом придается исследованиям на основе магнитного резонанса, достигшим большого прогресса за последнее время. Изменения, регистрируемые с помощью структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ), зачастую «отстают» от регистрируемой клинической симптоматики и определяются на развернутых этапах болезни. Для верификации ранних проявлений нейродегенеративных изменений, наблюдающихся в головном мозге, предложены новые методы МРТ. К ним, в частности, относится магнитно-резонансная (МР) морфометрия. Она позволяет определить абсолютные значения выраженности атрофических изменений, установить их точную топическую локализацию. Ее применение не только улучшает возможности постановки диагноза на додементных стадиях, но также повышает качество дифференциальной диагностики различных патогенетических вариантов наблюдающихся когнитивных нарушений. Кроме того, применение специальных программ постпроцессинговой обработки данных уменьшает вероятность ошибки при интерпретации полученных данных. В настоящее время предложены три варианта оценки результатов МР-морфометрии, основанных на анализе объема отдельных структур головного мозга, толщины серого вещества, а также пространственной формы тех или иных формирований. Комплексное использование этих вариантов способствует наиболее качественному МР-морфометрическому обследованию головного мозга при формировании нейродегенеративного процесса.

Ключевые слова: нейродегенерация, деменция, когнитивные нарушения, магнитно-резонансная томография, МР-морфометрия, болезнь Альцгеймера

Благодарности. Работа выполнена в рамках Государственного задания 124021600050-1.

Для цитирования: Терновых ИК, Воробьев СВ, Янишевский СН, Танташева АМ, Шубина КМ, Антушева МС, Сатиева МГ. Возможности и перспективы метода магнитно-резонансной морфометрии в диагностике деменций. *Медицинский совет*. 2024;18(12):22–30. <https://doi.org/10.21518/ms2024-289>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities and prospects of the MR morphometry method in the diagnosis of dementia

Ivan K. Ternovyykh¹, Sergey V. Vorobyev^{1,2}, Stanislav N. Yanishevskiy^{1✉}, stasya71@yandex.ru, Anna M. Tantasheva¹, Kristina M. Shubina¹, Maria S. Antusheva¹, Marina G. Satieva¹

¹ Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

² St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Dementia is one variant severe disorder's higher cortical function and is currently considered as one most important cause a decrease in the quality household, social adaptation patients, and a violation their ability function in the world around them. It can be formed in a wide range disease, main which are neurodegenerative processes, in particular Alzheimer's disease. In the diagnosis cognitive disorders, in addition to clinical and neuropsychological, as well as laboratory examination, modern methods computer neuroimaging plays an essential role. Same time, significant importance is attached research based on magnetic resonance, which has achieved great progress in recent years. Changes recorded by structural magnetic resonance imaging (MR tomography) often "lag behind" recorded clinical symptoms and are determined advanced disease. New MR methods have been proposed to verify early manifestations of neurodegenerative changes observed in the brain. These include, in particular, MR morphometry. It allows you to determine absolute values severity of atrophic changes, to establish their exact topical localization. Its use not only improves the possibilities of diagnosis pre-stage stages, but also improves quality of differential

diagnosis various pathogenetic variants observed cognitive disorders. In addition, use special postprocessing data processing programs reduce the likelihood errors in interpretation received data. Currently, three options have been proposed for evaluating the results of MR morphometry, based on the analysis volume individual brain structures, thickness gray matter, as well as the spatial shape certain formations. Integrated use these options contributes highest quality MR morphometric examination of the brain during formation neurodegenerative process.

Keywords: neurodegeneration, dementia, cognitive impairment, magnetic resonance imaging, MR morphometry, Alzheimer's disease

Acknowledgments. This work was performed as part of State Assignment 124021600050-1.

For citation: Ternovyykh IK, Vorobyev SV, Yanishevskiy SN, Tantasheva AM, Shubina KM, Antusheva MS, Satieva MG. Possibilities and prospects of the MR morphometry method in the diagnosis of dementia. *Meditinskii Sovet*. 2024;18(12):22–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-289>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), деменция – это синдром, который может быть вызван целым рядом заболеваний, которые постепенно нарушают работу нейронов головного мозга (ГМ) и приводят к приобретенному глобальному снижению когнитивных функций, таких как память, сложные бытовые и профессиональные действия, коммуникативные навыки, способность решения задач повседневной деятельности и др., до уровня, формирующего социальную и бытовую дезадаптацию и утрату самостоятельности. Хотя деменция не оказывает воздействия на сознание, нарушение когнитивной функции часто сопровождается, а иногда и предваряется перепадами настроения, ухудшением контроля над эмоциональным состоянием, деградацией социального поведения или мотивации. Деменция имеет физические, психологические, социальные и экономические последствия не только для пациентов, но и для тех, кто за ними ухаживает, членов семей и общества в целом. Нередко это сопровождается недостаточной осведомленностью о проблеме деменции и непониманием ее особенностей, что приводит к социальной стигматизации и затрудняет проведение диагностики и оказание помощи. Основу подхода к оценке когнитивного снижения составляет сбор анамнеза и клиническое обследование, в то время как нейровизуализация и лабораторная диагностика дополняют клиническую оценку при дифференциации первичных и вторичных причин деменции. В настоящее время наибольшее развитие получило направление компьютерной нейровизуализации, особенно на основе МР-томографии, которое позволило расширить возможности анализа характерных для деменции изменений ГМ. Учитывая результаты имеющихся данных, можно говорить о том, что именно спектр данных технологий диагностики станет важнейшим биомаркером при оценке степени деменции и особенностей ее развития.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ

Исторически нейровизуализация при деменции использовалась в качестве метода исследования для диагностики вторичных причин деменции, в частности сосудистых заболеваний головного мозга, нормотензивной

гидроцефалии, объемных образований и инфекционных процессов. Однако благодаря технологическим достижениям в этой области, которые сопровождаются лучшим пониманием патогенетических особенностей течения заболевания и появлением новых методов лечения, в современную эпоху становится актуальным диагностировать первичные деменции на ранних стадиях. За последнее десятилетие появилось несколько новых показателей и последовательностей изображений, которые фактически «раскрывают» мозг с высокой степенью радиологической и патологической корреляции [1].

Согласно современным представлениям, нейровизуализация при деменции подразделяется на структурную, функциональную и молекулярную визуализацию [2]. В *структурной* нейровизуализации для анализа изменений в ГМ используются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Однако результаты визуализации, полученные с помощью традиционных методов структурной визуализации, обычно отстают от клинической симптоматики. Использование воксельной морфометрии (ВМ) при анализе серого вещества и диффузионно-тензорной визуализации (ДТВ) при анализе белого вещества усиливает клинкорентгенологическую корреляцию [2]. *Функциональная* визуализация базируется на позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), однофотонной эмиссионной КТ (ОФЭКТ) и функциональной МРТ (ФМРТ) для анализа функциональной активности мозга. Значимую роль в диагностике деменций играет ПЭТ. При ПЭТ-визуализации в качестве индикатора может использоваться 18F-фтордезоксиглюкоза, а при ОФЭКТ-визуализации для анализа церебральной активности наиболее часто применяется 99mTc гексаметилпропиленаминоксим [2]. Эти методы позволяют оценивать мозговую активность посредством косвенных коррелятов – путем анализа метаболизма глюкозы или измерения церебральной перфузии. ФДГ-ПЭТ широко применяется в качестве дополнительного метода для раннего установления и дифференциальной диагностики различных типов деменций. В частности, при болезни Альцгеймера (БА) обнаруживается гипометаболизм глюкозы в височно-теменных отделах, коррелирующий с тяжестью деменции, усиливающийся по мере утраты нейронов и снижения синаптической активности [3]. За последние два десятилетия были разработаны ПЭТ-критерии,

описывающие различные патологические и физиологические биомаркеры БА, что внесло значительный вклад в диагностику этого заболевания. Нейровизуализационные маркеры, нацеленные на визуализацию бета-амилоида и тау-протеина, позволили дифференцировать БА и другие типы деменции, оценивать эффекты терапии [4]. Также перспективы представляет использование других лигандов, в частности направленных на измерение синептической плотности с помощью ПЭТ-визуализации биомаркера SV2A (синаптического везикулярного протеина), что открывает новые возможности для исследования нейродегенеративных заболеваний. Ожидается, что ПЭТ-визуализация SV2A, находящаяся сейчас в стадии разработки, предоставит дополнительную информацию об изменениях синаптических белков на протяжении всего периода прогрессирования БА и внесет вклад в раннее выявление заболевания [4]. ФМРТ использует последовательность, зависящую от уровня кислорода в крови. Метод основан на том, что повышение мозговой активности связано с увеличением соотношения оксигемоглобина и дезоксигемоглобина. В молекулярной визуализации применяются радиоактивные индикаторы, которые связываются с белковыми отложениями, считающимися патологическими при конкретном заболевании [2]. Молекулярная визуализация включает визуализацию амилоида, тау-протеина и транслокационного белка [5]. Подробное описание и обсуждение технологий функциональной и молекулярной нейровизуализации не входит в задачи данного обзора.

СТРУКТУРНАЯ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Структурная визуализация с использованием КТ или МРТ широко используется в клинической практике и рекомендуется несколькими диагностическими и исследовательскими руководствами для контроля течения заболевания у пациентов с деменцией [6], при этом МРТ, безусловно, предпочтительнее КТ, если она доступна¹. Структурная визуализация помогает проводить дифференциальную диагностику и исключить такие нозологии, как объемные образования, инсульт, нормотензивную гидроцефалию, а также позволяет провести дифференциальную диагностику деменций на основе характерных закономерностей атрофии, изменений белого вещества и наличия или отсутствия цереброваскулярных заболеваний [7]. Выявленные изменения могут быть обобщены в радиологических отчетах и количественно оценены с использованием различных методов, включая визуальную оценку с использованием проверенных оценочных шкал, объемную оценку, или более детальную количественную оценку с использованием таких методов, как ВМ или оценка толщины коры. Однако важно отметить, что в этих случаях роль нейровизуализации заключается в подтверждении клинического диагноза. Например, при БА наблюдается атрофия с преобладанием в височной доле, особенно в гиппокампе, что имеет особенное

значение в ранней диагностике заболевания. Лобно-височная деменция (ЛВД) проявляется атрофией переднего височного полюса и лобной атрофией, а подтип семантической деменции связан с асимметричной височной атрофией. При деменции с тельцами Леви (ДТЛ) наблюдается относительная сохранность гиппокампа, в то же время определяется атрофия затылочных и подкорковых областей, тогда как сосудистые когнитивные нарушения и сосудистая деменция связаны с кортикальными и подкорковыми изменениями (последние включают гиперинтенсивность белого вещества, формирование лакун, расширение периваскулярных пространств и микрокровоизлияния) [8, 9].

Диффузионно-тензорная визуализация. Методами структурной визуализации, которые кажутся наиболее многообещающими для диагностики деменции на доклинических стадиях, являются ДТВ и ВМ. До недавнего времени существовало представление о том, что основные изменения при БА затрагивают клеточные группы серого вещества ГМ, а изменения белого вещества считались вторичными. Однако недавние исследования БА продемонстрировали доказательства микроструктурных изменений в белом веществе ГМ (демиелинизация и разрушение аксонов), которые предшествуют другим патологическим изменениям, и, в свою очередь, приводят к изменению диффузионных свойств воды. Объяснение этому таково: тау-протеин – транспортный белок, присутствующий преимущественно в аксонах; при его гиперфосфорилировании происходит нарушение транспортной функции аксонов, что объясняет ранние изменения белого вещества, связанные с БА. Кроме того, в работах по выполнению ДТВ носителям аллели АР0Е4 была показана потеря белого вещества, непропорциональная атрофии медиальной височной доли, что еще больше подчеркивает возможность развития ранних изменений белого вещества при БА задолго до потери серого вещества [10].

В структуру ДТВ входят 4 важных параметра: 1) фракционная анизотропия, представляющая собой долю тензора, присвоенную определенному направлению диффузии; 2) средняя диффузия, которая представляет собой среднюю диффузию молекул воды в данном вокселе; 3) коэффициент осевой диффузии, который является мерой диффузии молекул воды вдоль длинной оси волокон в области исследования; 4) радиальная диффузия, которая является мерой диффузии молекул воды в направлении, перпендикулярном длинной оси волокон в области исследования [11].

Величина этих параметров варьирует в зависимости от основного патологического процесса. Например, простая демиелинизация при нормальной целостности аксонов приводит к увеличению радиальной диффузии без изменений осевой диффузии, тогда как в случае валлеровской дегенерации будет наблюдаться снижение фракционной анизотропии и осевой диффузии с увеличением радиальной диффузии и незначительным изменением средней диффузии [11]. При деменции на фоне БА повышается средняя диффузионная способность и снижается фракционная анизотропия с преобладанием этих

¹ Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE guideline [NG97]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97>.

изменений в задней части мозолистого тела, задней части поясной извилины, лобной и височной долей. Эти процессы происходят после атрофии коры, что позволяет предположить, что причиной изменений белого вещества является валлеровская дегенерация [12]. При других вариантах деменции параметры ДТВ также изменяются. Так, при ДТЛ наблюдается снижение фракционной анизотропии и увеличение средней диффузии в теменно-затылочных долях с относительной сохранностью лобных и височных долей, что контрастирует с особенностями БА, а при лобно-височной дегенерации отмечают резкое снижение фракционной анизотропии в лобных долях по сравнению с БА [2].

Воксельная морфометрия. МР-морфометрия и топическая локализация нейродегенеративных изменений. ВМ – метод измерения пространственных характеристик исследуемого мозга. С помощью него описываются как локальные, так и глобальные изменения объема или атрофии различных структур центральной нервной системы. В отличие от исследований по измерению объема вручную по анатомическим ориентирам, которые отнимают много времени и могут привести к систематической ошибке из-за субъективной оценки, ВМ дает более точные результаты. Кроме того, при визуальном анализе обнаруживаются только грубые изменения объема и раннюю стадию заболевания можно не заметить. Это ограничение можно преодолеть с помощью ВМ, которая анализирует каждый воксель в области интереса. В то же время ВМ не лишена недостатков, таких как ошибки обработки и получение различных результатов в зависимости от методов, используемых для обработки [2].

С учетом того, что атрофия является одним из основных патоморфологических критериев нейродегенерации, МР-морфометрия находит все более широкое применение в рамках диагностического процесса у пациентов с когнитивными расстройствами. Так, в работе M.C. Evans et al. было установлено, что среднее стандартное отклонение потери объема ГМ при БА составляет 1,5% в год у пациентов с деменцией по сравнению со значением 1,1% в год у пациентов с УКР и 0,5% в год в контрольной группе [13]. Авторы исследования отметили, что у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами (УКР), перешедшими в деменцию при БА, значимая атрофия ГМ наблюдалась в два раза чаще, чем у пациентов с УКР без прогрессирования когнитивной дисфункции. J.L. Whitwell et al. [14] также установили, что при прогрессировании у пациентов с УКР с последующим развитием в течение 18 мес. от исходного сканирования тяжелых когнитивных нарушений наблюдаются значимые атрофические изменения ГМ по сравнению с группой УКР без прогрессирования. G.F. Busatto et al. провели исследование, в котором использовали полностью автоматизированный метод ВМ для оценки изменений по всей площади височной доли при разделении пациентов с БА и здоровых добровольцев из контрольной группы [15]. При этом их результаты подтвердили данные предыдущих исследований [16–18], в которых у пациентов с БА обнаружена значительная двусторонняя потеря объема ГМ в области медиальной височной

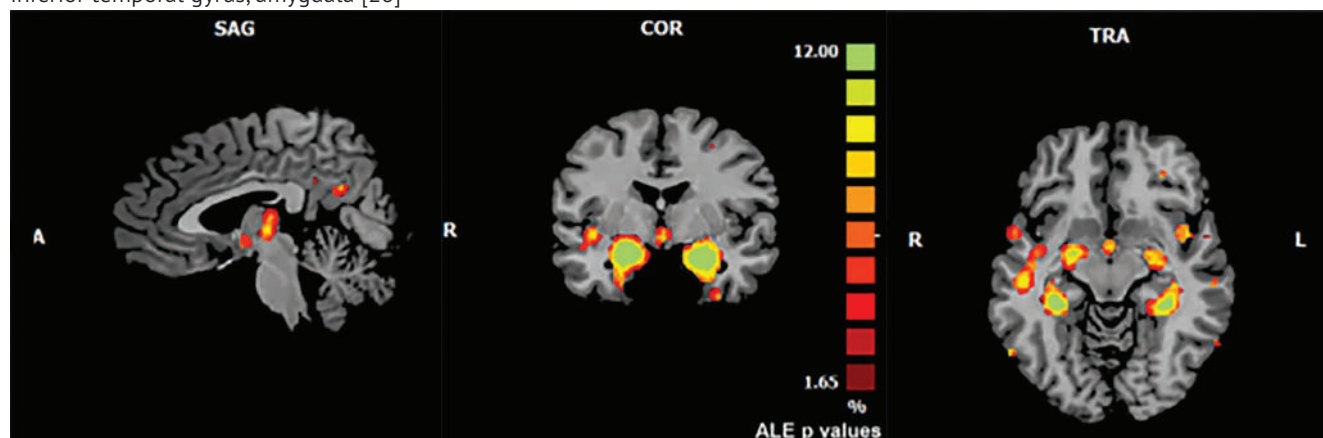
доли, а также установлено, что основной областью, где инициируются нейродегенеративные изменения на самых ранних стадиях БА, является энторинальная кора. В проведенном в это же время исследовании G.B. Karas et al. впервые с помощью ВМ продемонстрировали значительное уменьшение объема мозжечка, медиального таламуса и головки хвостатого ядра у пациентов с БА [19]. Эти результаты стали подтверждением более ранних гистоморфологических работ, выполненных E. Braak et al. [20, 21]. В своем следующем исследовании G.B. Karas et al. проанализировали закономерности потери вещества ГМ, чтобы на основе ВМ дать характеристику УКР и деменции при БА [22]. Помимо этой основной задачи, авторы хотели выяснить, изменяется ли объем гиппокампа у пациентов, перешедших из УКР в деменцию. Результаты исследования показали, что в группе пациентов с УКР наблюдалась потеря объема ГМ в области медиальной височной доли, в то время как у пациентов с деменцией преобладали изменения в теменной и поясной коре.

Интересное исследование продемонстрировали F.S.R.B. da Silva et al.: их данные также свидетельствуют, что при БА основные нейродегенеративные изменения наблюдаются в области гиппокампа, парагиппокампа, а также энторинальной коры. При этом обнаружена достоверная корреляционная связь между распространенностью и степенью выраженности атрофических изменений, с одной стороны, и результатами обследования по краткой шкале оценки психического статуса и клинической рейтинговой шкале деменции – с другой [23]. В другой работе оценивалась степень уменьшения объема серого вещества у пациентов с БА по сравнению с группой контроля, состоявшей из относительно здоровых лиц аналогичной возрастной когорты. Оценка производилась в несколько временных промежутков в интервале от 2 нед. до 24 мес. от начала наблюдения. Было установлено, что в зонах интереса (гиппокамп, энторинальная кора, амигдала) у пациентов с БА на начальном этапе объем серого вещества был на 19% меньше, чем в группе здоровых добровольцев. Данный показатель снизился почти на 82% к окончанию срока наблюдения. При этом интересным является тот факт, что наибольший уровень атрофических изменений, выявляемых уже в самые ранние сроки исследования, наблюдается в области СА2 гиппокампа, имеющей обширные внутри- и экстрагиппокампальные связи и играющей существенное значение в кодировании временных и контекстуальных проявлений памяти [24, 25]. Кроме того, установлена определенная закономерность развития атрофических изменений, затрагивающих отдельные области, которые можно объединить в рамках функциональных нейронных сетей, задействованных в реализации когнитивных функций [26]. Визуальная картина топического распределения основных нейродегенеративных изменений указана на рис. 1.

Таким образом, метод ВМ делает возможным установить уровень и топическую локализацию нейродегенеративных изменений, специфичную для группы с прогрессирующим характером нарушения высших корковых функций.

● **Рисунок 1.** Локализация анатомических структур головного мозга, имеющих наиболее выраженные атрофические изменения у пациентов с болезнью Альцгеймера, по сравнению с группой здоровых добровольцев, и включающих гиппокамп, парагиппокамп, нижнюю височную извилину, миндалевидные тела [26]

● **Figure 1.** Localization anatomical structures of the brain with the most expressed atrophic changes in patients with the Alzheimer's disease, compared with a group of healthy volunteers, and including the hippocampus, parahippocampus, inferior temporal gyrus, amygdala [26]



ДАННЫЕ МРТ-ИССЛЕДОВАНИЙ, ОСНОВАННЫЕ НА АНАЛИЗЕ ОБЪЕМА

С самых первых исследований, посвященных измерению объема гиппокампа у пациентов с БА, стало очевидно, что уровень его атрофии может представлять собой полезный диагностический биомаркер. В ряде работ, сравнивающих группы пациентов с БА и здоровых добровольцев, сообщалось, что объем гиппокампа варьирует от 1600 мм³ [27] до 3000 мм³ [28]. По данным N. Schuff et al., атрофия гиппокампа ускорялась на $26,5 \pm 4,5$ мм³/год при деменции вследствие БА и на $12,1 \pm 3,2$ мм³/год при УКР, что эквивалентно $1,6 \pm 0,2\%$ /год и $0,6 \pm 0,2\%$ /год, соответственно, по отношению к исходному объему [27]. Одна из первых работ, в которых МРТ использовалась для выяснения того, могут ли изменения объема медиальной височной доли способствовать дифференцировке пациентов с БА и без нее, была проведена в 1997 г. C.R. Jack et al. [29]. В их исследовании вошли 126 добровольцев старшей возрастной группы (группа контроля) и 94 пациента с вероятной БА. В обеих группах оценивали объемы гиппокампа, парагиппокампальной извилины и миндалевидного тела. Результаты показали параллельное снижение объема перечисленных структур с увеличением возраста в обеих группах, однако уменьшение объема медиальной височной доли у пациентов с БА было гораздо значительнее по сравнению с субъектами группы контроля ($p < 0,001$). Позднее, в 2001 г., G. Galton et al. подтвердили, что атрофия гиппокампа является полезным диагностическим биомаркером, и показали, что у пациентов с БА она достигает 50% [30]. В 2007 г. исследователи под руководством M. Churin использовали объем гиппокампа, чтобы дифференцировать группу контроля от пациентов с УКР и деменцией при БА [31]. В дальнейшем эта техника была полностью автоматизирована O. Colliot et al., при этом гиппокамп и миндалевидное тело оценивались одновременно [32]. Результаты этой работы выявили значительное уменьшение объема гиппокампа во всех группах пациентов. В частности, наблюдалось снижение объема

на 32% между контрольной группой и пациентами с деменцией, на 19% между контрольной группой и больными с УКР и, наконец, на 15% между группами с УКР и деменцией. Кроме того, более поздними исследованиями было установлено, что уже на доклинической (бессимптомной) стадии БА отмечается значимое уменьшение объема субикулула и областей CA1-CA3 гиппокампа [33].

Помимо гиппокампа, для оценки прогрессирования БА используются и другие структуры, такие как энторинальная кора. В 1999 г. K. Juottonen et al. выполнили исследование с использованием волюметрической МРТ у пациентов с БА и здоровых добровольцев [34]. Оказалось, что у пациентов с БА отмечается существенное уменьшение объема энторинальной коры с обеих сторон. Обнаружено, что он был на 38% меньше справа и на 40% меньше слева по сравнению с субъектами группы контроля. Аналогичная картина наблюдалась и при оценке объема гиппокампа: его значение было на 33% меньше справа и на 35% меньше слева по сравнению с нормой. Кроме того, результаты, полученные в работе C. Pennanen et al., показали, что атрофия энторинальной коры была более выраженной по сравнению с объемом гиппокампа у пациентов с УКР, тогда как у пациентов с БА превалировала именно атрофия гиппокампа [35].

ДАННЫЕ МРТ-ИССЛЕДОВАНИЙ, ОСНОВАННЫЕ НА АНАЛИЗЕ ТОЛЩИНЫ

Впервые автоматизированные структурные измерения толщины энторинальной коры и надкраевой извилины были выполнены в 2009 г. R.S. Desikan et al., чтобы дифференцировать пациентов с БА от нормы [36]. Они использовали объемные сканирования из двух независимых когорт, изображения которых были получены из исследования OASIS [37] и базы данных ADNI². Объем гиппокампа, энторинальная кора и толщина надкраевой извилины показали среднюю

² Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE guideline [NG97]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97>. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). 2017. Available at: <http://adni.loni.usc.edu>.

площадь под кривой (area under curve – AUC) 0,91 в исследуемой когорте и 0,95 – в контрольной группе. Следует отметить, что их результаты были сопоставимы и даже превосходили другие методы нейровизуализации, такие как ПЭТ с фтордезоксиглюкозой [38, 39], или ПЭТ с лигандами связывания амилоида [40, 41]. Кроме того, точность распознавания пациентов с УКР в этом исследовании была сопоставима с предыдущим исследованием ПЭТ с использованием индикатора связывания бета-амилоида и тау-протеина [41] и двумя структурными МРТ-исследованиями [42, 43]. Другое исследование продемонстрировало, что на стадии УКР наиболее характерным является изменение толщины молекулярного слоя зубчатой извилины, а также субикулула и CA1 области гиппокампа [44]. В работе по глобальному измерению толщины коры всего мозга J.P. Lerch et al. было установлено, что данный показатель уменьшился во многих областях ГМ, однако наиболее пострадавшими областями были парагиппокампальная извилина и медиальные височные доли [45]. При этом по мере прогрессирования заболевания уменьшение толщины коры наблюдается во все большем количестве областей, захватывая не только гиппокампальную формацию, но и поясную кору, различные регионы височной, теменной коры, а также лобные доли [46]. На рис. 2 отражена динамика уменьшения толщины корковых структур на разных стадиях заболевания.

При этом в ходе исследований [34, 35] было обнаружено, что доминантное полушарие мозга страдает сильнее. Таким образом, установлено, что корковая атрофия на ранних стадиях БА затрагивает не только медиальную височную долю, но и части лимбической системы, латеральные височные доли и кору других отделов головного мозга.

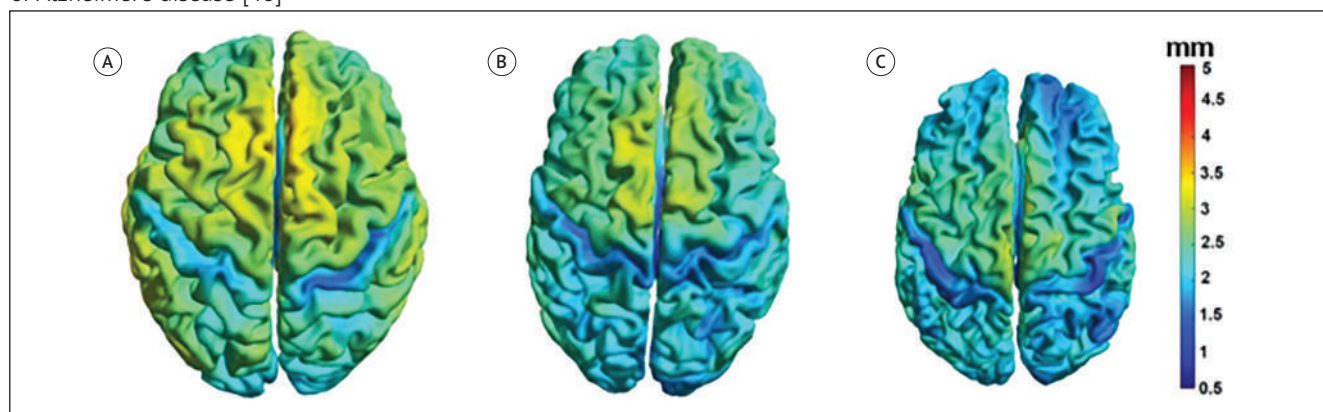
ДАННЫЕ МРТ-ИССЛЕДОВАНИЙ, ОСНОВАННЫЕ НА ИССЛЕДОВАНИИ ФОРМЫ И КОМПЛЕКСНОМ АНАЛИЗЕ

В работе E. Gerardin et al. анализировались особенности формы гиппокампа вместо оценки объема, и было установлено, что анализ формы может обнаружить локальную атрофию гиппокампа до того, как он начнет терять объем [47]. Следовательно, этот метод может быть

более чувствительным, особенно на этапе УКР. Анализ формы можно использовать для выявления атрофии в локальных областях гиппокампа, и, по мнению авторов, точность дифференцировки между пациентами с БА и субъектами группы контроля превосходила исследования, в которых использовался объемный анализ, где точность отличий варьировалась от 80 до 90%. Однако эти результаты были получены в исследованиях, в которых использовалась ручная, а не автоматизированная обработка данных. Автоматизированную процедуру для получения 3D-морфологии и формы гиппокампа впервые использовали S.G. Costafreda et al. [48]. В их модель прогнозирования был включен только гиппокамп, при этом была достигнута прогностическая эффективность, сравнимая или превосходящая другие исследования [49–51]. Также авторами ряда исследований было сделано предположение о том, что атрофия головки гиппокампа может быть ранним признаком риска прогрессирования когнитивной дисфункции и может использоваться для прогнозирования развития УКР в деменцию при БА [52–54]. Таким образом, церебральная атрофия, зафиксированная с помощью методик структурной МРТ, является многообещающим биомаркером в оценке ранней стадии БА. Многие исследования [35, 42, 55, 56] доказали, что медиальная височная доля представляет собой область, которая подвергается изменениям даже на доклинической стадии заболевания. Хотя гиппокамп является наиболее часто исследуемой структурой для оценки БА, более раннее вовлечение в атрофический процесс энторинальной коры было установлено во многих работах, и ее оценка может оказаться весьма перспективной [14, 30, 34, 57–60]. Необходимость количественной обработки и визуализации МРТ-изображений с помощью программ постпроцессинговой обработки данных обусловлена тем фактом, что человеческий глаз не может воспринимать тонкие анатомические изменения, затрагивающие структуры мозга, поэтому он обнаруживает атрофию после того, как мозг уже подвергся достаточно существенным структурным изменениям. Все вышеупомянутые исследования свидетельствуют о том, что машинный (программный) анализ

● **Рисунок 2.** Цветовое картирование, отражающее изменение толщины коры различных отделов головного мозга при прогрессировании болезни Альцгеймера [46]

● **Figure 2.** Color mapping reflecting changes in the thickness of the cortex of various parts of the brain during the progression of Alzheimer's disease [46]



А – группа контроля, В – УКР, С – деменция.

МР-изображений имеет важное значение для оценки БА и может использоваться для дифференциальной диагностики либо для прогнозирования перехода УКР в деменцию при БА. Необходимо, однако, отметить, что очень мало исследований [61, 62] отличаются комплексным подходом – одновременной оценкой объема, толщины, формы регионов-мишеней ГМ, что, в свою очередь, может снижать точность дифференциальной диагностики и прогнозирования их течения и исходов.

В настоящее время очень большое внимание уделяется возможностям оценки клинического развития различных вариантов деменций. Очень важно идентифицировать конкретные диагностические морфометрические маркеры развития нарушений высших корковых функций, чтобы предсказать, каков риск прогрессирования пациентов с УКР в деменцию при различных патогенетических вариантах нарушений высших корковых функций. Возможно, выполнение серийных МРТ-сканирований с ежегодными или более длительными интервалами для изучения прогрессирования заболевания даст представление о прогнозировании рисков для пациента. Интересно, что при прогрессировании заболевания данные анализа морфометрических измерений, полученных с помощью ВМ, могут дать результаты, сопоставимые с клеточными или метаболическими маркерами, полученными при использовании других методов нейровизуализации, таких как ПЭТ с лигандами к амилоиду Аβ и фтордезоксиглюкозой. Тем не менее ряд других исследований [35, 43, 57]

показали, что до появления клинических симптомов предпочтительнее использовать МР-морфометрию, в большинстве случаев она может быть более точной и информативной, чем метаболические маркеры [63–65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе развития и практического применения технологий нейровизуализации исследования по диагностике и поиску МР-маркеров БА в основном включают объемные 3D T1-взвешенные последовательности. Однако существуют и другие стратегии МРТ, такие как МРТ с диффузионно-взвешенной визуализацией (DWI) и ДТВ [66], возможности которых в плоскости рассматриваемых нами вопросов еще предстоит изучить в крупных когортных исследованиях. Кроме того, обучение искусственного интеллекта и развитие медицинских нейросетей – это новая тенденция в анализе МР-изображений, которая становится методологией выбора во многих исследованиях, в т.ч. посвященных БА и другим деменциям [67]. Количественная МРТ может оказать большое влияние на своевременную диагностику и лечение таких заболеваний, особенно если подходы, описанные в этом обзоре, вскоре перейдут от экспериментальной стадии к клинической. 

Поступила / Received 18.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 13.06.2024

Принята в печать / Accepted 04.07.2024

Список литературы / References

- Martin-Macintosh EL, Broski SM, Johnson GB, Hunt CH, Cullen EL, Peller PJ. Multimodal Imaging of Neurodegenerative Processes: Part 1, The Basics and Common Dementias. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;207(4):871–882. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.12842>.
- Ranganathan LN, Guhan R, Arun Shivaraman MM, Sankar PL, Srinivasan AV, Suriyakumar G, Periakaruppan AL. Changing Landscapes in the Neuroimaging of Dementia. *Ann Indian Acad Neurol*. 2018;21(2):98–106. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_48_18.
- Прокопенко СВ, Баранкин БВ, Марына НМ, Можейко ЕЮ, Зубрицкая ЕМ, Чанчикова НГ и др. Диагностика болезни Альцгеймера с использованием ПЭТ/КТ: клиническое наблюдение. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(6):67–73. <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-6-67-73>.
- Prokopenko SV, Barankin BV, Marina NM, Mozheyko EYu, Zubritskaya EM, Chanchikova NG et al. Diagnostics of Alzheimer's disease using PET/CT: clinical survey. *Siberian Medical Review*. 2018;(6):67–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-6-67-73>.
- Bao W, Xie F, Zuo C, Guan Y, Huang YH. PET Neuroimaging of Alzheimer's Disease: Radiotracers and Their Utility in Clinical Research. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:624330. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.624330>.
- Raymont D, Biju M, Zheng R, Kuruvilla T. Neuroimaging in dementia: An update for the general clinician. *Prog Neurol Psychiatry*. 2016;20:16–20. <https://doi.org/10.1002/pnp.420>.
- Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisone GB et al. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016;87(5):539–547. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923>.
- Harper L, Barkhof F, Scheltens P, Schott JM, Fox NC. An algorithmic approach to structural imaging in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(6):692–698. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306285>.
- Harper L, Barkhof F, Fox NC, Schott JM. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(11):1225–1233. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310090>.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822–838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8).
- Sachdev PS, Zhuang L, Braid N, Wen W. Is Alzheimer's a disease of the white matter? *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(3):244–251. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835ed6e8>.
- Madden DJ, Bennett J, Burzynska A, Potter GG, Chen NK, Song AW. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(3):386–400. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.08.003>.
- Medina DA, Gaviria M. Diffusion tensor imaging investigations in Alzheimer's disease: the resurgence of white matter compromise in the cortical dysfunction of the aging brain. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(4):737–742. <https://doi.org/10.2147/ndt.s3381>.
- Evans MC, Barnes J, Nielsen C, Kim LG, Clegg SL, Blair M et al. Volume changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: cognitive associations. *Eur Radiol*. 2010;20(3):674–682. <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1581-5>.
- Whitwell JL, Shiung MM, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF et al. MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*. 2008;70(7):512–520. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000280575.77437.a2>.
- Busatto GF, Garrido GE, Almeida OP, Castro CC, Camargo CH, Cid CG et al. A voxel-based morphometry study of temporal lobe gray matter reductions in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):221–231. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00084-2](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00084-2).
- Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, Forchetti C, Wilson RS, Bennett DA et al. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2001;22(5):747–754. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(01\)00271-8](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(01)00271-8).
- Juottonen K, Laakso MP, Insausti R, Lehtovirta M, Pitkanen A, Partanen K, Soininen H. Volumes of the entorhinal and perirhinal cortices in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1998;19(1):15–22. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(98\)00007-4](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(98)00007-4).
- Killiany RJ, Moss MB, Albert MS, Sandor T, Tieman J, Jolesz F. Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1993;50(9):949–954. <https://doi.org/10.1001/archneur.1993.00540090052010>.
- Karas GB, Burton EJ, Rombouts SA, van Schijndel RA, O'Brien JT, Scheltens P et al. A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 2003;18(4):895–907. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00041-7](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00041-7).
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>.
- Braak E, Griffin K, Arai K, Bohl J, Bratzke H, Braak H. Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249(3):14–22. <https://doi.org/10.1007/pl00014168>.
- Karas GB, Scheltens P, Rombouts SA, Visser PJ, van Schijndel RA, Fox NC, Barkhof F. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2004;23(2):708–716. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.006>.

23. Bernardes da Silva FRS, Barbosa OJH, Rondinoni C, Dos Santos AC, Garrido Salmon CE, da Costa Lima NK et al. Neuro-degeneration profile of Alzheimer's patients: A brain morphometry study. *Neuroimage Clin.* 2017;15:15–24. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.04.001>.
24. Blair JC, Lasiecka ZM, Patrie J, Barrett MJ, Druzgal TJ. Cytoarchitectonic Mapping of MRI Detects Rapid Changes in Alzheimer's Disease. *Front Neurol.* 2020;11:241. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00241>.
25. Robert V, Cassim S, Chevalere V, Piskowski RA. Hippocampal area CA2: properties and contribution to hippocampal function. *Cell Tissue Res.* 2018;373(3):525–540. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2769-7>.
26. Manuella J, Nani A, Premi E, Borroni B, Costa T, Tatu K et al. The Pathoconnectivity Profile of Alzheimer's Disease: A Morphometric Coalteration Network Analysis. *Front Neurol.* 2018;8:739. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00739>.
27. Schuff N, Woerner N, Boreta L, Kornfield T, Shaw LM, Trojanowski JQ et al. MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain.* 2009;132(4):1067–1077. <https://doi.org/10.1093/brain/awp007>.
28. Morra JH, Tu Z, Apostolova LG, Green AE, Avedissian C, Madsen SK et al. Validation of a fully automated 3D hippocampal segmentation method using subjects with Alzheimer's disease mild cognitive impairment, and elderly controls. *Neuroimage.* 2008;43(1):59–68. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.07.003>.
29. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology.* 1997;49(3):786–794. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.3.786>.
30. Galton CJ, Gomez-Anson B, Antoun N, Scheltens P, Patterson K, Graves M et al. Temporal lobe rating scale: application to Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(2):165–173. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.2.165>.
31. Chupin M, Mukuna-Bantumbakulu AR, Hasboun D, Bardinet E, Baillet S, Kinkingnehun S et al. Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation of the hippocampus and the amygdala: Method and validation on controls and patients with Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2007;34(3):996–1019. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.10.035>.
32. Colliot O, Chételat G, Chupin M, Desgranges B, Magnin B, Benali H et al. Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology.* 2008;248(1):194–201. <https://doi.org/10.1148/radiol.2481070876>.
33. Wu J, Shahid SS, Lin Q, Hone-Blanchet A, Smith JL, Risk BB et al. Multimodal magnetic resonance imaging reveals distinct sensitivity of hippocampal subfields in asymptomatic stage of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:901140. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.901140>.
34. Juottonen K, Laakso MP, Partanen K, Soininen H. Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20(1):139–144. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9974069>.
35. Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, Hartikainen P, Hänninen T, Laakso MP et al. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging.* 2004;25(3):303–310. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(03\)00084-8](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00084-8).
36. Desikan RS, Cabral HJ, Hess CP, Dillon WP, Glastonbury CM, Weiner MW et al. Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain.* 2009;132(8):2048–2057. <https://doi.org/10.1093/brain/awm123>.
37. Marcus DS, Fotenos AF, Csernansky JG, Morris JC, Buckner RL. Open access series of imaging studies: longitudinal MRI data in nondemented and demented older adults. *J Cogn Neurosci.* 2010;22(12):2677–2684. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21407>.
38. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med.* 2008;49(3):390–398. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.045385>.
39. Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, Weigand SD, Kemp BJ, Shiung MM et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain.* 2008;131(3):665–680. <https://doi.org/10.1093/brain/awm336>.
40. Li Y, Rinne JO, Mosconi L, Pirraglia E, Rusinek H, DeSanti S et al. Regional analysis of FDG and PIB-PET images in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(12):2169–2181. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0833-y>.
41. Small GW, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, Bookheimer SY, Miller KJ et al. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2006;355(25):2652–2663. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054625>.
42. Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sander T, Jolesz F et al. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2000;47(4):430–439. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10762153>.
43. Davatzikos C, Fan Y, Wu X, Shen D, Resnick SM. Detection of prodromal Alzheimer's disease via pattern classification of magnetic resonance imaging. *Neurobiol Aging.* 2008;29(4):514–523. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.11.010>.
44. Kwak K, Niethammer M, Giovanello KS, Styner M, Dayan E. Differential Role for Hippocampal Subfields in Alzheimer's Disease Progression Revealed with Deep Learning. *Cereb Cortex.* 2022;32(3):467–478. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab223>.
45. Lerch JP, Pruessner J, Zijdenbos AP, Collins DL, Teipel SJ, Hampel H, Evans AC. Automated cortical thickness measurements from MRI can accurately separate Alzheimer's patients from normal elderly controls. *Neurobiol Aging.* 2008;29(1):23–30. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.013>.
46. Wu Z, Peng Y, Hong M, Zhang Y. Gray Matter Deterioration Pattern During Alzheimer's Disease Progression: A Regions-of-Interest Based Surface Morphometry Study. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:593898. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.593898>.
47. Gerardin E, Chételat G, Chupin M, Cuingnet R, Desgranges B, Kim HS et al. Multidimensional classification of hippocampal shape features discriminates Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from normal aging. *Neuroimage.* 2009;47(4):1476–1486. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.036>.
48. Costafreda SG, Dinov ID, Tu Z, Shi Y, Liu CY, Kloszewska I et al. Automated hippocampal shape analysis predicts the onset of dementia in mild cognitive impairment. *Neuroimage.* 2011;56(1):212–219. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.050>.
49. Plant C, Teipel SJ, Oswald A, Böhm C, Meindl T, Mourao-Miranda J et al. Automated detection of brain atrophy patterns based on MRI for the prediction of Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2010;50(1):162–174. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.046>.
50. Misra C, Fan Y, Davatzikos C. Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in MCI patients, and their use in prediction of short-term conversion to AD: results from ADNI. *Neuroimage.* 2009;44(4):1415–1422. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.031>.
51. Duchesne S, Bocti C, De Souza K, Frisoni GB, Chertkow H, Collins DL. Amnesic MCI future clinical status prediction using baseline MRI features. *Neurobiol Aging.* 2010;31(9):1606–1617. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.003>.
52. Csernansky JG, Wang L, Swank J, Miller JP, Gado M, McKeel D et al. Preclinical detection of Alzheimer's disease: hippocampal shape and volume predict dementia onset in the elderly. *Neuroimage.* 2005;25(3):783–792. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.036>.
53. Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, Hayashi KM, Toga AW, Cummings JL, Thompson PM. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol.* 2006;63(5):693–699. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.5.693>.
54. Morra JH, Tu Z, Apostolova LG, Green AE, Avedissian C, Madsen SK et al. Automated mapping of hippocampal atrophy in 1-year repeat MRI data from 490 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and elderly controls. *Neuroimage.* 2009;45(1):3–15. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.043>.
55. Dickerson BC, Gharabov I, Sullivan MP, Forchetti C, Wilson RS, Bennett DA et al. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2001;22(5):747–754. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00271-8](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00271-8).
56. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology.* 1999;52(7):1397–1403. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.7.1397>.
57. Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, Moss MB, Kikinis R, Jolesz F et al. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology.* 2002;58(8):1188–1196. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.8.1188>.
58. de Toledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, Wilson RS, Bennett DA, Leurgans S et al. MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol Aging.* 2004;25(9):1197–1203. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2003.12.007>.
59. Tapiola T, Pennanen C, Tapiola M, Tervo S, Kivipelto M, Hänninen T et al. MRI of hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment: a follow-up study. *Neurobiol Aging.* 2008;29(1):31–38. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.007>.
60. Gómez-Isla T, Hollister R, West H, Mui S, Growdon JH, Petersen RC et al. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1997;41(1):17–24. <https://doi.org/10.1002/ana.410410106>.
61. Cuingnet R, Gerardin E, Tessieras J, Auzias G, Lehericy S, Habert MO et al. Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: a comparison of ten methods using the ADNI database. *Neuroimage.* 2011;56(2):766–781. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.013>.
62. Wolz R, Julkunen V, Koikkalainen J, Niskanen E, Zhang DP, Rueckert D et al. Multi-method analysis of MRI images in early diagnostics of Alzheimer's disease. *PLoS ONE.* 2011;6(10):e25446. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025446>.
63. Desikan RS, Cabral HJ, Settecase F, Hess CP, Dillon WP, Glastonbury CM et al. Automated MRI measures predict progression to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2010;31(8):1364–1374. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.023>.
64. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW et al. MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: predicting future clinical change. *Neurology.* 2009;73(4):294–301. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181af79fb>.
65. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(2):67–77. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.215>.
66. Bracoud L, Bouguen E, Bonneville F, Schaefer J, Kiyasova V, Roche F et al. DWI and DTI results on normal controls MCI and Alzheimer's disease subjects from the rosas study. *J Alzheimers Assoc.* 2015;11(7):801–802. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.06.129>.
67. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015;521(7553):436–444. <https://doi.org/10.1038/nature14539>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Воробьев, С.Н. Янишевский

Концепция и дизайн исследования – И.К. Терновых, С.В. Воробьев, С.Н. Янишевский

Написание текста – И.К. Терновых, С.В. Воробьев, А.М. Танташева, К.М. Шубина

Сбор и обработка материала – И.К. Терновых, К.М. Шубина, М.С. Антушева, М.Г. Сатиева

Обзор литературы – И.К. Терновых, К.М. Шубина, М.С. Антушева, М.Г. Сатиева

Анализ материала – И.К. Терновых, С.В. Воробьев, С.Н. Янишевский

Статистическая обработка – К.М. Шубина, М.С. Антушева, М.Г. Сатиева

Редактирование – С.В. Воробьев, С.Н. Янишевский

Утверждение окончательного варианта статьи – И.К. Терновых, С.В. Воробьев, С.Н. Янишевский

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey V. Vorobyev, Stanislav N. Yanishevskiy

Study concept and design – Ivan K. Ternovyykh, Sergey V. Vorobyev, Stanislav N. Yanishevskiy

Text development – Ivan K. Ternovyykh, Sergey V. Vorobyev, Anna M. Tantasheva, Kristina M. Shubina

Collection and processing of material – Ivan K. Ternovyykh, Kristina M. Shubina, Maria S. Antusheva, Marina G. Satieva

Literature review – Ivan K. Ternovyykh, Kristina M. Shubina, Maria S. Antusheva, Marina G. Satieva

Material analysis – Ivan K. Ternovyykh, Sergey V. Vorobyev, Stanislav N. Yanishevskiy

Statistical processing – Kristina M. Shubina, Maria S. Antusheva, Marina G. Satieva

Editing – Sergey V. Vorobyev, Stanislav N. Yanishevskiy

Approval of the final version of the article – Ivan K. Ternovyykh, Sergey V. Vorobyev, Stanislav N. Yanishevskiy

Информация об авторах:

Терновых Иван Константинович, аспирант кафедры неврологии с клиникой, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейрореабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0074-4021>; rik.2006@mail.ru

Воробьев Сергей Владимирович, д.м.н., главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейрореабилитации, профессор кафедры неврологии с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4830-907X>; sergiognezdo@yandex.ru

Янишевский Станислав Николаевич, д.м.н., заведующий научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейрореабилитации, профессор кафедры неврологии с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>; stasya71@yandex.ru

Танташева Анна Мухамеджановна, врач-невролог консультативно-диагностического центра Университетской клиники, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4149-0029>; tantasheva_a@mail.ru

Шубина Кристина Максимовна, аспирант кафедры неврологии с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7336-3860>; krisschubina@yandex.ru

Антушева Мария Сергеевна, студент Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4456-0398>; mariantusheva@gmail.com

Сатиева Марина Гаруновна, врач-невролог, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0009-0004-1702-7397>; dr.satieva_m@mail.ru

Information about the authors:

Ivan K. Ternovyykh, Postgraduate Student of the Department of Neurology with a clinic, Junior Researcher at the Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0074-4021>; rik.2006@mail.ru

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

Stanislav N. Yanishevskiy, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Professor of the Department of Neurology with clinic, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>; stasya71@yandex.ru

Anna M. Tantasheva, Neurologist of the Consultative and Diagnostic Center of the University Clinic, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4149-0029>; tantasheva_a@mail.ru

Kristina M. Shubina, Postgraduate Student of the Department of Neurology with clinic, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7336-3860>; krisschubina@yandex.ru

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

Marina G. Satieva, Neurologist, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-1702-7397>; dr.satieva_m@mail.ru

Амбулаторное ведение пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями

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

Возрастные когнитивные нарушения являются одной из основных проблем общественного здравоохранения нашего времени. Сосудистые когнитивные нарушения включают весь спектр когнитивных нарушений, начиная от клинически легких, которые проявляются только при когнитивном тестировании, и заканчивая умеренными и выраженными, достигающими до степени деменции. Сосудистые когнитивные нарушения определяют весь спектр неврологических расстройств, вызванных сосудистыми заболеваниями головного мозга. Неврология когнитивных нарушений в более позднем возрасте часто представляет собой смесь сосудистой патологии, болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний, которые накладываются друг на друга и увеличивают риск развития когнитивных нарушений. Когнитивные нарушения проявляются в прогрессирующей потере способностей к обучению, ухудшению памяти и внимания, что приводит к росту зависимости и социальной изоляции. Цереброваскулярные факторы риска распространены среди пожилых людей и являются основными факторами, способствующими развитию сосудистых когнитивных нарушений. К наиболее распространенным сосудистым факторам риска относят артериальную гипертензию, высокий уровень холестерина, сахарный диабет и курение, которые широко встречаются в популяции. Основными причинами сосудистых когнитивных нарушений считаются острые нарушения мозгового кровообращения, немые (бессимптомные) инфаркты и микрокровоизлияния в сочетании с изменением структуры и плотности белого вещества или без них. Церебральная болезнь мелких сосудов является одной из наиболее актуальных из-за ее влияния с точки зрения социально-экономического бремени. Определение вклада сосудистых заболеваний в развитие сосудистых когнитивных нарушений значительно облегчается с использованием нейровизуализации, в частности магнитно-резонансной томографии. В настоящее время не существует специфических методов лечения сосудистых когнитивных нарушений, но рекомендуются стандартные меры профилактики инсульта. Мультикомодальные вмешательства, включающие модификацию сосудистых факторов риска и образа жизни, в настоящее время являются наиболее перспективной стратегией лечения и профилактики. Холинергические предшественники были одними из первых соединений, использованных для лечения когнитивных нарушений.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, цереброваскулярные заболевания, сосудистые факторы риска, церебральная болезнь мелких сосудов, холина альфосцерат

Для цитирования: Пизова НВ, Пизов АВ. Амбулаторное ведение пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. *Медицинский совет*. 2024;18(12):31–38. <https://doi.org/10.21518/ms2024-311>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Outpatient management of patients with vascular cognitive impairment

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

Age-related cognitive impairment is one of the top public health challenges nowadays. Vascular cognitive impairment (VCI) includes a broad spectrum of cognitive disorders, from clinically mild cognitive impairment, which is revealed only due to cognitive testing, to moderate and severe ones reaching the level of dementia. Vascular cognitive impairment covers the full spectrum of neurological disorders caused by cerebrovascular diseases. The neuropathology of cognitive impairment in later life is often a mixture of vascular pathology, Alzheimer disease, and other neurodegenerative diseases, which overlap and heighten the risk of cognitive impairment. Cognitive impairment is defined by the presence of a progressive reduction in cognitive abilities, worsening both of memory and attention, which leads to increased dependence and social isolation. Cerebrovascular risk factors are common among older adults and are major contributors to the development of vascular cognitive impairment. The most common vascular risk factors include hypertension, high cholesterol levels, diabetes

and smoking, which have high prevalence rates in the population. The main causes of vascular cognitive impairment are considered to be acute cerebrovascular accidents, silent (asymptomatic) infarctions and cerebral microbleeds combined with or without white matter (WM) structural integrity and density changes. Cerebral small vessel disease is one of the most topical due to its effect in terms of socioeconomic burden. The use of neuroimaging, in particular magnetic resonance imaging, greatly improves the ability to identify the contribution of vascular diseases to the development of vascular cognitive impairment. Currently, no specific treatments for vascular cognitive impairment exist, but standard stroke prevention measures are recommended. Multimodal interventions including vascular risk factors and lifestyle modifications is currently the most promising treatment and prevention strategy. Cholinergic precursors were among the first compounds used to treat cognitive impairment.

Keywords: cognitive impairment, cerebrovascular diseases, vascular risk factors, cerebral small vessel disease, choline alfoscerate

For citation: Pizova NV, Pizov AV. Outpatient management of patients with vascular cognitive impairment. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(12):31–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-311>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно докладу Организации Объединенных Наций 2020 г., в мире насчитывается 727 млн пожилых людей (65 лет и старше), и ожидается, что к 2050 г. это число увеличится более чем в 2 раза [1]. В результате такого быстрого демографического старения болезни и инвалидность будут более распространены. Среди ожидаемых возраст-зависимых расстройств важное место займут когнитивные нарушения (КН) [2]. Большой интерес представляет изучение начальных проявлений когнитивной дисфункции у взрослых с учетом риска ухудшения и перехода в деменцию [3, 4]. КН приводят к прогрессирующей потере способностей к обучению и запоминанию, что влечет рост зависимости и социальной изоляции [5]. Было подсчитано, что у 10% людей легкие КН ежегодно прогрессируют до степени деменции [6]. Существует множество причин КН, возникающих у взрослых, включая болезнь Альцгеймера (БА), сосудистую деменцию, инсульты, черепно-мозговые травмы, деменцию при болезни Паркинсона и другие нейродегенеративные расстройства [7].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И СТАРЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ

Весь мир переживает быстрое старение населения. Возрастные КН являются одной из основных проблем общественного здравоохранения нашего времени. В 2018 г. число людей, страдающих этим расстройством, оценивалось в 50 млн чел. по всему миру, и, как ожидается, оно утроится к 2050 г., а стоимость лечения приблизится к 4 трлн долларов США¹. К 2050 г. число пожилых людей, вероятно, достигнет 2,1 млрд, причем наиболее быстрый рост будет наблюдаться в развивающихся странах² [8].

Некоторые когнитивные способности, особенно те, которые основаны на знаниях и предыдущем опыте, такие

как вербальные знания или мудрость, как правило, остаются стабильными или продолжают совершенствоваться на протяжении всей взрослой жизни [9, 10]. Другие, в частности связанные с ускоренной обработкой информации или контролем внимания, такие как рабочая память и исполнительные функции, демонстрируют постепенное снижение с третьего десятилетия жизни [11, 12].

Широко признано, что память и другие когнитивные способности ухудшаются при патологических состояниях. Сосудистые факторы риска преобладают среди пожилого населения. Например, в Framingham Heart Study пожизненный риск развития артериальной гипертензии (АГ) составляет более 90% [13]. Аналогичным образом другие неврологические заболевания увеличиваются с ростом продолжительности жизни. Каждый третий человек старше 65 лет в течение жизни переживает инсульт, деменцию или оба эти состояния [14].

На долю сосудистых КН (СКН) приходится не менее 20–40% всех диагностированных случаев деменции. Все больше данных указывает на то, что цереброваскулярная патология является наиболее важным фактором, способствующим развитию деменции, с аддитивным или синергетическим взаимодействием с нейродегенеративной патологией. Сосудистые факторы риска, измеренные в среднем возрасте, предсказывают КН и деменцию в более позднем возрасте [15]. АГ, высокий уровень холестерина, сахарный диабет и курение в среднем возрасте связаны с повышением риска развития деменции на 20–40%, и кроме того, дозозависимым образом риск развития деменции увеличивается с 1,3 при наличии 1 фактора риска до 2,4 – при 4 [15].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Различная цереброваскулярная патология может вызывать СКН: церебральная болезнь мелких сосудов (ЦБМС), атеросклероз крупных артерий, кровоизлияния в мозг, кардиальную эмболию и другие менее распространенные состояния [16, 17]. Возрастные, генетические, экологические факторы и образ жизни приводят к развитию

¹ World Alzheimer Report 2018. Available at: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2018/>.

² UN Decade of Healthy Ageing: Plan of Action 2021–2030. Available at: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/decade-proposal-final-apr2020-en.pdf>.

сосудистых факторов риска, субклинических заболеваний артерий и головного мозга и в конечном счете вызывают нарушение мозгового кровотока [18].

Механизмы развития СКН в настоящее время недостаточно изучены. Наиболее распространенным механизмом, лежащим в основе СКН, является хроническая возрастная дисрегуляция мозгового кровообращения, но гипоксия, повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление и воспалительное старение (в процессе биологического старения системное воспаление прогрессирует в отсутствие патогенных факторов) были недавно рассмотрены [19, 20]. Кроме того, сосудистая патология головного мозга обычно выявляется в аутопсийных материалах пациентов с БА [21].

Регулирование мозгового кровообращения является сложным процессом: должна быть обеспечена адекватная доставка кислорода и питательных веществ и быстрая адаптация к колебаниям мозгового кровотока. Мозг составляет всего около 2% от общей массы тела, он потребляет около 20% кислорода и около 25% глюкозы в организме человека [22]. В то время как мозг имеет высокую метаболическую потребность в кислороде и глюкозе по сравнению с другими органами, он содержит лишь незначительные запасы энергии и таким образом сильно зависит от постоянства мозгового кровообращения для снабжения энергетическими субстратами. Регуляция мозгового кровообращения должна поддерживать постоянный обмен веществ и нормальный кровоток, объем и внутричерепное давление, а также предотвращать повреждение [23]. Данные, полученные на животных моделях, показали, что хроническое снижение мозгового кровотока может вызывать атрофию головного мозга, повреждение белого вещества, лакунарные инфаркты, кровоизлияния, ухудшение памяти и, возможно, БА [24, 25].

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Острое нарушение мозгового кровообращения является одной из основных причин сосудистого поражения головного мозга. В то же время еще до развития инсульта при нейровизуализации могут выявляться так называемые немые (бессимптомные) инфаркты и микрокровоизлияния в сочетании с изменением структуры и плотности белого вещества или без них [26, 27]. КН будут одними из основных клинических проявлений указанных сосудистых поражений головного мозга [28–30].

Множественные большие и малые инфаркты были предложены в качестве причин СКН в начале 1970-х гг. [31] и связаны с высоким риском развития деменции или ухудшения когнитивных функций [32, 33]. Одиночные инфаркты могут вызывать снижение когнитивных функций, если они расположены в стратегических областях (стратегические инфаркты), таких как таламус, угловая извилина и базальные ганглии [34, 35]. Внутри мозговые и микрокровоизлияния в мозг также связаны с КН и деменцией [36, 37]. КН считаются одними из самых

распространенных последствий инсульта, и в зависимости от диагностического метода частота их встречаемости варьирует от 21,8 до 96% [38]. Клиническая картина постинсультных КН зависит от локализации, первичности или повторности инсульта, степени выраженности изменений белого вещества и атрофии медиальных отделов височной доли по данным нейровизуализации [39, 40]. Наиболее частыми причинами СКН являются субклинические поражения белого вещества головного мозга и микроинфаркты [41–43]. Подсчитано, что на каждый симптоматический инсульт приходится около 10 бессимптомных инфарктов головного мозга [44]. Распространенность последних колеблется от 8 до 31% и увеличивается с возрастом [45]. Независимо от других факторов риска, у пациентов с бессимптомными инфарктами головного мозга отмечается трехкратное увеличение риска развития симптоматического инсульта в будущем [46]. Распространенность поражения белого вещества достигает от 50% у лиц в возрасте 45 лет и до 95% – в возрасте 80 лет [47, 48].

В последнее время в нескольких обзорных статьях описана СКН в контексте заболеваний мелких сосудов головного мозга [49]. ЦБМС является одной из наиболее актуальных из-за ее влияния с точки зрения социально-экономического бремени [27, 50, 51]. ЦБМС – общий термин, используемый для заболеваний головного мозга, которые связаны с изменениями структуры и функции мелких сосудов головного мозга (мелкие артерии, артериолы, капилляры и вены), со множественными нейровизуализационными и неврологическими проявлениями, включая снижение когнитивных способностей [52]. Нейровизуализационными признаками являются гиперинтенсивность белого вещества, расширенные периваскулярные пространства, лакуны, подкорковые инфаркты, микрокровоизлияния и атрофия головного мозга [53, 54]. ЦБМС включает различные спорадические и наследственные заболевания, возникающие в результате сложного сочетания генетических и сосудистых факторов риска. На долю ЦБМС приходится примерно 25% ишемических инсультов и 45% сосудистой деменции [46, 55]. Распространенность ЦБМС увеличивается с возрастом. Клинически это проявляется в первую очередь нарушением внимания и снижением так называемой управляющей функции [56].

ЦБМС можно классифицировать по различным патологическим, нейровизуализационным и клиническим критериям. Чаще всего выделяют два типа: амилоидная и неамилоидная (гипертензивная) ангиопатия [57]. Артериолосклероз традиционно связывают с АГ и сахарным диабетом 2-го типа [58]. При церебральной неамилоидной ангиопатии артериолосклероз характеризуется аномальным утолщением стенок артериол, расположенных преимущественно в подкорковых ядрах и глубинном белом веществе, наблюдаемый, по данным аутопсийных исследований, более чем у 80% лиц старше 80 лет [58]. Оклюзия мелких артерий приводит к лакунарным инфарктам, микрокровоизлияниям, хронической ишемии перивентрикулярного и глубокого белого вещества, визуализируемой как его гиперинтенсивность на магнитно-резонансной томографии (МРТ). Церебральная амилоидная ангиопатия

характеризуется патологическим отложением β -амилоида в стенках кортикальных и лептоменингеальных артерий и капилляров. Она ассоциируется с долевыми кровоизлияниями (большими и мелкими), корковыми микроинфарктами и гиперинтенсивностью белого вещества, более того, известно, что она часто сочетается с БА [59].

Другими причинами СКН могут быть церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), вызванная мутациями гена *NOTCH3*, и, реже, церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CARASIL), вызванная мутациями гена *HTRA1* [60–62]. КН являются вторым наиболее распространенным клиническим проявлением при CADASIL, часто приводящим к инвалидности [63]. Незначительные КН, включая ухудшение исполнительных функций и рабочей памяти / внимания, возникают у пациентов задолго до появления подкорковых ишемических событий или деменции [60]. Нарушение памяти при CARASIL протекает более выражено, чем при CADASIL [64].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Диагноз СКН определяется в соответствии с рекомендациями Международного общества сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств (The International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders – VasCog) 2014 г., когда в нейропсихологическом статусе преобладают нарушения внимания и управляющей функции при наличии как минимум одного из поддерживающих критериев: эмоциональных расстройств (депрессия, апатия или эмоциональная лабильность), нарушения равновесия или походки или тазовых расстройств [56]. Достаточным доказательством СКН, согласно рекомендациям VasCog, считается наличие у пациентов одного из следующих клинических признаков [38]:

■ дебют КН вскоре после острого нарушения мозгового кровообращения, что доказывается документированным инсультом в анамнезе или соответствующей клинической симптоматикой (гемипарез, гемигипестезия, гемианопсия, центральный паралич VII или XII пары черепно-мозговых нервов, псевдобульбарный синдром);

■ при отсутствии инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе – снижение темпа обработки информации, нарушение внимания и (или) управляющей функции в сочетании с одним или более дополнительными симптомами, а именно:

- раннее развитие нарушения походки (походка коротким шагом, магнитная, апракто-атактическая или паркинсоническая) либо наличие неустойчивости и частых падений;
- раннее развитие тазовых нарушений, не связанных с урологическим заболеванием;
- изменение личности или настроения: абulia, депрессия, эмоциональная лабильность.

Данные о сосудистой патологии головного мозга обычно основываются на компьютерной томографии или МРТ, причем последняя является более чувствительной,

особенно при соблюдении стандартизированных протоколов. В настоящее время широко используются МРТ-признаки церебральной микроангиопатии, предложенные в виде стандарта консенсусом международных экспертов STRIVE 2 (Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging) [27]: свежие лакунарные инфаркты, лакуны предположительно сосудистого происхождения, гиперинтенсивность белого вещества предположительно сосудистого происхождения, микрокровоизлияния, корковые микроинфаркты, поверхностный корковый сидероз, расширение периваскулярных пространств и вторичная церебральная атрофия.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Фармакологическое лечение играет важную роль в снижении бремени КН. Одной из стратегий является воздействие на модифицируемые сосудистые факторы риска. По данным многих крупных исследований показано, что антигипертензивная терапия снижает риск развития СКН и сосудистой деменции [65–67]. Проведение адекватной антигипертензивной терапии ассоциировалось со значительным снижением риска развития деменции и КН у пациентов с повторным инсультом [68].

Симптоматическое лечение СКН требует многостороннего подхода, который включает фармакологическую терапию для непосредственного воздействия на когнитивные и поведенческие симптомы, а также нефармакологические методы, направленные на оптимизацию качества жизни как пациентов, так и лиц, осуществляющих уход [18]. В настоящее время не существует одобренного медикаментозного лечения легкой когнитивной дисфункции, определяемой текущими критериями, которые включают признаки объективных КН (как правило, памяти), сохранение общих когнитивных и функциональных способностей и отсутствие диагноза деменции [69]. Многие препараты, одобренные для лечения БА, были оценены как потенциальные средства для лечения когнитивной дисфункции без деменции. В нескольких клинических исследованиях изучалось влияние ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов на когнитивные, глобальные и физические функции со скромными результатами их эффективности при СКН [70].

Холинергические предшественники были одними из первых соединений, использованных для лечения БА [71]. Ацетилхолин является нейромедиатором, способствующим коммуникации между нервными клетками. Он также играет ключевую роль в способности мозга хранить и вспоминать информацию [72]. Об эффективности повышения уровня ацетилхолина при КН у взрослых сообщается в различных исследованиях [1, 71]. Холина альфосцерат (альфа-глицерилфосфорилхолин) представляет собой холинсодержащий фосфолипид, используемый для лечения КН при БА, инсульте и других типах деменции у взрослых [73]. Он позволяет увеличить скорость передачи в холинергических и связанных с ними дофаминергических синапсах, активизирует гиппокамп и улучшает память. Его использование у пациентов, в том числе

после перенесенного инсульта, улучшает в холинергических нейронах функции рецепторов и мембран, активизирует церебральный кровоток, стимулирует метаболизм в центральной нервной системе, возбуждает ретикулярную формацию. Такое действие приводит к повышению настроения, улучшению умственной деятельности и концентрации внимания [74]. Доклинические исследования показали, что холина альфосцерат повышает высвобождение и уровень ацетилхолина, а также облегчает обучение и память. В исследованиях, проведенных на крысах, было выявлено, что холина альфосцерат способствует увеличению высвобождения ацетилхолина в гиппокампе крыс и таким образом способствует улучшению памяти и обучения животных [75, 76]. В клинических исследованиях было обнаружено, что холина альфосцерат улучшает когнитивные, поведенческие и функциональные результаты у пациентов с БА, инсультом и транзиторными ишемическими атаками [73, 77, 78]. Показано, что холина альфосцерат повышает уровень ацетилхолина в стареющем мозге [73].

Среди клинически испытанных холинергических предшественников холина альфосцерат является соединением, которое показало наибольшую эффективность, а также хорошую переносимость у пациентов с легкой и средней фазой БА и сопутствующим сосудистым поражением головного мозга [71]. В российской популяции в 2006 г. было проведено открытое клиническое исследование эффективности применения холина альфосцерата в качестве нейропротектора в терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга различной степени выраженности [79]. Проведенное исследование 30 чел. в возрасте от 54 до 74 лет показало положительное влияние препарата на когнитивную сферу за счет улучшения процессов запоминания и мышления, связанных с вниманием, а его эффективность была оценена как слабая у 24% пациентов, умеренная – у 46%, значительная – у 30%. Схожие результаты получены и в других исследованиях по эффективности холина альфосцерата при лечении пациентов с сосудистой патологией головного мозга [80–82].

На российском рынке зарегистрирована новая форма холина альфосцерат – Церпехол в виде большого флакона (240 мл) с раствором для приема внутрь. Среди показаний к назначению препарата – последствия цереброваскулярной недостаточности или первичные и вторичные КН у пожилых, характеризующиеся нарушением памяти, снижением мотивации, инициативности, концентрации внимания. Препарат принимают внутрь до еды, запивая водой, по 7 мл (600 мг) 2 раза в сутки. Большая фасовка повышает приверженность к лечению. Продолжительность терапии врач определяет индивидуально в зависимости от клинической картины и особенностей течения заболевания³. Холина альфосцерат не имеет особых противопоказаний, кроме повышенной чувствительности к продукту. Как предшественник биологических компонентов, холина альфосцерат даже при длительном приеме, как правило, не создает проблем с переносимостью. Исследования КН, БА, деменции [83], болезни Паркинсона [84] или ЦБМС [85] показали, что частота побочных эффектов в группе, получавшей холина альфосцерат, была низкой и аналогичной той, которая наблюдалась в группе плацебо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патофизиология СКН и деменции неоднородна. Тщательная клиническая оценка и нейровизуализация являются основой для постановки диагноза. Поскольку СКН являются ведущей недегенеративной причиной деменции, выявление факторов риска и оптимизация их лечения имеют первостепенное значение. К сожалению, лечение для улучшения когнитивных функций после начала СКН и деменции является сложной задачей, но продолжают дальнейшие исследования для определения как фармакологических, так и нефармакологических методов лечения. 

Поступила / Received 18.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 20.07.2024

Принята в печать / Accepted 22.07.2024

³ Государственный реестр лекарственных средств. Церпехол. Номер ЛП-006277, дата регистрации 19.06.2020. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/GrLs_View_v2.aspx?routingGuid=bc368901-a0b8-4285-862c-b8a985984a8e.

Список литературы / References

1. Sagaro GG, Traini E, Amenta F. Activity of Choline Alfoscerate on Adult-Onset Cognitive Dysfunctions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2023;92(1):59–70. <https://doi.org/10.3233/jad-221189>.
2. Crimmins EM, Kim JK, Langa KM, Weir DR. Assessment of cognition using surveys and neuropsychological assessment: the Health and Retirement Study and the Aging, Demographics, and Memory Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2011;66(1 Suppl.):i162–171. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbr048>.
3. Jia L, Du Y, Chu L, Zhang Z, Li F, Lyu D et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *Lancet Public Health.* 2020;5(12):e661–e671. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30185-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30185-7).
4. Nelson ME, Jester DJ, Petkus AJ, Andel R. Cognitive Reserve, Alzheimer's Neuropathology, and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* 2021;31(2):233–250. <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09478-4>.
5. Chertkow H. Diagnosis and treatment of dementia: introduction. Introducing a series based on the Third Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. *CMAJ.* 2008;178(3):316–321. <https://doi.org/10.1503/cmaj.070795>.
6. Busse A, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Progression of mild cognitive impairment to dementia: a challenge to current thinking. *Br J Psychiatry.* 2006;189(5):399–404. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.014779>.
7. Roh JH, Lee JH. Recent updates on subcortical ischemic vascular dementia. *J Stroke.* 2014;16(1):18–26. <https://doi.org/10.5853/jos.2014.16.1.18>.
8. Parra MA, Butler S, McGeown WJ, Brown Nicholls LA, Robertson DJ. Globalising strategies to meet global challenges: the case of ageing and dementia. *J Glob Health.* 2019;9(2):020310. <https://doi.org/10.7189/jogh.09.020310>.
9. Ardelt M. Are Older Adults Wiser Than College Students? A Comparison of Two Age Cohorts. *J Adult Dev.* 2010;17:193–207. <https://doi.org/10.1007/s10804-009-9088-5>.
10. Park DC, Lautenschlager G, Hedden T, Davidson NS, Smith AD, Smith PK. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging.* 2002;17(2):299–320. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.2.299>.
11. Johnson W, Logie RH, Brockmole JR. Working memory tasks differ in factor structure across age cohorts: Implications for differentiation. *Intelligence.* 2010;38(5):513–528. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2010.06.005>.
12. Salthouse TA. Trajectories of normal cognitive aging. *Psychol Aging.* 2019;34(1):17–24. <https://doi.org/10.1037/pag0000288>.
13. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, Lopez OL, Jagust W, Breitner JC et al. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(2):195–204. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52058.x>.

14. Wolf PA. Contributions of the Framingham Heart Study to stroke and dementia epidemiologic research at 60 years. *Arch Neurol*. 2012;69(5):567–571. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.977>.
15. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005;64(2):277–281. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2>.
16. Dichgans M, Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res*. 2017;120(3):573–591. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308426>.
17. Caruso P, Signori R, Moretti R. Small vessel disease to subcortical dementia: a dynamic model, which interfaces aging, cholinergic dysregulation and the neurovascular unit. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:259–281. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S190470>.
18. Rundek T, Tolea M, Arikio T, Fagerli EA, Camargo CJ. Vascular Cognitive Impairment (VCI). *Neurotherapeutics*. 2022;19(1):68–88. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01170-y>.
19. Zlokovic BV, Gottesman RF, Bernstein KE, Seshadri S, McKee A, Snyder H et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): A report from the 2018 National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop. *Alzheimers Dement*. 2020;16(12):1714–1733. <https://doi.org/10.1002/alz.12157>.
20. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844–866. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008>.
21. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 2007;69(24):2197–2204. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24>.
22. Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab*. 2011;14(6):724–738. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.08.016>.
23. Toth P, Tarantini S, Csiszar A, Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;312(1):H1–H20. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00581.2016>.
24. Duncombe J, Kitamura A, Hase Y, Ihara M, Kalaria RN, Horsburgh K. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(19):2451–2468. <https://doi.org/10.1042/CS20160727>.
25. Park JH, Hong JH, Lee SW, Ji HD, Jung JA, Yoon KW et al. The effect of chronic cerebral hypoperfusion on the pathology of Alzheimer's disease: A positron emission tomography study in rats. *Sci Rep*. 2019;9(1):14102. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50681-4>.
26. Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, Chen C, Cordonnier C, de Leeuw FE et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease: advances since 2013. *Lancet Neurol*. 2023;22(7):602–618. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00131-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00131-X).
27. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822–838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8).
28. LADIS Study Group. 2001–2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(6):577–588. <https://doi.org/10.1159/000334498>.
29. Lei C, Deng Q, Li H, Zhong L. Association Between Silent Brain Infarcts and Cognitive Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(9):2376–2387. <https://doi.org/10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2019.03.036>.
30. Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, Jonsson PV, Jonsdottir MK, Sveinbjörnsdottir S et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study. *Neurology*. 2010;75(24):2221–2228. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182020349>.
31. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*. 1974;304(7874):207–210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91496-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91496-2).
32. Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(1):147–164. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000684>.
33. Sonnen JA, Larson EB, Crane PK, Haneuse S, Li G, Schellenberg GD et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol*. 2007;62(4):406–413. <https://doi.org/10.1002/ana.21208>.
34. Tatemichi TK, Desmond DW, Prohovnik I. Strategic infarcts in vascular dementia. A clinical and brain imaging experience. *Arzneimittelforschung*. 1995;45(3A):371–385. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7763329/>.
35. Biesbroek JM, Kuijff HJ, van der Graaf Y, Vincken KL, Postma A, Mali WP et al. Association between subcortical vascular lesion location and cognition: a voxel-based and tract-based lesion-symptom mapping study. The SMART-MR study. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e60541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060541>.
36. Benedictus MR, Hochart A, Rossi C, Boulouis G, Hénon H, van der Flier WM, Cordonnier C. Prognostic Factors for Cognitive Decline After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2015;46(10):2773–2778. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010200>.
37. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain*. 2007;130(8):1988–2003. <https://doi.org/10.1093/brain/awl387>.
38. Захаров ВВ. Диагностика и лечение сосудистых когнитивных нарушений. *Клиницист*. 2023;17(3):12–21. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K694>.
39. Zakharov VV. Diagnosis and treatment of vascular cognitive disorders. *The Clinician*. 2023;17(3):12–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K694>.
40. Molad J, Kliper E, Korczyn AD, Ben Assayag E, Ben Bashat D, Shenhar-Tsarfaty S et al. Only White Matter Hyperintensities Predicts Post-Stroke Cognitive Performances Among Cerebral Small Vessel Disease Markers: Results from the TABASCO Study. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(4):1293–1299. <https://doi.org/10.3233/JAD-160939>.
41. Rasquin SM, Verhey FR, van Oostenbrugge RJ, Lousberg R, Lodder J. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11):1562–1567. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.024190>.
42. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3666>.
43. Au R, Massaro JM, Wolf PA, Young ME, Beiser A, Seshadri S et al. Association of white matter hyperintensity volume with decreased cognitive functioning: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol*. 2006;63(2):246–250. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.2.246>.
44. Wright CB, Festa JR, Paik MC, Schmiedigen A, Brown TR, Yoshita M et al. White matter hyperintensities and subclinical infarction: associations with psychomotor speed and cognitive flexibility. *Stroke*. 2008;39(3):800–805. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.484147>.
45. Leary MC, Saver JL. Annual incidence of first silent stroke in the United States: a preliminary estimate. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(3):280–285. <https://doi.org/10.1159/000071128>.
46. Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, Doubal FN, Fornage M, Gorelick PB et al. Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):e44–e71. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000116>.
47. Chojdak-Lukasiewicz J, Dziadkowiak E, Zimny A, Paradowski B. Cerebral small vessel disease: A review. *Adv Clin Exp Med*. 2021;30(3):349–356. <https://doi.org/10.17219/acem/131216>.
48. Wen W, Sachdev PS, Li JJ, Chen X, Anstey KJ. White matter hyperintensities in the forties: their prevalence and topography in an epidemiological sample aged 44–48. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(4):1155–1167. <https://doi.org/10.1002/hbm.20586>.
49. De Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(1):9–14. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.1.9>.
50. Zanon Zotin MC, Sveikata L, Viswanathan A, Yilmaz P. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management. *Curr Opin Neurol*. 2021;34(2):246–257. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000913>.
51. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003;2(2):89–98. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00305-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00305-3).
52. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):689–701. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6).
53. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):684–696. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30079-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30079-1).
54. Staals J, Makin SD, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*. 2014;83(14):1228–1234. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000837>.
55. Xu X, Hilal S, Collinson SL, Chong EJ, Ikram MK, Venketasubramanian N, Chen CL. Association of Magnetic Resonance Imaging Markers of Cerebrovascular Disease Burden and Cognition. *Stroke*. 2015;46(10):2808–2814. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010700>.
56. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundorfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001;32(12):2735–2740. <https://doi.org/10.1161/hs1201.100209>.

56. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206–218. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000034>.
57. Litak J, Mazurek M, Kulesza B, Szmygin P, Litak J, Kamieniak P, Grochowski C. Cerebral Small Vessel Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9729. <https://doi.org/10.3390/ijms21249729>.
58. Blevins BL, Vinters HV, Love S, Wilcock DM, Grinberg LT, Schneider JA et al. Brain arteriolosclerosis. *Acta Neuropathol*. 2021;141(1):1–24. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02235-6>.
59. Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, van Veluw SJ. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease – one peptide, two pathways. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(1):30–42. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0281-2>.
60. Yuan L, Chen X, Jankovic J, Deng H. CADASIL: A NOTCH3-associated cerebral small vessel disease. *J Adv Res*. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.01.001>.
61. Greenberg SM, Gurol ME, Rosand J, Smith EE. Amyloid angiopathy-related vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004;35(11 Suppl. 1):2616–2619. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000143224.36527.44>.
62. Hara K, Shiga A, Fukutake T, Nozaki H, Miyashita A, Yokoseki A et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med*. 2009;360(17):1729–1739. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801560>.
63. Chabriat H, Bousser MG. Neuropsychiatric manifestations in CADASIL. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(2):199–208. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2007.9.2/hchabriet>.
64. Tikka S, Baumann M, Siitonen M, Pasanen P, Pöyhönen M, Myllykangas L et al. CADASIL and CARASIL. *Brain Pathol*. 2014;24(5):525–544. <https://doi.org/10.1111/bpa.12181>.
65. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeau S et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2046–2052. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.18.2046>.
66. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(6):553–561. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.21442>.
67. Nasrallah IM, Pajewski NM, Auchus AP, Chelune G, Cheung AK, Cleveland ML et al. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Cerebral White Matter Lesions. *JAMA*. 2019;322(6):524–534. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10551>.
68. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besançon V, Bousser MG, Guillon P et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation*. 2005;112(11):1644–1650. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501163>.
69. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>.
70. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–2713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>.
71. Traini E, Bramanti V, Amenta F. Choline alphoscerate (alpha-glycerylphosphorylcholine) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10(10):1070–1079. <https://doi.org/10.2174/15672050113106660173>.
72. Hasselmo ME. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16(6):710–715. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.09.002>.
73. Parnetti L, Amenta F, Gallai V. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev*. 2001;122(16):2041–2055. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(01\)00312-8](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(01)00312-8).
74. Романова ИС, Кожанова ИН, Чак ТА. Холина альфосцерат в лечении неврологических нарушений. *Здоровохранение (Минск)*. 2022;10(1):52–59. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ioxwwwb>. Romanova IS, Kozhanova IN, Chak TA. Choline alfoscerate in the treatment of neurological disorders. *Healthcare (Minsk)*. 2022;10(1):52–59. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ioxwwwb>.
75. Ajenikoko MK, Ajagbe AO, Onigbinde OA, Okesina AA, Tijani AA. Review of Alzheimer's disease drugs and their relationship with neuron-glia interaction. *IBRO Neurosci Rep*. 2022;14:64–76. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.11.005>.
76. Yu JH, Kim LY, Kim JM, Park MJ, Park YS, Park NS, Yang WD. The effect of choline alphoscerate on non spatial memory and neuronal differentiation in a rat model of dual stress. *Brain Res*. 2022;1786:147900. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.147900>.
77. Barbagallo Sangiorgi G, Barbagallo M, Giordano M, Meli M, Panzarasa R. α-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;717(1):253–269. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb12095.x>.
78. Di Perri R, Coppola G, Ambrosio LA, Grasso A, Puca FM, Rizzo M. A multi-centre trial to evaluate the efficacy and tolerability of alpha-glycerylphosphorylcholine versus cytosine diphosphocholine in patients with vascular dementia. *J Int Med Res*. 1991;19(4):330–341. <https://doi.org/10.1177/030006059101900406>.
79. Румянцева СА, Кравчук АА, Рыжова ДД. Терапия когнитивных расстройств у больных хронической ишемией головного мозга. *PMЖ*. 2007;5(3):379–383. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Terapiya_kognitivnyh_rasstroystv_u_bolnyh_hronicheskoy_ishemiy_golovnogo_mozga/. Rumyantseva SA, Kravchuk AA, Ryzhova DD. Therapy of cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia. *RMJ*. 2007;5(3):379–383. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Terapiya_kognitivnyh_rasstroystv_u_bolnyh_hronicheskoy_ishemiy_golovnogo_mozga/.
80. Менделевич ЕГ, Сурженко ИЛ, Дунин ДН, Богданов ЭИ. Церетон в лечении когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной и посттравматической энцефалопатией. *PMЖ*. 2009;5(3):382–387. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Cereton_v_lechenii_kognitivnyh_narusheniy_u_bolnyh_discirkulyatornoy_i_postravmaticheskoy_encefalopatiey/. Mendelevich EG, Surzhenko IL, Dunin DN, Bogdanov EI. Cereton in the treatment of cognitive impairment in patients with dyscirculatory and post-traumatic encephalopathy. *RMJ*. 2009;5(3):382–387. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Cereton_v_lechenii_kognitivnyh_narusheniy_u_bolnyh_discirkulyatornoy_i_postravmaticheskoy_encefalopatiey/.
81. Соловьева АВ, Чичановская ЛВ, Бахарева ОН, Брянцева МВ. Изучение эффективности препарата Церетон в лечении больных пожилого возраста, страдающих хронической ишемией головного мозга. *PMЖ*. 2009;23(3):1522–1525. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Izuchenie_effektivnosti_preparata_Cereton_v_lechenii_bolnyh_poghillogo_vozrasta_stradayushchih_hronicheskoy_ishemiy_golovnogo_mozga/. Solovieva AV, Chichanovskaya LV, Bakhareva ON, Bryantseva MV. Studying the effectiveness of the drug Cereton in the treatment of elderly patients suffering from chronic cerebral ischemia. *RMJ*. 2009;23(3):1522–1525. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Izuchenie_effektivnosti_preparata_Cereton_v_lechenii_bolnyh_poghillogo_vozrasta_stradayushchih_hronicheskoy_ishemiy_golovnogo_mozga/.
82. Батышева ТТ, Нестерова ОС, Отческая ОВ, Хозова АА, Зайцев КС, Камчатнов ПР, Бойко АН. Применение Церетона у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза. *Трудный пациент*. 2009;7(4-5):10–12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ogaixn>. Batysheva TT, Nesterova OS, Otchetskaya OV, Khozova AA, Zaitsev KS, Kamchatnov PR, Boyko AN. The use of Cereton in patients with moderate cognitive disorders of vascular origin. *Trudnyi Patsient*. 2009;7(4-5):10–12. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ogaixn>.
83. Traini E, Carotenuto A, Fasanaro AM, Amenta F. Volume Analysis of Brain Cognitive Areas in Alzheimer's Disease: Interim 3-Year Results from the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):317–329. <https://doi.org/10.3233/jad-190623>.
84. Levin OS, Batukaeva LA, Anikina MA, Yunishchenko NA. Efficacy and safety of choline alphoscerate (cereton) in patients with Parkinson's disease with cognitive impairments. *Neurosci Behav Physiol*. 2011;4:47–51. <https://doi.org/10.1007/s11055-010-9377-2>.
85. Salvadori E, Poggesi A, Donnini I, Rinnoci V, Chiti G, Squitieri M et al. Efficacy and Safety of the Association of Nimodipine and Choline Alphoscerate in the Treatment of Cognitive Impairment in Patients with Cerebral Small Vessel Disease. The CONIVaD Trial. *Drugs Aging*. 2021;38(6):481–491. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00852-8>.

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

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

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

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

Information about the authors:

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

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

Сравнительный анализ тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с мышечной дистонией и функциональным двигательным расстройством

В.А. Толмачева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8115-2668>, vtolmacheva@yandex.ru

Е.Д. Спектор¹, <https://orcid.org/0000-0003-0714-9476>, ekaterina.d.spektor@mail.ru

Д.В. Романов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>, dm.v.romanov@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

² Научный центр психического здоровья; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Резюме

Введение. Дифференциальный диагноз истинной и функциональной дистонии нередко является причиной ошибок. Мало изучена сравнительная выраженность тревожных, депрессивных расстройств и уровня соматизации при истинной и функциональной дистонии.

Цель. Сделать сравнительный анализ выраженности тревожных, депрессивных расстройств и уровня соматизации у пациентов с истинной и функциональной дистонией.

Материалы и методы. Обследованы 178 пациентов с истинной дистонией, 32 пациента – с функциональной дистонией, контрольная группа составила 50 чел. Для оценки уровня тревоги использовались шкалы GAD-7, депрессии – PHQ-9, соматизации – SOMS. Для оценки качества жизни использовалась шкала EQ-5D.

Результаты. Среди исследуемых пациентов во всех группах преобладали женщины. Пациенты с функциональной дистонией были моложе, чем пациенты с истинной дистонией, большая их часть не состояла в браке и не работала ($p < 0,001$). В исследуемых группах пациентов с истинной и функциональной дистонией отмечались повышенные показатели уровня тревоги (9,0 и 8,0) и депрессии (8,0 и 16,5) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). При этом выраженность тревоги между истинной и функциональной дистонией значимо не различалась, а выраженность депрессии при функциональной дистонии оказалась значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с истинной дистонией. Результаты по опроснику SOMS показали достоверные различия между группами с наибольшими показателями у пациентов с функциональной дистонией – 22,0 (19,8; 24,0). По Европейскому опроснику качества жизни пациенты с функциональной дистонией имели наиболее низкое качество жизни – 20,0 (10,0; 30,0).

Заключение. У пациентов с функциональной дистонией отмечается более низкий показатель качества жизни и более высокие уровни депрессии и соматизации в сравнении с пациентами с истинной дистонией, а также с контрольной группой. Эти данные могут быть дополнительными критериями при дифференциальной диагностике истинной и функциональной дистонии.

Ключевые слова: мышечная дистония, функциональная дистония, моторные симптомы, немоторные симптомы, тревожные расстройства, депрессивные расстройства, соматизация, качество жизни

Для цитирования: Толмачева ВА, Спектор ЕД, Романов ДВ. Сравнительный анализ тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с мышечной дистонией и функциональным двигательным расстройством. *Медицинский совет.* 2024;18(12):40–44. <https://doi.org/10.21518/ms2024-270>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative analysis of anxiety and depressive disorders in patients with idiopathic dystonia and functional movement disorder

Violetta A. Tolmacheva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8115-2668>, vtolmacheva@yandex.ru

Ekaterina D. Spektor¹, <https://orcid.org/0000-0003-0714-9476>, ekaterina.d.spektor@mail.ru

Dmitry V. Romanov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>, dm.v.romanov@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Scientific Center for Mental Health; 34, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Introduction. Differential diagnosis of idiopathic and functional dystonia is often the cause of errors. The comparative severity of anxiety, depressive disorders and the level of somatization in idiopathic and functional dystonia has been poorly studied.

Aim. To comparatively analyze the severity of anxiety, depressive disorders and the level of somatization in patients with idiopathic and functional dystonia.

Materials and methods. The study included 178 patients with idiopathic dystonia, 32 patients – with functional dystonia, and the control group consisted of 50 people. The GAD-7 scale was used to assess the level of anxiety, PHQ-9 for depression, and SOMS for somatization. The EQ-5D scale was used to assess the quality of life.

Results. There was a predominance of women patients in all groups. Patients with functional dystonia were younger than patients with idiopathic dystonia, and most of them were unmarried and unemployed ($p < 0.001$). In separate groups of patients with idiopathic and functional dystonia, elevated levels of anxiety (9.0 and 8.0) and depression (8.0 and 16.5) were observed compared to the control group ($p < 0.001$), while the severity of anxiety between idiopathic and functional dystonia did not differ significantly, and the severity of depression in functional dystonia was significantly higher ($p < 0.001$) than in patients with idiopathic dystonia. The results of the SOMS survey revealed a relative difference between the group and the maximum values in patients with functional dystonia – 22.0 (19.8; 24.0). According to the European Quality of Life Questionnaire, patients with functional dystonia had the lowest quality of life – 20.0 (10.0; 30.0).

Conclusion. Patients with functional dystonia have a lower quality of life and higher levels of depression and somatization compared to patients with functional dystonia, as well as to the control group. These data can be additional criteria in the differential diagnosis of idiopathic and functional dystonia.

Keywords: muscular idiopathic dystonia, functional dystonia, motor symptoms, non-motor symptoms, anxiety disorders, depressive disorders, somatization, quality of life

For citation: Tolmacheva VA, Spektor ED, Romanov DV. Comparative analysis of anxiety and depressive disorders in patients with idiopathic dystonia and functional movement disorder. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(12):40–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-270>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мышечная дистония – одно из наиболее часто встречающихся заболеваний среди экстрапирамидных расстройств, которое занимает третье место по частоте встречаемости после эссенциального тремора и болезни Паркинсона [1]. По современным представлениям психиатрические расстройства являются неотъемлемой частью нейробиологии дистонии, а не случайными состояниями или эмоциональной реакцией на двигательные симптомы. Еще в 1998 г. T. Wenzel et al. продемонстрировали, что цервикальной дистонии предшествуют расстройства настроения у 53% пациентов, а тревожные расстройства – у 68% [2]. E. Moraru et al. и R. Lencer et al. повторили эти результаты [3, 4]. Наиболее сложным в дифференциальном отношении является выявление отличий от дистонии, которая имеет функциональное происхождение. Клиническая картина при истинной дистонии (ИД), как и при функциональной (ФД), отличается феноменологическим разнообразием, изменчивостью в зависимости от внешних и внутренних стимулов, а также сопровождается наличием так называемых немоторных симптомов, которые во многом определяют качество жизни таких пациентов [5–11]. Мало изучена выраженность тревожных и депрессивных расстройств среди пациентов с ИД и ФД.

Целью проведенного нами обследования было сравнение тревожно-депрессивных расстройств и степени соматизации у пациентов с ИД и ФД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 178 пациентов с ИД, 32 пациента – с ФД, контрольная группа составила 50 чел. Диагноз ИД устанавливался в соответствии с клиническими диагностическими критериями A. Albanese et al. 2013 г. [6]. ФД базировалась на диагностических

критериях 5-го издания Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5) для выявления функциональных двигательных расстройств (ФДР) [12]. Все пациенты заполняли следующие опросники:

- PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) – опросник здоровья пациента, оценка депрессивных расстройств [13];
- GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder 7) – опросник генерализованного тревожного расстройства [14];
- SOMS – опросник соматизированных расстройств (SOMS-2) [15];
- EQ-5D – шкала оценки качества жизни (EQ-5D-3L) [16].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Различия считались достоверными при $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех трех группах среди пациентов преобладали женщины. Группа пациентов с ФД достоверно отличалась от пациентов с ИД и контрольной группы по возрасту, семейному положению и трудовой занятости (*таблица*).

Результаты оценки по опроснику для самодиагностики депрессии отличались для каждой пары сравнений ($p < 0,001$). При этом наибольшие значения наблюдались в группе ФД, наименьшие – в группе контроля, практически все пациенты которой имели значение менее 5, что соответствует отсутствию депрессивной симптоматики. Результат по шкале GAD-7 отличался в группе контроля (также практически все исследуемые имели нормальные показатели шкалы, свидетельствующие о минимальном уровне тревожности) от групп ФД и ИД ($p < 0,001$ для каждого попарного сравнения). Значения по данной шкале не различались у пациентов с ИД и ФД ($p = 0,38$). Результаты по опроснику SOMS были достоверно различными в каждой из групп ($p < 0,001$ для каждой пары сравнений),

- **Таблица.** Сравнительная характеристика групп истинных дистоний, функциональных дистоний и контроля
- **Table.** Comparative analysis of the true dystonia group, functional dystonia group and control subjects

Показатель, n (%)	Истинная дистония (n = 178)	Функциональная дистония (n = 32)	Группа контроля (n = 50)	p*
Мужской пол	56 (31%)	9 (28%)	24 (48%)	0,069
Возраст, Ме (Q ₁ , Q ₃), лет	56,5 (48,0, 65,0)	41,5 (28,5, 52,3)	54,5 (48,3; 61,8)	<0,001
Состоящие в браке	108 (61%)	10 (31%)	36 (72%)	<0,001
Трудовая занятость:				
• работает	125 (70%)	13 (41%)	39 (78%)	<0,001
• не работает	13 (7,3%)	19 (59%)	1 (2,0%)	
• на пенсии	40 (22%)	0 (0%)	10 (20%)	

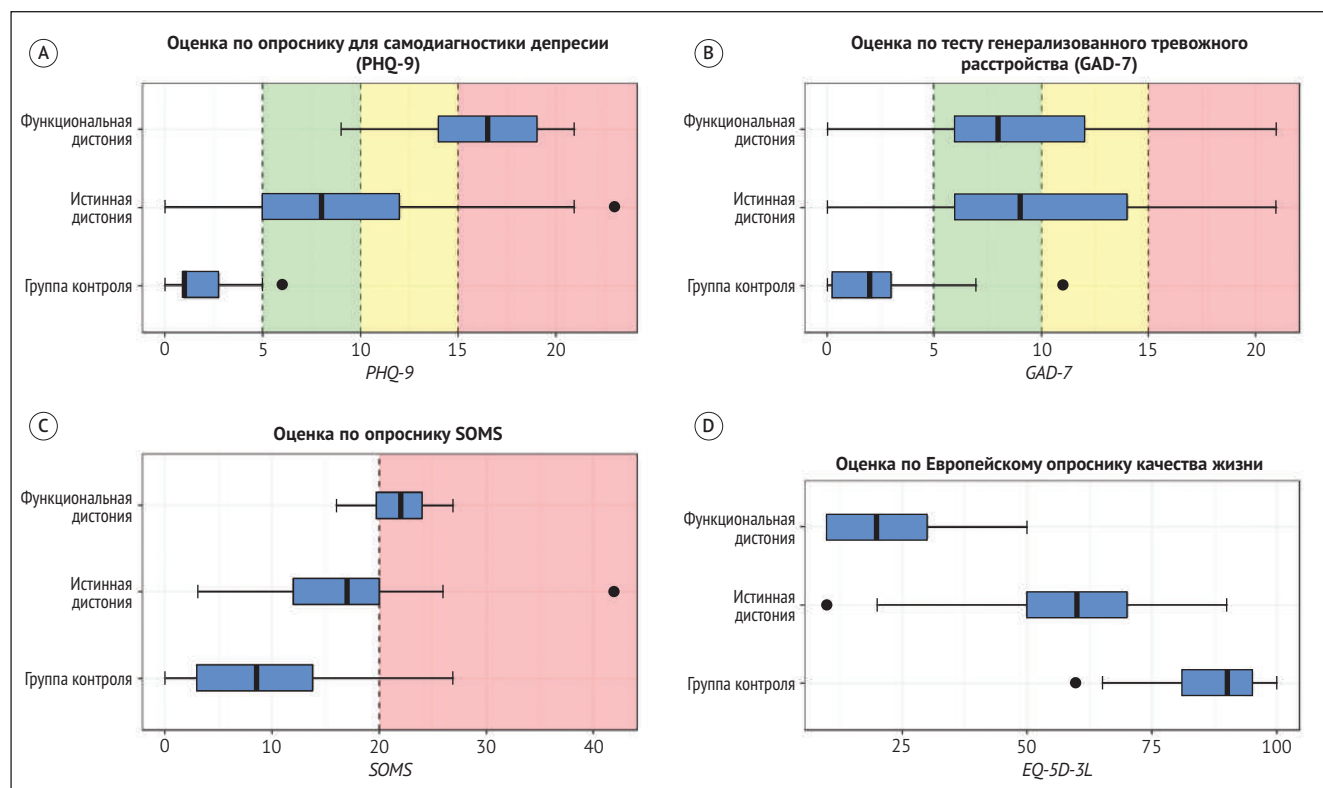
Примечание. Ме (Q₁, Q₃) – медиана и межквартильный размах; n (%) – абсолютное число наблюдений и доля в выборке.

* Вычислен с использованием критерия Краскела – Уоллиса для количественных признаков либо критерия χ^2 Пирсона для категориальных признаков.

наименьшими – в группе контроля, наибольшими – в группе ФД. При этом большинство пациентов с ФД имели значения более 20. Оценка по Европейскому опроснику качества жизни также продемонстрировала различия во всех трех группах ($p < 0,001$ для каждой пары сравнений): пациенты с ФД имели наиболее низкое качество жизни, а исследуемые из группы контроля – наиболее высокое (рисунки).

- **Рисунок.** Депрессия, тревожные расстройства, соматизация и качество жизни у пациентов с истинной и функциональной дистонией

- **Figure.** Depression, anxiety disorders, somatization and quality of life in true dystonia patients and functional dystonia patients



A – оценка по опроснику для самодиагностики депрессии PHQ-9; B – оценка по тесту генерализованного тревожного расстройства GAD-7; C – оценка по опроснику SOMS; D – оценка по Европейскому опроснику качества жизни EQ-5D-3L.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании впервые проводилась сравнительная оценка выраженности тревожных и депрессивных расстройств среди пациентов с ИД и ФД. Немоторные симптомы в виде нервно-психических расстройств широко обсуждаются при различных видах дистонии [17–24]. Отмечается их высокая представленность среди пациентов с ИД. В нашей работе мы показали, что уровень тревоги и депрессии превышает пороговые значения как при ИД, так и при ФД. Примечательно, что уровень тревожных расстройств значимо не отличался у пациентов с ИД и ФД, при этом значения депрессивных расстройств были значимо выше в группе пациентов с ФД ($p < 0,001$). Эти данные частично согласуются с данными других сравнительных исследований, где авторы продемонстрировали более значимые показатели тревоги и депрессии при ФДР [25, 26].

Учитывая данные предыдущих исследований, которые демонстрируют повышенные значения тревоги и депрессии у пациентов с ИД, можно сделать вывод, что эти показатели не могут быть ориентиром для суждений в пользу функциональности их происхождения, однако более выраженные депрессивные расстройства говорят о более значимом психическом компоненте в происхождении гиперкинеза в целом.

В ходе нашей работы показано, что при ФД сопутствующие жалобы на другие соматические расстройства превышают пороговое значение и демонстрируют

достоверные различия не только с группой контроля, где отмечались минимальные значения, но и с группой ИД. Полученные данные о высокой частоте соматических симптомов в группе с ФД согласуются с результатами других авторов [27]. Так, данные исследования, проведенного G. Defazio et al., подтвердили значительную корреляцию между общим числом соматических жалоб и показателями депрессии и тревожности в группе пациентов с ФДР [25]. Полученные нами результаты позволяют предположить, что соматизация может быть дополнительным критерием, указывающим на происхождение дистонии.

Соматизация опосредует взаимосвязь между диагностикой и качеством жизни [27]. В нашем исследовании непосредственная оценка качества жизни также продемонстрировала самые низкие показатели в группе пациентов с ФД, что свидетельствует о более тяжелом восприятии собственной болезни по сравнению с пациентами с ИД. Такие пациенты менее социализированы в обществе,

большинство из них не состоят в браке и не работают. Пациенты с ФД раньше теряют трудоспособность и становятся зависимыми от окружающих.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при ФД отмечаются более тяжелые депрессивные расстройства, проявления соматизации и, соответственно, более низкое качество жизни, что отражает большую инвалидизацию таких пациентов. Соматические жалобы могут быть одним из вспомогательных критериев для пациентов с функциональным происхождением гиперкинеза. Требуется более подробные исследования психического статуса для выявления характерных при ФД психических нарушений.



Поступила / Received 03.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2024

Принята в печать / Accepted 28.06.2024

Список литературы / References

- Hertenstein E, Tang NK, Bernstein CJ, Nissen C, Underwood MR, Sandhu HK. Sleep in patients with primary dystonia: A systematic review on the state of research and perspectives. *Sleep Med Rev.* 2016;26:95–107. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.04.004>.
- Wenzel T, Schnider P, Wimmer A, Steinhoff N, Moraru E, Auff E. Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic torticollis. *J Psychosom Res.* 1998;44(6):687–690. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(97\)00229-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(97)00229-8).
- Moraru E, Schnider P, Wimmer A, Wenzel T, Birner P, Griengl H, Auff E. Relation between depression and anxiety in dystonic patients: implications for clinical management. *Depress Anxiety.* 2002;16(3):100–103. <https://doi.org/10.1002/da.10039>.
- Lencer R, Steinlechner S, Stahlberg J, Rehling H, Orth M, Baeumer T et al. Primary focal dystonia: evidence for distinct neuropsychiatric and personality profiles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(10):1176–1179. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.170191>.
- Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elbilb B, Filippini G et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol.* 2011;18(1):5–18. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x>.
- Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VS et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord.* 2013;28(7):863–873. <https://doi.org/10.1002/mds.25475>.
- Каракулова ЮВ, Логинова НВ. Эффективность ботулинотерапии в коррекции степени болевого синдрома и качества жизни пациентов с цервикальной дистонией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(12):33–36. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117121233-36>.
- Karakulova YuV, Loginova NV. The efficacy of botulinotherapy in the correction of the pain syndrome and quality of life of patients with cervical dystonia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(12):33–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117121233-36>.
- Лихачев СА, Чернуха ТН, Тарасевич ЕВ. Эмоциональные и личностные особенности пациентов с мышечными дистониями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(12):4–12. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711712124-12>.
- Likhachev SA, Chernukha TN, Tarasevich EV. Emotional and personality characteristics of patients with dystonia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(12):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201711712124-12>.
- Logroscino G, Livrea P, Anaclerio D, Aniello MS, Benedetto G, Cazzato G et al. Agreement among neurologists on the clinical diagnosis of dystonia at different body sites. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(3):348–350. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.3.348>.
- Нодель МР, Салоухина НИ, Толмачева ВА. Влияние неволевых расстройств на качество жизни пациентов с цервикальной мышечной дистонией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(3):19–25. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-19-25>.
- Nodel MR, Saloukhina NI, Tolmacheva VA. The impact of non-motor disorders on the quality of life of patients with cervical muscular dystonia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(3):19–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-19-25>.
- Салоухина НИ, Нодель МР, Толмачева ВА. Цервикальная дистония: пути достижения долгосрочного эффекта лечения и улучшения качества жизни больных. *Российский неврологический журнал.* 2023;28(4):16–23. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-4-16-23>.
- Saloukhina NI, Nodel MR, Tolmacheva VA. Cervical dystonia: ways to achieve long-term treatment effects and improve patients' quality of life. *Russian Neurological Journal.* 2023;28(4):16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-4-16-23>.
- American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™.* 5th ed. American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013. 992 p. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
- Kroenke Kurt, Spitzer RL. The PHQ-9: A New Depression Diagnostic and Severity Measure. *Psychiatr Ann.* 2013;32(9):509–515. <https://doi.org/10.3928/0048-5713-20020901-06>.
- Donker T, van Straten A, Marks I, Cuijpers P. Quick and easy self-rating of Generalized Anxiety Disorder: validity of the Dutch web-based GAD-7, GAD-2 and GAD-SI. *Psychiatry Res.* 2011;188(1):58–64. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.01.016>.
- Fabião C, Silva MC, Barbosa A, Fleming M, Rief W. Assessing medically unexplained symptoms: evaluation of a shortened version of the SOMS for use in primary care. *BMC Psychiatry.* 2010;10:34. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-34>.
- EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199–208. [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(90\)90421-9](https://doi.org/10.1016/0168-8510(90)90421-9).
- Толмачева ВА, Нодель МР, Салоухина НИ. Недвигательные нарушения при цервикальной дистонии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(3):135–140. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-135-140>.
- Tolmacheva VA, Nodel MR, Saloukhina NI. Non-motor disorders in cervical dystonia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(3):135–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-135-140>.
- Conte A, Berardelli I, Ferrazzano G, Pasquini M, Berardelli A, Fabbrini G. Non-motor symptoms in patients with adult-onset focal dystonia: Sensory and psychiatric disturbances. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;22(1 Suppl):S111–114. <https://doi.org/10.1016/j.parkreidis.2015.09.001>.
- Fabbrini G, Berardelli I, Moretti G, Pasquini M, Bloise M, Colosimo C et al. Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: a case-control study. *Mov Disord.* 2010;25(4):459–465. <https://doi.org/10.1002/mds.22983>.
- Junker J, Berman BD, Hall J, Wahba DW, Brandt V, Perlmuter JS et al. Quality of life in isolated dystonia: non-motor manifestations matter. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(6):573. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325193>.
- Medina Escobar A, Pringsheim T, Goodarzi Z, Martino D. The prevalence of depression in adult onset idiopathic dystonia: Systematic review and metaanalysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;125:221–230. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.02.036>.
- Medina Escobar A, Martino D, Goodarzi Z. The prevalence of anxiety in adult-onset isolated dystonia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021;28(12):4238–4250. <https://doi.org/10.1111/ene.15050>.
- Novaretti N, Cunha ALN, Bezerra TC, Pena Pereira MA, de Oliveira DS, Macruz Brito MMC et al. The Prevalence and Correlation of Non-motor Symptoms in Adult Patients with Idiopathic Focal or Segmental Dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2019;9:596. <https://doi.org/10.7916/fhnv-v355>.
- Толмачева ВА. Фокальные дистонии: немоторные симптомы и коморбидность. *Медицинский совет.* 2017;10(1):81–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-81-86>.

- Tolmacheva VA. Focal dystonias: non-motor symptoms and comorbidities. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(10):81–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-81-86>.
25. Defazio G, Pastore A, Pellicciari R, Pierri G, Gigante AF, Fabio G et al. Personality disorders and somatization in functional and organic movement disorders. *Psychiatry Res*. 2017;257:227–229. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.07.068>.
26. Kranick S, Ekanayake V, Martinez V, Ameli R, Hallett M, Voon V. Psychopathology and psychogenic movement disorders. *Mov Disord*. 2011;26(10):1844–1850. <https://doi.org/10.1002/mds.23830>.
27. Wolf LD, Hentz JG, Ziemba KS, Kirlin KA, Noe KH, Hoerth MT et al. Quality of life in psychogenic nonepileptic seizures and epilepsy: the role of somatization and alexithymia. *Epilepsy Behav*. 2015;43:81–88. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.12.010>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.А. Толмачева

Концепция и дизайн исследования – В.А. Толмачева, Д.В. Романов

Написание текста – В.А. Толмачева

Сбор и обработка материала – В.А. Толмачева

Обзор литературы – В.А. Толмачева

Анализ материала – В.А. Толмачева, Е.Д. Спектор, Д.В. Романов

Статистическая обработка – Е.Д. Спектор

Редактирование – В.А. Толмачева, Д.В. Романов

Утверждение окончательного варианта статьи – В.А. Толмачева, Е.Д. Спектор, Д.В. Романов

Contribution of authors:

Concept of the article – Violetta A. Tolmacheva

Study concept and design – Violetta A. Tolmacheva, Dmitry V. Romanov

Text development – Violetta A. Tolmacheva

Collection and processing of material – Violetta A. Tolmacheva

Literature review – Violetta A. Tolmacheva

Material analysis – Violetta A. Tolmacheva, Ekaterina D. Spektor, Dmitry V. Romanov

Statistical processing – Ekaterina D. Spektor

Editing – Violetta A. Tolmacheva, Dmitry V. Romanov

Approval of the final version of the article – Violetta A. Tolmacheva, Ekaterina D. Spektor, Dmitry V. Romanov

Информация об авторах:

Толмачева Виолетта Александровна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; vtolmacheva@yandex.ru

Спектор Екатерина Дмитриевна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; ekaterina.d.spektor@mail.ru

Романов Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; ведущий научный сотрудник отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, Научный центр психического здоровья; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34; dm.v.romanov@mail.ru

Information about the authors:

Violetta A. Tolmacheva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; vtolmacheva@yandex.ru

Ekaterina D. Spektor, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; ekaterina.d.spektor@mail.ru

Dmitry V. Romanov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Psychiatry and Psychosomatics, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher, Department for the Study of Borderline Mental Pathology and Psychosomatic Disorders, Scientific Center for Mental Health; 34, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; dm.v.romanov@mail.ru

Возможности применения эффективной противотревожной терапии в практике врача-невролога

П.В. Аронов¹, <https://orcid.org/0000-0001-6881-1641>, info@fnkc-fmba.ru

Г.Н. Бельская², <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>, belskaya@neurology.ru

Д.И. Черепакхин², <https://orcid.org/0000-0001-6489-9623>, dimadimacher@gmail.com

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

² Психиатрическая клиническая больница №1 имени Н.А. Алексеева; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 2

Резюме

В соответствии с диагностическими критериями генерализованного тревожного расстройства по МКБ-10 облигатными симптомами тревоги являются соматические (вегетативные) проявления, представленные целым спектром расстройств: сердечно-сосудистых, дыхательных, неврологических, желудочно-кишечных, мочеполовых, терморегуляторных, двигательных. Классические препараты бензодиазепинового ряда, такие как феназепам, алпразолам и клоназепам, являются достаточно эффективными средствами в анксиолитической терапии. Однако у них есть выраженные побочные эффекты: снижение скорости реакций, сонливость, увеличение массы тела, снижение либидо, нервозность, головная боль и др. При длительном применении они развиваются более чем у 90% пациентов. Побочные эффекты в значительной степени могут ухудшать качество жизни пациента и приводить ко множеству скрытых нарушений со стороны психического и соматического здоровья. Этифоксин обладает уникальным механизмом действия, который включает аллостерическое воздействие на ГАМК_A-рецепторы и модуляцию метаболизма нейростероидов. Он эффективен в лечении тревожных расстройств, редукции соматических и психических проявлений тревоги. Этифоксин также обладает противовоспалительными, нейротрофическими, нейропластическими, нейропротективными и анальгезирующими свойствами. Он не вызывает зависимости и синдрома отмены, не влияет на психомоторные функции и имеет благоприятный профиль переносимости. Исследования показывают, что этифоксин может быть рекомендован для широкого использования в общей медицинской практике как эффективный и безопасный препарат для дневного использования с целью купирования тревоги при различных коморбидных патологиях, в особенности в общей неврологической практике. Он является ценным инструментом для улучшения качества жизни пациентов с тревожными расстройствами, особенно при наличии сопутствующих соматических проявлений тревоги и коморбидной неврологической патологии.

Ключевые слова: этифоксин, тревога, депрессия, хроническая ишемия головного мозга, хронический болевой синдром, коморбидность, аугментация

Для цитирования: Аронов ПВ, Бельская ГН, Черепакхин ДИ. Возможности применения эффективной противотревожной терапии в практике врача-невролога. *Медицинский совет*. 2024;18(12):45–51. <https://doi.org/10.21518/ms2024-316>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The possibilities of using effective anti-anxiety therapy in the practice of a neurologist

Pavel V. Aronov¹, <https://orcid.org/0000-0001-6881-1641>, info@fnkc-fmba.ru

Galina N. Belskaya², <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>, belskaya@neurology.ru

Dmitriy I. Cherepakhin², <https://orcid.org/0000-0001-6489-9623>, dimadimacher@gmail.com

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

² Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1; 2, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia

Abstract

According to the diagnostic criteria for generalized anxiety disorder in ICD-10, the obligatory symptoms of anxiety are somatic (vegetative) manifestations, represented by a whole spectrum of disorders vital to the patient: cardiovascular, respiratory, neurological, gastrointestinal, urogenital, thermoregulatory, motor. Classic benzodiazepine drugs, such as phenazepam, alprazolam, and clonazepam, are quite effective in anxiolytic therapy. However, they have pronounced side effects, such as decreased reaction speed, drowsiness, weight gain, decreased libido, nervousness, headache, and others. With long-term use, side effects develop in more than 90% of patients. Side effects can significantly impair the patient's quality of life and carry many hidden disorders of mental and somatic health. Etifoxine has a unique mechanism of action that includes allosteric effects on GABA(A) receptors and modulation of neurosteroid metabolism. It is effective in the treatment of anxiety disorders, reducing somatic and mental manifestations of anxiety. Etifoxine also has anti-inflammatory and neurotrophic effects. It does not cause dependence and withdrawal syndrome, does not affect psychomotor functions, and has high safety. Studies show that etifoxine

can be recommended for widespread use in general medical practice as an effective and safe drug for daytime use to alleviate anxiety in various comorbid pathologies, especially in general neurological practice. It is a valuable tool for improving the quality of life of patients with anxiety disorders, especially when there are accompanying somatic manifestations of anxiety and comorbid neurological pathology.

Keywords: etifoxine, anxiety, depression, chronic cerebral ischemia, chronic pain syndrome, comorbidity, augmentation

For citation: Aronov PV, Belskaya GN, Cherepakhin DI. The possibilities of using effective anti-anxiety therapy in the practice of a neurologist. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(12):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-316>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с диагностическими критериями генерализованного тревожного расстройства (ТР) по Международной классификации болезней 10-го пересмотра облигатными симптомами тревоги являются соматические (вегетативные) проявления, представленные целым спектром расстройств: сердечно-сосудистых, дыхательных, неврологических, желудочно-кишечных, мочеполовых, терморегуляторных, двигательных [1]. Классические препараты бензодиазепинового ряда, такие как феназепам, алпразолам и клоназепам, являются достаточно эффективными средствами в анксиолитической терапии. Их популярность обусловлена способностью усиливать действие нейротрансмиттера γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) через аллостерическое воздействие на ГАМК-ионофорный комплекс. Эти препараты обладают разнообразными фармакологическими эффектами, включая анксиолитический, седативный, противосудорожный, миорелаксирующий, вегетостабилизирующий и умеренный анальгетический [2]. К сожалению, данная разновидность транквилизаторов имеет обратную сторону. Несмотря на большое количество положительных эффектов, стоит отметить, что при терапии ТР препаратами бензодиазепинового ряда имеются довольно выраженные побочные эффекты, которые приводят к неблагоприятным последствиям для пациента. Одними из самых распространенных побочных эффектов бензодиазепинов являются снижение скорости реакций, сонливость, повышенная утомляемость, увеличение массы тела, снижение либидо, нервозность, головная боль, головокружение, раздражительность, мышечная слабость, тревога, кошмарные сновидения, приступы ярости, спутанность сознания, атаксия, антероградная амнезия, формирование зависимости, синдром отмены [3–5]. Применение бензодиазепинов увеличивает риск падений, что является серьезной проблемой для пожилых пациентов [6, 7]. При длительном применении побочные эффекты развиваются более чем у 90% пациентов [8].

Отдельно подчеркивается необходимость тщательно сбора наркологического анамнеза, так как в случае выявления факта зависимости от психоактивных веществ или злоупотребления ими препаратами выбора становятся небензодиазепиновые анксиолитики [9]. ТР невозможно рассматривать в отрыве от понятия «стресс» – ответной реакции живого организма на внутренние или внешние стрессоры или раздражители, которые вызывают

нарушение гомеостаза [10]. Хорошо известно, что затяжной или хронический стресс может усугублять развитие соматической патологии, в том числе неврологической, или способствовать своему дальнейшему развитию.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭТИФОКСИНА

Этифоксин был разработан в 1960-е гг. как анксиолитическое средство с антиконвульсивными характеристиками и безопасным профилем использования. В 1976 г. было проведено клиническое исследование с плацебо-контролем, которое продемонстрировало уменьшение симптомов тревоги и депрессии у пациентов с неврозами ($n = 16$) и шизофренией ($n = 15$) [11]. Сегодня этифоксин (под торговым наименованием Стрезам®) применяется для лечения ТР. Одно из ключевых преимуществ этифоксина перед бензодиазепинами – это меньшая интенсивность побочных эффектов, особенно связанных с седацией. Этифоксин также эффективно воздействует на ГАМК-ергическую систему, усиливая связывание ГАМК с $\beta 2$ - и $\beta 3$ -субъединицами ГАМК_A-рецепторов, что сопоставимо с действием бензодиазепинов [12].

Этифоксин является единственным препаратом, одобренным для клинического использования, который модулирует активность TSPO – белка-транслокатора, играющего важную роль в регулировании синтеза нейростероидов, в частности аллопрегнанолон. Нейростероиды активируют ГАМК-рецепторы, влияют на митохондриальную активность и обладают противовоспалительными свойствами. Кроме того, этифоксин стимулирует экспрессию TSPO, что способствует усилению синтеза прегненолона [13, 14].

Фармакологический спектр действия этифоксина охватывает анксиолитические, анальгетические, противотревожные, нейротрофические, нейропротективные и нейропластические эффекты, что делает его полезным в лечении когнитивных нарушений, связанных с ТР. Также препарат уменьшает психическую возбудимость при алкогольной абстиненции и участвует в модуляции аппетита через сигнальную ось «TSPO – аллопрегнанолон – ГАМК_A-рецептор – белок-сенсор глюкозы» и взаимодействии с синаптическим белком RIM-BP1, модулирующим передачу сигнала в нейронах гиппокампа [15].

В хемореактомном моделировании было показано, что побочные эффекты этифоксина менее выражены по сравнению с бензодиазепинами. Этифоксин не влияет на двигательную активность и мышечный тонус, не действует

как конкурентный антагонист ацетилхолина и не нарушает передачу импульсов в нервно-мышечном синапсе [16]. Результаты хемореактивного анализа были отчасти подтверждены проведенным впоследствии экспериментом: этифоксин в дозе 50–100 мг/кг внутрибрюшинно не вызывал существенных изменений в двигательной активности и мышечном тоне интактных крыс. Дополнительно к этому моделирование предполагает, что этифоксин может обладать противовоспалительными, противоопухолевыми, противодиабетическими и противогрибковыми эффектами [15].

После отмены противотревожной терапии этифоксином в исследованиях было отмечено, что синдром отмены был менее выражен, чем при бензодиазепиновом анксиолитике лоразепаме, что указывает на низкий потенциал зависимости. В отличие от лоразепама, этифоксин не влияет на психомоторные функции, концентрацию внимания и свободное вспоминание. Среди побочных эффектов препарата редко отмечены кожные реакции, обычно проходящие после отмены препарата [17].

Этифоксин может применяться в терапии абстинентного синдрома. В эксперименте на мышах с моделью синдрома алкогольной абстиненции препарат в дозировке 12,5–25 мг/кг снижал тревожную и судорожную симптоматику. Этифоксин и препарат сравнения диазепам (1–4 мг/кг) вводили внутрибрюшинно через 3 ч 30 мин после воспроизведения модели абстинентного синдрома. Тяжесть проявлений абстиненции оценивали по специальной шкале, учитывающей в том числе наличие тремора, миоклоний и клонических судорожных приступов. Этифоксин в дозах 12,5 и 25 мг/кг значительно снижал значение суммы баллов по сравнению с плацебо, что свидетельствовало о положительном терапевтическом эффекте препарата [18].

ЛЕЧЕНИЕ ТРЕВОГИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭТИФОКСИНА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Пациенты с неврологическими расстройствами могут испытывать ситуационную тревогу, которая является ответной реакцией на стрессовые события, включая само заболевание, или нарушение процесса адаптации, а также сопутствующие заболевания. В то же время в контексте неврологических заболеваний может наблюдаться и первичная тревога, связанная с личностными особенностями, существовавшими до начала болезни.

Распространенность ТР при хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) достигает 70%. Ранее нами было показано, что уровень тревоги у таких пациентов коррелирует со степенью выраженности клинических проявлений ХИГМ [19]. Повышение уровня кортизола, ассоциированное с активацией норадренергической системы, может оказывать негативное влияние на гиппокамп – область мозга, играющую ключевую роль в процессах обучения и памяти. Известно, что хронический стресс и связанное с ним увеличение кортизола могут привести к атрофии гиппокампа, что в свою очередь может способствовать развитию когнитивных нарушений, которые

могут включать проблемы с памятью, вниманием и другими когнитивными функциями¹ [20–23]. ХИГМ может привести к снижению чувствительности рецепторов к ГАМК, что со своей стороны вызывает недостаточность связывания ГАМК. Это состояние препятствует ГАМК-опосредованной гиперполяризации нейронов, которая обычно происходит за счет открытия хлорных каналов. В результате не происходит торможения избыточной нейрональной активности, что ведет к гипервозбудимости нейронов, которая может вызывать как психические, так и соматические симптомы тревоги, включая психическую и вегетативную активацию [18, 24–26]. Для купирования ТР при ХИГМ ранее использовались преимущественно бензодиазепиновые транквилизаторы, но из-за выраженных побочных эффектов в современной неврологии осуществляется переход к более безопасным препаратам, обладающим меньшим профилем нежелательных последствий терапии. Одним из современных решений вопроса терапии ТР при ХИГМ является применение этифоксина (препарат Стрезам®) [21].

Так, было доказано, что этифоксин способствует ускорению регенерации аксонов ниже участка поражения, стимулирует нейрональный рост, а также приводит к заметному снижению числа макрофагов в пораженных нервных окончаниях. Этифоксин способствует ускорению регенерации нервных волокон, восстанавливает их функционирование, улучшает моторную координацию и сенсорные функции [27]. Экспериментальные данные свидетельствуют о возможном нейропротективном эффекте этифоксина в отношении центрального миеллина в связи с его положительным влиянием на митохондриальный транслокационный протеин TP50 [28]. Высокая эффективность этифоксина (Стрезам®) в отношении тревоги может быть связана с доказанным в экспериментальных и клинических исследованиях уникальным механизмом действия препарата – аллостерическим модифицированием конформации ГАМК-рецепторного комплекса и воздействием на митохондриальные рецепторы, контролирующие биосинтез нейростероидов в глиальных клетках, которые в свою очередь являются модуляторами ГАМК-ергической нейротрансмиссии [28–31].

Исходя из сказанного, можно сделать вывод, что этифоксин на современном этапе развития неврологии является препаратом выбора при лечении ТР, в особенности при ХИГМ и других цереброваскулярных заболеваниях. Он не только снижает уровень тревоги, но и улучшает качество сна за счет выраженного анксиолитического и вегетотропного эффекта. При назначении этифоксина в качестве анксиолитика в первые дни может ощущаться легкая сонливость, но через некоторое время происходит адаптация к действию препарата и эффект сонливости проходит. Именно благодаря тому что при приеме этифоксина отсутствует дневная сонливость, его можно отнести к дневным анксиолитикам, что является неоспоримым плюсом при назначении данного препарата пациентам с ХИГМ.

¹ Федорова Т.Н. Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемических повреждений: дис. ... д-ра биол. наук. М., 2004.

ВОЗМОЖНОСТИ ЭТИФОКСИНА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

В современной медицине существует множество патологий, находящихся на стыке нескольких специальностей. В последнее время одной из самых актуальных проблем на пересечении неврологии и психиатрии является хронический болевой синдром. Как показала мировая практика, лечение хронического болевого синдрома с применением нестероидных противовоспалительных препаратов не принесло желаемых результатов. В связи с этим возник вопрос о том, в каком направлении необходимо осуществлять поиски препарата или группы препаратов для решения насущного вопроса. Одним из решений является применение анксиолитиков, т.к. давно установлена взаимосвязь тревоги и болевых синдромов. Интересным препаратом в этом отношении представляется этифоксин. Существует несколько ключевых гипотез и результатов исследований, объясняющих его терапевтический эффект.

Гипотезы терапевтического действия:

- нейростероидный механизм: этифоксин может ускорять регенерацию нервных волокон и восстанавливать их функционирование, что влияет на улучшение моторной координации и сенсорных функций. Этот эффект, как предполагается, связан с его способностью воздействовать на синтез нейростероидов, которые играют важную роль в регуляции нервной системы [32];
- регенерация аксонов: показано, что этифоксин стимулирует рост нейронов и ускоряет регенерацию аксонов, стимулирует рост нейронов в культуре РС12-клеток;
- противовоспалительное действие: препарат снижает количество макрофагов в области пораженных нервных окончаний, что может указывать на его противовоспалительные свойства [27].

Результаты экспериментальных и клинических исследований:

- регенеративные и противовоспалительные свойства: этифоксин продемонстрировал мощные регенеративные и противовоспалительные свойства в моделях травматического повреждения периферических нервов [27, 33];
- анальгетический эффект: в экспериментальных моделях токсической нейропатии было показано, что этифоксин обладает анальгетическим эффектом при повышенной болевой чувствительности [34];
- уменьшение отека мозга: исследования на животных показали, что этифоксин уменьшает отек мозга, что может способствовать его использованию в качестве нейропротектора [27].

В ходе исследования выяснилось, что у пациентов с хроническим болевым синдромом вследствие ревматоидного артрита при применении в составе комплексной терапии этифоксина, наряду с устранением тревожно-депрессивных и психоvegetативных расстройств, показатели болевого и суставного синдрома были достоверно ниже, чем в подгруппе, получавшей общепринятую терапию. В других работах также указывается, что этифоксин можно рассматривать в качестве неотъемлемого

компонента комбинированной терапии хронического болевого синдрома [32]. Показано также, что этифоксин у пациентов с хроническими болевыми синдромами и тревожностью способствует редукции не только тревоги, но и болевого синдрома [12].

ПРИМЕНЕНИЕ ЭТИФОКСИНА В ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Исследования этифоксина показывают его потенциал в лечении ТР и депрессии в составе комплексной терапии. Вот некоторые ключевые моменты, основанные на экспериментальных и клинических данных:

1) воздействие на 5-HT_{2A}-рецепторы: этифоксин может оказывать антидепрессивный эффект за счет влияния на серотониновые рецепторы, что подтверждается исследованиями [35];

2) антагонистическое действие к кортикотропин-рилизинг-фактору: у пациентов с ТР и депрессиями часто наблюдается гиперактивность оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники». Этифоксин может действовать как антагонист к кортикотропин-рилизинг-фактору, что может способствовать его антидепрессивному эффекту [36];

3) увеличение уровня нейростероидов: этифоксин повышает уровень аллопрегнанолона, прегненолона и других нейростероидов, которые известны своей антидепрессивной активностью [29];

4) улучшение соматической симптоматики: российские исследователи обнаружили, что добавление этифоксина к стандартной терапии соматизированных депрессий улучшает лечебный эффект и способствует достижению полных ремиссий [37];

5) улучшение когнитивных функций: этифоксин помогает улучшить концентрацию, внимание, мнестические способности и обучаемость, нарушенные при депрессии [37];

6) был эффективнее в сравнении с гидазепамом: исследования показали, что этифоксин эффективнее гидазепама в лечении тревожно-депрессивного синдрома, уменьшении аффективных, вегетативных и личностных расстройств [38].

Эти данные подчеркивают многообещающий потенциал этифоксина в лечении ТР и депрессивных расстройств, а также его возможное применение в качестве дополнения к стандартной антидепрессивной терапии.

Ко всему изложенному необходимо добавить и тот факт, что этифоксин также участвовал в сравнительном исследовании с небензодиазепиновыми транквилизаторами. В частности, исследование, проведенное А.В. Андрющенко и др. в 2010 г., представляет ценные данные о сравнении эффективности и переносимости этифоксина с гидроксизином у 30 пациентов с генерализованным ТР [39]. Проводилось сравнение эффективности и переносимости этифоксина и гидроксизина. В ходе исследования получены следующие результаты:

■ *результаты по шкалам:*

- шкала тревоги Гамильтона (HAM-A): доля респондентов составила 73,3% для этифоксина и 53,3% – для гидроксизина.
- согласно шкале общего клинического впечатления

по оценке врача и пациента CGI-S и CGI-P, результаты терапии Стрезамом и Атараксом показали сопоставимость клинического эффекта, подтвержденную рядом формализованных показателей. Доли респондентов оказались сопоставимыми – 66,7 и 53,3% по оценке CGI-S для групп, получавших Стрезам и Атаракс соответственно [39];

- снижение баллов по шкале HAM-A более чем на 50% наблюдалось в обеих группах, но этифоксин показал более быстрое достижение этого результата [39];

■ **соматизированные тревожные проявления** редуцировались медленнее, чем симптомы психической тревоги, со статистически значимыми различиями по некоторым пунктам к концу 4-й недели терапии [39];

■ **спектр активности:** в группе этифоксина была отмечена статистически значимая редукция соматизированных и соматовегетативных проявлений, которая не наблюдалась в группе гидроксизина [39];

■ **нежелательные явления:** в группе этифоксина было зафиксировано только одно нежелательное явление – сухость во рту, в то время как в группе гидроксизина наблюдалось несколько нежелательных явлений легкой или умеренной степени тяжести [39].

ВЛИЯНИЕ ЭТИФОКСИНА НА КАЧЕСТВО СНА

По данным ряда авторов, ТР зачастую сопровождается диссомнией [21, 40, 41]. Далеко не всегда в этом случае следует прибегать к традиционным гипнотикам, поскольку использование анксиолитиков может способствовать нормализации сна [40]. Так, в открытом проспективном наблюдательном исследовании с участием

30 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией было показано, что наряду со значительным снижением тревожности ($с\ 2,53 \pm 0,11$ до $0,83 \pm 0,1$ балла по шкале HAM-A, $p = 0,0001$) у большинства пациентов наблюдалась нормализация структуры и качества сна к концу 4-й недели лечения препаратом этифоксин. При этом только у 6 пациентов в начале лечения отмечалась повышенная дневная сонливость, которая редуцировалась в течение нескольких дней [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этифоксин представляет собой анксиолитик с уникальным двойным механизмом действия, который не только эффективен в лечении ТР, но и обладает преимуществами по сравнению с традиционными бензодиазепинами и другими анксиолитиками. Это делает его важным препаратом для лечения расстройств тревожно-депрессивного спектра, а также коморбидных ТР в структуре неврологической патологии.

Этифоксин может быть рекомендован для широкого использования в общей медицинской практике как эффективный препарат с благоприятным профилем переносимости для дневного использования, особенно при наличии сопутствующих соматических проявлений тревоги и коморбидной неврологической патологии. Это делает его ценным инструментом для улучшения качества жизни пациентов с ТР.



Поступила / Received 07.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.06.2024
Принята в печать / Accepted 15.07.2024

Список литературы / References

- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Monahan PO, Löwe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med.* 2007;146(5):317–325. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00004>.
- Смулевич АБ, Дробизев МЮ, Иванов СВ. *Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине.* М.: Медиа Сфера; 2005. 88 с.
- Ладыженский МЯ, Городничев АВ, Костюкова ЕГ. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? *Современная терапия психических расстройств.* 2014;(2):20–25. Режим доступа: <https://ctmd.psypharma.ru/index.php/ctmd/article/view/301>.
- Ladyzhensky MYa, Gorodnichev AV, Kostyukova EG. Benzodiazepine anxiolytics: demand are they today? *Current Therapy of Mental Disorders.* 2014;(2):20–25. (In Russ.) Available at: <https://ctmd.psypharma.ru/index.php/ctmd/article/view/301>.
- Kurko TA, Saastamoinen LK, Tähkäpää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiitonen J et al. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns – a systematic review of register-based studies. *Eur Psychiatry.* 2015;30(8):1037–1047. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.09.003>.
- Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(5 Suppl.):7–12. Available at: <https://www.psychiatrist.com/pcc/issues-clinical-benzodiazepines-potency-withdrawal/>.
- Pariente A, Dartigues JF, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourrier-Réglat A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging.* 2008;25(1):61–70. <https://doi.org/10.2165/00002512-200825010-00007>.
- Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub.* 2010;22(1):90–93. Available at: https://www.psychiatra-danubina.com/UserDocsImages/pdf/dnb_vol22_no1/dnb_vol22_no1_90.pdf.
- Arbanas G, Arbanas D, Dujam K. Adverse effects of benzodiazepines in psychiatric outpatients. *Psychiatr Danub.* 2009;21(1):103–107. Available at: https://www.psychiatra-danubina.com/UserDocsImages/pdf/dnb_vol21_no1/dnb_vol21_no1_103.pdf.
- Васильева АВ. Посттравматическое стрессовое расстройство – от травматического невроза к МКБ-11: особенности диагностики и подбора терапии. *Медицинский совет.* 2023;17(3):94–108. <https://doi.org/10.21518/ms2023-083>.
- Vasileva AV. Post-traumatic stress disorder – from traumatic neurosis to ICD-11: features of diagnosis and selection of therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):94–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-083>.
- 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 DK. 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>.
- Doongaji DR, Sheth AS, Apte JS, Bharucha PE, Ramesh SP, Padamsee KN, Vahia VN. A preliminary study of etafenoxine. *J Postgrad Med.* 1976;22(1):37–43. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/966186/>.
- Choi YM, Kim KH. Etifoxine for pain patients with anxiety. *Korean J Pain.* 2015;28(1):4–10. <https://doi.org/10.3344/kjp.2015.28.1.4>.
- Rupprecht R, Pradhan AK, Kufner M, Brunner LM, Nothdurft C, Wein S et al. Neurosteroids and translocator protein 18 kDa (TSPO) in depression: implications for synaptic plasticity, cognition, and treatment options. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2023;273(7):1477–1487. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01532-3>.
- Wolf L, Bauer A, Melchner D, Hallöf-Buestrich H, Stoerbecker P, Haen E et al. Enhancing neurosteroid synthesis – relationship to the pharmacology of translocator protein (18 kDa) (TSPO) ligands and benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry.* 2015;48(2):72–77. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398507>.

15. Wang J, Beecher K. TSPO: an emerging role in appetite for a therapeutically promising biomarker. *Open Biol.* 2021;11(8):210173. <https://doi.org/10.1098/rsob.210173>.
16. Kokova VY, Zagorchev PI, Apostolova EG, Peychev LP. Etifoxine does not impair muscle tone and motor function in rats as assessed by in vivo and in vitro methods. *Gen Physiol Biophys.* 2020;39(2):179–186. <https://doi.org/10.4149/gpb.2019055>.
17. Nuss P, Ferreri F, Bourin M. An update on the anxiolytic and neuroprotective properties of etifoxine: from brain GABA modulation to a whole-body mode of action. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:1781–1795. <https://doi.org/10.2147/NDT.S200568>.
18. Verleye M, Heulard I, Gillardin JM. The anxiolytic etifoxine protects against convulsant and anxiogenic aspects of the alcohol withdrawal syndrome in mice. *Alcohol.* 2009;43(3):197–206. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.02.003>.
19. Антипенко ЕА, Трошин ВВ, Дерюгина АВ, Густов АВ. Неспецифическая резистентность организма при хронической ишемии головного мозга. *Медицинский альманах.* 2011;(1):60–62. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/neeophb>.
20. Антипенко ЕА, Трошин ВВ, Дерюгина АВ, Густов АВ. Nonspecific resistance of organism in case of chronic cerebral ischemia. *Medical Almanac.* 2011;(1):60–62. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/neeophb>.
21. Путилина М.В. Нейропротекторная терапия хронической ишемии мозга. *Врач.* 2008;(8):27–32. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/kxklfp>.
22. Путилина М.В. Neuroprotective therapy of chronic cerebral ischemia. *Vrach.* 2008;(8):27–32. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/kxklfp>.
23. Густов АВ, Антипенко ЕА, Александрова ЕА, Паршина ЕВ, Бородачева ИВ, Беляков КМ. Влияние препарата Стрезам® на психические, соматические и когнитивные аспекты тревожных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2016;(2):41–47. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-02-2016/vliyanie_preparata_strezam_na_pskhicheskie_somaticheskie_i_kognitivnye_aspekty_trevozhnykh_rasstroy/.
24. Густов АВ, Антипенко ЕА, Александрова ЕА, Паршина ЕВ, Бородачева ИВ, Беляков КМ. The effect of the drug Stresam® on mental, somatic and cognitive aspects of anxiety disorders in patients with chronic cerebral ischemia. *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya.* 2016;(2):41–47. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-02-2016/vliyanie_preparata_strezam_na_pskhicheskie_somaticheskie_i_kognitivnye_aspekty_trevozhnykh_rasstroy/.
25. Суслина ЗА, Федорова ТН, Максимова МЮ, Рысина ТВ, Стволинский СЛ, Храпова ЕВ. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2000;100(10):34–38. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/mruxzh>.
26. Суслина ЗА, Федорова ТН, Максимова МЮ, Рысина ТВ, Стволинский СЛ, Храпова ЕВ. Antioxidant therapy in ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2000;100(10):34–38. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/mruxzh>.
27. Яхно НН, Захаров ВВ. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. *ПМЖ.* 2002;(1):539–552. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kognitivnye_i_emocionalno-afektivnye_narusheniya_pri_discirkulyatornoy_encefalopatii/.
28. Яхно НН, Захаров ВВ. Cognitive and emotional-affective disorders in dyscirculatory encephalopathy. *RMJ.* 2002;(1):539–552. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kognitivnye_i_emocionalno-afektivnye_narusheniya_pri_discirkulyatornoy_encefalopatii/.
29. Болдырев АА. Окислительный стресс и мозг. *Соросовский образовательный журнал.* 2001;7(4):21–28. Режим доступа: https://web.archive.org/web/20050428192720/http://journal.issep.rssi.ru/articles/pdf/0104_021.pdf.
30. Болдырев АА. Oxidative stress and brain. *Soros Educational Journal.* 2001;7(4):21–28. (In Russ.) Available at: https://web.archive.org/web/20050428192720/http://journal.issep.rssi.ru/articles/pdf/0104_021.pdf.
31. Beluche I, Carrière I, Ritchie K, Ancelin ML. A prospective study of diurnal cortisol and cognitive function in community-dwelling elderly people. *Psychol Med.* 2010;40(6):1039–1049. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991103>.
32. Lenze EJ, Dixon D, Mantella RC, Dore PM, Andreescu C, Reynolds CF 3rd et al. Treatment-related alteration of cortisol predicts change in neuropsychological function during acute treatment of late-life anxiety disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012;27(5):454–462. <https://doi.org/10.1002/gps.2732>.
33. Girard C, Liu S, Cadepond F, Adams D, Lacroix C, Verleye M et al. Etifoxine improves peripheral nerve regeneration and functional recovery. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(51):20505–20510. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811201106>.
34. Ugale RR, Sharma AN, Kokare DM, Hirani K, Subhedar NK, Chopde CT. Neurosteroid allopregnanolone mediates anxiolytic effect of etifoxine in rats. *Brain Res.* 2007;1184:193–201. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.09.041>.
35. Do Rego JL, Vaudry D, Vaudry H. The non-benzodiazepine anxiolytic drug etifoxine causes a rapid, receptor-independent stimulation of neurosteroid biosynthesis. *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0120473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120473>.
36. Servant D, Graziani PL, Moyse D, Parquet PJ. Traitement du trouble de l'adaptation avec anxiété: évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'éti-foxine par un essai en double aveugle contre produit de référence. *Encephale.* 1998;24(6):569–574. Available at: <https://gabax.com/wp-content/uploads/2018/05/ENCEP-TAA-Etifoxine.pdf>.
37. Taylor JM, Allen AM, Graham A. Targeting mitochondrial 18 kDa translocator protein (TSPO) regulates macrophage cholesterol efflux and lipid phenotype. *Clin Sci (Lond).* 2014;127(10):603–613. <https://doi.org/10.1042/CS20140047>.
38. Бородин ВИ, Зубко ВГ. Широкие возможности применения нового анксиолитика Стрезам®. *ПМЖ.* 2009;(11):806–809. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Shirokie_vozmozhnosti_primeneniya_novogo_anksiolitika_Strezam/.
39. Бородин ВИ, Зубко ВГ. Wide possibilities for using the new anxiolytic Stresam®. *RMJ.* 2009;(11):806–809. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Shirokie_vozmozhnosti_primeneniya_novogo_anksiolitika_Strezam/.
40. Girard C, Liu S, Adams D, Lacroix C, Sinéus M, Boucher C et al. Axonal regeneration and neuroinflammation: roles for the translocator protein 18 kDa. *J Neuroendocrinol.* 2012;24(1):71–81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02215.x>.
41. Aouad M, Charlet A, Rodeau JL, Poiseau P. Reduction and prevention of vincristine-induced neuropathic pain symptoms by the non-benzodiazepine anxiolytic etifoxine are mediated by 3α-reduced neurosteroids. *Pain.* 2009;147(1-3):54–59. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.08.001>.
42. Bourin M, Hascoët M. Implication of 5-HT2 receptor subtypes in the mechanism of action of the GABAergic compound etifoxine in the four-plate test in Swiss mice. *Behav Brain Res.* 2010;208(2):352–358. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.11.046>.
43. Verleye M, André N, Gillardin JM. Lack of interaction between etifoxine and CRF1 and CRF2 receptors in rodents. *Neurosci Res.* 2006;56(1):53–60. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2006.05.005>.
44. Дубницкая ЭБ, Воронова ЕИ. Открытое натуралистическое исследование эффективности и безопасности этифоксина (Стрезам) при терапии соматизированных депрессий. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2014;(6):23–27. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-06-2014/otkrytoe_naturalisticheskoe_issledovanie_effektivnosti_i_bezopasnosti_etifoksina_strezama_pri_terapii/.
45. Дубницкая ЭБ, Воронова ЕИ. An open naturalistic study of the effectiveness and safety of etifoxine (Stresam) in the treatment of somatized depression. *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya.* 2014;(6):23–27. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-06-2014/otkrytoe_naturalisticheskoe_issledovanie_effektivnosti_i_bezopasnosti_etifoksina_strezama_pri_terapii/.
46. Юрьева ЛН, Огоренко ВВ, Анисимов СВ. Сравнительная оценка эффективности этифоксина (Стрезам) и гидазепема у пациентов с тревожно-депрессивным расстройством. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2012;(3):90–93. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/29719>.
47. Юрьева ЛН, Огоренко ВВ, Анисимов СВ. Comparative assessment of the effectiveness of etifoxine (Stresam®) and gidazepam in patients with anxiety-depressive disorder. *International Neurological Journal.* 2012;(3):90–93. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/29719>.
48. Андрищенко АВ, Бескова ДА, Романов ДВ. Психофармакотерапия генерализованной тревоги (опыт применения Стрезам и Атаракса). *Психические расстройства в общей медицине.* 2010;(1):33–36. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_raststroystva_v_obshchey_meditsine-01-2010/psikhofarmakoterapiya_generalizovannoy_trevogi_opyt_primeneniya_strezama_i_ataraksa/.
49. Андрищенко АВ, Бескова ДА, Романов ДВ. Psychopharmacotherapy of generalized anxiety (experience with Stresam and Atarax). *Mental Disorders in General Medicine.* 2010;(1):33–36. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_raststroystva_v_obshchey_meditsine-01-2010/psikhofarmakoterapiya_generalizovannoy_trevogi_opyt_primeneniya_strezama_i_ataraksa/.
50. Менделевич ВД. Диссомнические (инсомнические) расстройства: психоневрологическая дилемма в диагностике и терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(11-2):18–23. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611218-23>.
51. Менделевич ВД. Sleep disorders (insomnia) as a psychoneurological dilemma in the diagnosis and treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;116(11-2):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611218-23>.
52. Калашникова ТП, Сатюкова МО, Анисимов ГВ, Каракулова ЮВ. Генетические предпосылки дислексии и дисграфии у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(5):48–52. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305148>.
53. Калашникова ТП, Сатюкова МО, Анисимов ГВ, Каракулова ЮВ. Genetic background of dyslexia and dysgraphia in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(5):48–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305148>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – П.В. Аронов

Написание текста – Д.И. Черепакхин, Г.Н. Бельская

Сбор и обработка материала – Д.И. Черепакхин, П.В. Аронов

Обзор литературы – Д.И. Черепакхин, 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 – Pavel V. Aronov

Text development – Dmitry I. Cherepakhin, Galina N. Belskaya

Collection and processing of material – Dmitry I. Cherepakhin, Pavel V. Aronov

Literature review – Dmitry I. Cherepakhin, 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:

Аронов Павел Владимирович, к.м.н., доцент, психиатр-нарколог, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; info@fnkc-fmba.ru

Бельская Галина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая Многопрофильным клинико-диагностическим центром, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; belskaya@neurology.ru

Черепакхин Дмитрий Игоревич, врач-психиатр, Психиатрическая клиническая больница №1 имени Н.А. Алексеева; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 2; dimadimacher@gmail.com

Information about the authors:

Pavel V. Aronov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Psychiatrist-Narcologist, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, Russia, 125367; info@fnkc-fmba.ru

Galina N. Belskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Multispecialty Clinical Diagnostic Center, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; belskaya@neurology.ru

Dmitriy I. Cherepakhin, Psychiatrist, Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1; 2, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia; dimadimacher@gmail.com

Тревожные расстройства в клинической практике (обзор литературы с клинической иллюстрацией)

Д.С. Петелин¹, <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>, petelinhome1@yandex.ru

О.Ю. Сорокина¹, <https://orcid.org/0000-0001-8863-8241>, msolgasorokina@mail.ru

А.Н. Галаяутдинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9543-4041>, aysylu.gamirova@gmail.com

Ю.В. Долгополова¹, <https://orcid.org/0009-0006-8011-0307>, juliadolgoplova98@gmail.com

Б.А. Волель^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>, beatrice.volel@gmail.com

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

² Научный центр психического здоровья; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Резюме

Тревожные расстройства являются самой распространенной группой психических расстройств. Высокая распространенность тревожных расстройств и их негативное влияние на функционирование и качество жизни пациентов определяют необходимость их своевременной диагностики и терапии. В обзоре представлены данные о клинических проявлениях тревоги, а также об основных формах тревожных расстройств согласно современным классификациям психических расстройств. Проведен анализ соотношения между соматизированными и когнитивными проявлениями тревоги, обоснованы сложности диагностики и терапии у пациентов с доминированием соматизированной симптоматики. Описаны когнитивные особенности, свойственные пациентам с тревожными расстройствами. Даны подходы по диагностике и дифференциальному диагнозу тревожных расстройств, представлены данные об основных психометрических шкалах. Обоснована значимость клинического подхода при диагностике тревожных расстройств и описана роль параклинических методов установления диагноза. Согласно современным консенсусным документам и клиническим рекомендациям первыми линиями терапии тревожных расстройств являются когнитивно-поведенческая терапия и применение препаратов из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина; описаны основы действия обоих методов. С учетом современных исследований показано, что оба подхода имеют ограничения, что предопределяет необходимость использования лекарственных препаратов с альтернативным механизмом действия. Одним из таких препаратов является современный мультимодальный анксиолитик Авиандр, который успел продемонстрировать высокую эффективность и безопасность при терапии пациентов с наиболее тяжелой формой тревожных расстройств – генерализованным тревожным расстройством. Основные положения обзора проиллюстрированы клиническим примером успешного применения Авиандра у пациента с генерализованным тревожным расстройством.

Ключевые слова: тревога, тревожные расстройства, генерализованное тревожное расстройство, когнитивно-поведенческая терапия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, 2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиrido[4,3-*b*]индол

Для цитирования: Петелин ДС, Сорокина ОЮ, Галаяутдинова АН, Долгополова ЮВ, Волель БА. Тревожные расстройства в клинической практике (обзор литературы с клинической иллюстрацией). *Медицинский совет*. 2024;18(12):52–60. <https://doi.org/10.21518/ms2024-297>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anxiety Disorders in Clinical Practice (Clinical Observation and Literature Review)

Dmitry S. Petelin¹, <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>, petelinhome1@yandex.ru

Olga Yu. Sorokina¹, <https://orcid.org/0000-0001-8863-8241>, msolgasorokina@mail.ru

Aysylu N. Galiautdinova¹, <https://orcid.org/0000-0002-9543-4041>, aysylu.gamirova@gmail.com

Yulia V. Dolgoplova¹, <https://orcid.org/0009-0006-8011-0307>, juliadolgoplova98@gmail.com

Beatrice A. Volel^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>, beatrice.volel@gmail.com

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

² Mental Health Research Center; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Anxiety disorders are the most common group of mental disorders. The high prevalence of anxiety disorders and their negative impact on the functioning and quality of life of patients determines the need for timely diagnosis and therapy. The review presents data on the clinical manifestations of anxiety, as well as on the main forms of anxiety disorders according to current classifications of mental disorders. An analysis is conducted on the relationship between somatic and cognitive manifestations of anxiety, explaining the difficulties in diagnosing and treating patients with a predominance of somatic symptoms. Cognitive

features specific to patients with anxiety disorders are described. Approaches to the diagnosis and differential diagnosis of anxiety disorders are provided, along with information on main psychometric scales. The importance of a clinical approach in diagnosing anxiety disorders is justified, and the role of para-clinical methods in establishing a diagnosis is described. According to recent consensus documents and clinical guidelines, the first-line therapies for anxiety disorders are cognitive-behavioral therapy and the use of selective serotonin reuptake inhibitors; the basics of both methods are described. Considering current research, both approaches have drawbacks, which necessitates the use of medication with an alternative mechanism of action. One such medication is the modern multimodal anxiolytic Aviandr, which has demonstrated high effectiveness and safety in treating patients with the most severe form of anxiety disorders – generalized anxiety disorder. The main points of the review are illustrated with a clinical example of the successful use of Aviandr in a patient with generalized anxiety disorder.

Keywords: anxiety, anxiety disorders, generalized anxiety disorder, cognitive-behavioural therapy, selective serotonin reuptake inhibitors, 2,8-dimethyl-5-(2-phenylethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole

For citation: Petelin DS, Sorokina OYu, Galautdinova AN, Dolgopolova YuV, Volel BA. Anxiety Disorders in Clinical Practice: Clinical Observation and Literature Review. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(12):52–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-297>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Тревожные расстройства являются самой распространенной группой психических расстройств в современном мире. Доступные эпидемиологические данные свидетельствуют в пользу того, что на протяжении жизни по меньшей мере каждый четвертый житель земного шара какое-то время страдает от тревожного расстройства, а годовая распространенность составляет около 10% общемировой популяции [1, 2]. В связи с высокой распространенностью и выраженным негативным влиянием на уровень функционирования населения тревожные расстройства представляют собой важную медико-социальную проблему [3].

Кроме того, было показано, что наличие тревожных расстройств (наряду с депрессией) выступает в качестве одного из наиболее достоверных предикторов худшего течения целого ряда соматических заболеваний – кардиологических, пульмонологических, неврологических и других [4–9]. В связи с этим диагностика и терапия тревожных расстройств являются важной научно-практической задачей. Настоящий обзор посвящен обсуждению клинической картины, подходов к диагностике и терапии тревожных расстройств в реальной клинической практике.

КЛИНИЧЕСКИЙ СПЕКТР ПРОЯВЛЕНИЙ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Наблюдаемые клинические проявления тревоги крайне многообразны, в связи с чем существует несколько подходов к их классификации. Наиболее применимым является деление симптомов тревоги на реализующие в теле (соматическая тревога) и в психической сфере (когнитивная тревога) [10]. Кроме того, с практической точки зрения систематику можно дополнить как минимум двумя кластерами симптомов тревоги – реализуемые в поведении, мимике и парамимике (объективно наблюдаемая тревога), а также поведенческие эквиваленты тревоги [11]. Спектр клинических проявлений тревоги с учетом вышеизложенного деления представлен в *табл. 1*.

Следует учитывать, что большинство пациентов с тревожными расстройствами в общемедицинской практике будут обращаться за медицинской помощью в связи с соматическими проявлениями тревоги. Так, в одном из исследований было показано, что 90% всех первичных диагнозов генерализованного тревожного расстройства (ГТР) устанавливается у пациентов, которые обратились за медицинской помощью по поводу одного или нескольких телесных симптомов [12]. Считается, что соматические

● **Таблица 1.** Спектр клинических проявлений тревоги

● **Table 1.** Spectrum of clinical anxiety presentations

Наблюдаемые внешние проявления тревоги	Поведенческие эквиваленты тревоги	Когнитивная тревога	Соматическая тревога
- Ускоренная речь и моторика - Вздрагивание в ответ на неожиданные звуки - Неусидчивость - Усиление мелкой моторики - Растерянность - Избирательное внимание к негативной информации - Раздражительность	- Избегающее поведение - Повторное ознакомление с беспокоящей информацией в интернете - Склонность переспрашивать по несколько раз волнующие вопросы - Стремление к повторным обследованиям - Перепроверки	- Чувство внутреннего напряжения - Страх за будущее - Ощущение, что может произойти нечто ужасное - Непереносимость неопределенности - Страх потери контроля за своими действиями - Страх смерти - Чувство нереальности окружающего мира - Трудности засыпания из-за наплыва тревожных мыслей	- Одышка - Чувство перебоев в работе сердца, ускорение ЧСС - Тошнота - Болезненность или дискомфорт в грудной клетке или животе - Учащенная дефекация или мочеиспускание - Мышечное напряжение и болевые синдромы - Потливость - Приливы жара - Головокружение - Кожный зуд - Сухость во рту - Чувство кома в горле - Парестезии

проявления тревоги формируются вследствие сочетания двух механизмов. Во-первых, многие симптомы тревоги, такие как учащенное сердцебиение и дыхание, сухость во рту, потливость и мышечное напряжение, отражают активацию симпатической нервной системы. Во-вторых, появление клинически значимой тревоги ассоциировано с повышением внимания к любым телесным ощущениям, что приведет к формированию гастроинтестинального дискомфорта, кожного зуда и других симптомов [13].

Когнитивные симптомы тревоги также достаточно многообразны и представляют собой, по существу, патологически стойкие и дезадаптивные когнитивные установки, касающиеся реагирования на потенциальные угрозы [14]. Исследования в области когнитивной психологии позволили идентифицировать основные когнитивные особенности, свойственные пациентам с патологической тревожностью. Наибольшее значение имеют три когнитивные особенности [15]:

1) Руминативное мышление – неспособность переключить внимание и отвлечься от тревожных мыслей, буквально «пережевывание» тревожных мыслей.

2) Нетерпимость к неопределенности – стремление в любой ситуации получать как можно более подробную информацию, выраженное усиление тревоги при незначении даже незначимой информации.

3) Катастрофизация – систематическая склонность к тому, чтобы в неопределенной ситуации трактовать ее в отрицательную сторону, рассматривать минимальные признаки негативного события как безусловное доказательство.

В общемедицинской практике у большинства пациентов с тревожными расстройствами будут отмечаться как

соматические, так и когнитивные симптомы, причем они будут образовывать тенденцию к формированию порочного круга. Так, наличие когнитивной тревоги приводит к повышенному вниманию к телесным симптомам, повышенной рефлексии в отношении интернальных ощущений, которые, в свою очередь, выступают в качестве безусловного доказательства правильности имеющихся когнитивных установок [13]. Например, пациент со страхом за здоровье может фиксироваться на ощущениях в области сердца и будет обостренно ощущать клинически незначимые экстрасистолы, которые, в свою очередь, будут выступать для пациента подтверждением имеющихся опасений по поводу возможной смерти от аритмии.

ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

В связи с пересмотром диагностических критериев и систематики психических расстройств перечень основных тревожных расстройств претерпел некоторые изменения. В частности, в последних редакциях международных диагностических систем (МКБ-11, DSM-V) за пределы тревожных расстройств были вынесены такие нозологические категории, как посттравматическое стрессовое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство. Вместе с тем группа тревожных расстройств обогатилась за счет таких расстройств, как сепарационное тревожное расстройство и селективный мутизм. Данные расстройства не упоминаются в МКБ-10, однако знание о круге основных расстройств имеет большое значение для клинициста. Основные типы тревожных расстройств с краткой клинической характеристикой представлены в *табл. 2*.

- **Таблица 2.** Основные клинические проявления тревожных расстройств по МКБ-10
- **Table 2.** Main clinical presentations of anxiety disorders as provided by ICD-10 guidelines

Расстройство	Клиническая характеристика
Паническое расстройство	Дискретные эпизоды выраженной тревоги Вне приступов паники клинически значимой тревоги не отмечается Приступы паники формируются спонтанно Длительность приступов – от нескольких минут до часа
Генерализованное тревожное расстройство	Выраженное чувство страха и беспокойства, которое беспокоит пациента длительно Типично волнообразное изменение выраженности тревоги практически без светлых промежутков Длительность – от шести месяцев
Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	У пациента отмечаются субклинически выраженные симптомы как депрессии, так и тревоги Выраженность симптомов как депрессии, так и тревоги недостаточна, чтобы поставить диагноз другого тревожного расстройства и/или депрессивного эпизода
Агорафобия	Стойкий и выраженный страх нахождения в определенном месте или ситуации, например в метро, переполненном автобусе, лифте и т.д. Может сопровождаться приступами паники, которые развиваются только при нахождении в месте или ситуации, которая вызывает страх
Социальные фобии	Страх выполнения определенных действий или нахождения в ситуации, которая связана с наблюдением со стороны окружающих. Чаще всего включает страх публичных выступлений, работы под наблюдением, приема пищи, посещения общественных туалетов. Характерно наличие избегающего поведения
Специфические фобии	Страх перед определенным предметом или ситуацией, которые не могут быть отнесены к агорафобии или социальным фобиям, например страх пауков, собак или забора крови
Сепарационное тревожное расстройство	Страх отделения от значимого человека (родителя, партнера, детей), его утраты. В первую очередь характерно появление нарушений сна и соматизированной тревоги. Считается более характерным для детей, однако может отмечаться в любой возрастной категории
Селективный мутизм	Неспособность говорить в определенных социальных ситуациях, которые сопряжены с тревогой и дискомфортом

Тяжесть и влияние на функционирование оцениваются неоднозначно для различных расстройств. Согласно современным данным, ГТР представляется наиболее тяжелой формой тревожных расстройств, что связано в первую очередь с ежедневной представленностью симптомов тревоги и длительным персистированием данного расстройства [16].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

К настоящему моменту имеются лишь два валидированных подхода к диагностике тревожных расстройств – клинический и психометрический. Клинический подход основан на детальном расспросе пациента, оценке его поведения, вербальных и невербальных признаков наличия тревоги, а также на получении объективных сведений от сопровождающих пациента лиц. К числу основных психометрических инструментов скрининга и диагностики тревожных расстройств относятся следующие [17]:

1) GAD-2 (Generalized anxiety disorder 2) [18] – кратчайший опросник для скрининга тревожных расстройств, состоящий из двух вопросов. Имеет достаточно высокую чувствительность, но низкую специфичность, что определяет его использование в качестве инструмента первоначального скрининга.

2) HADS (Hospital anxiety and depression scale) [19] – госпитальная шкала тревоги и депрессии. Инструмент, позволяющий быстро выявлять у пациентов наличие как тревоги, так и депрессии.

3) Опросник выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List-90- Revised – SCL-90-R) [20]. Данный опросник позволяет оценивать актуальный психопатологический симптоматический статус у больных с различными нервно-психическими заболеваниями.

4) Шкала тревоги Бека (The Beck Anxiety Inventory – BAI) [21]. Это клиническая тестовая методика, предназначенная для скрининга тревоги и оценки степени ее выраженности.

5) Шкала тревоги Гамильтона (The Hamilton Anxiety Rating Scale, сокр. HARS) [22]. Клиническая рейтинговая шкала, предназначенная для измерения тяжести тревожных расстройств. Шкала тревоги Гамильтона является «золотым стандартом» клинических научных исследований, т.к. позволяет клинически достоверно оценить выраженность тревожных расстройств в широком диапазоне.

6) Шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory – STAI) [23]. Шкала является информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека).

Помимо клинического и психометрического подхода, большое значение имеет использование лабораторных и инструментальных методов обследования. Несмотря на отсутствие объективных валидированных маркеров тревожных расстройств, параклинические методы играют большую роль в исключении соматоневрологической патологии, которая может имитировать наличие тревожной симптоматики [1, 11]. В спектре дифференциального диагноза традиционно упоминаются такие

заболевания, как гипертиреоз, феохромоцитома, бронхиальная астма, нарушения ритма сердца и эпилепсия. Кроме того, тестовые панели на наркотические препараты позволяют исключить связь тревожной симптоматики с эффектом психоактивных веществ (например, при интоксикации амфетаминами или синтетическими каннабиноидами) либо с их отменой (абстиненция после системного потребления бензодиазепиновых транквилизаторов или барбитуратов).

Получение достоверных инструментальных и лабораторных маркеров наличия тревожных расстройств до сих пор остается трудноразрешимой задачей. Так, в исследованиях были получены данные о статистически достоверных отличиях между здоровыми добровольцами и пациентами с тревожными расстройствами по таким параметрам, как уровень кортизола, субстанции Y или кожной электрической проводимости. Однако ни один из обсуждаемых параметров не смог продемонстрировать достаточной чувствительности и специфичности для оправданного использования в клинической практике [1]. В последние годы все большее внимание исследователей привлекает применение методов диагностики, основанных на анализе движения глаз (eye-tracking) и вербальных характеристик, свойственных пациентам [24, 25].

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Согласно современным клиническим рекомендациям и данным рандомизированных исследований, двумя основными подходами к терапии тревожных расстройств являются психотерапия, в первую очередь когнитивно-поведенческая (КПТ) и психофармакотерапия.

По данным метаанализов, КПТ является достоверно эффективным методом терапии всего спектра тревожных расстройств [2, 26, 27]. Однако в целом эффект проявляется более отчетливо в отношении ГТР, в то время как усредненный размер эффекта в случае социальных фобий и панического расстройства несколько ниже [28]. Принято считать, что эффект КПТ в отношении тревожных расстройств связан с идентификацией и коррекцией автоматических тревожных мыслей, которые свойственны для всех пациентов с тревожными расстройствами [15, 29]. К ключевым преимуществам КПТ относят безопасность, отсутствие потенциала для лекарственных взаимодействий, а также формирование длительного терапевтического эффекта после проведенного курса терапии. Тем не менее следует учитывать, что большинство исследований долгосрочного эффекта КПТ в отношении тревожных расстройств фокусировалось на катмнезе не более одного года после завершения курса [30].

Основными недостатками КПТ при терапии тревожных расстройств является ее относительно высокая стоимость при сравнении с психофармакотерапией, а также ее недостаточная доступность для многих категорий пациентов. Кроме того, в ряде исследований было показано, что КПТ более эффективна только у пациентов, мотивированных в достаточной степени, а конечный результат напрямую зависит от усилия пациента [31].

Первой линией психофармакотерапии тревожных расстройств являются препараты из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [2, 11]. Несмотря на то что данные лекарственные препараты традиционно описываются как антидепрессанты, они обладают целым рядом клинических эффектов, которые реализуются вне зависимости от наличия у пациента депрессий. В числе таких эффектов на первом месте стоит противотревожный. Современные клинические рекомендации подтверждают, что все доступные в настоящее время СИОЗС эффективны при всех основных формах тревожных расстройств [2, 17, 32] и в целом их эффективность сопоставима. Аналогично антидепрессивному он реализуется при системном приеме препарата в течение по меньшей мере 2–3 нед., в то время как краткосрочный прием СИОЗС в большей степени ассоциирован с появлением/усилением тревоги, нарушениями сна и прочими симптомами. Подобный бифазный характер воздействия СИОЗС на тревогу объясняется их эффектами в отношении некоторых молекулярных мишеней. В первую очередь речь идет о серотониновых рецепторах 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A} и 5-HT₇ [33–35]. Важнейшими физиологическими эффектами от связывания серотонина с обсуждаемыми подтипами рецепторов является активация центральной нервной системы, супрессия сна, активация тревоги и бдительности в отношении возможных угроз со стороны окружающей среды [36]. В связи с этим первоначальное повышение концентрации серотонина в синаптической щели вследствие блокады обратного захвата приводит к более интенсивной активации обсуждаемых подтипов рецепторов серотонина и формированию побочных эффектов. В свою очередь, развитие противотревожного эффекта ассоциировано с постепенным снижением чувствительности (десенситизации) серотониновых рецепторов [37].

Однако десенситизация при помощи СИОЗС является не единственным механизмом, посредством которого может быть реализован противотревожный эффект. В целом ряде исследований было показано, что блокада рецепторов 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} и в меньшей степени 5-HT₇ также может приводить к их десенситизации вместо формирования толерантности к блокирующему препарату (т.н. обратная толерантность) [38]. Именно с этим механизмом связано наличие противотревожного эффекта у целого ряда препаратов, например атипичных антипсихотиков (в первую очередь кветиапина) и мультимодальных антидепрессантов (тразодон и мirtазапин) [39, 40]. Подтверждением десенситизации серотониновых рецепторов вследствие их блокады является тот факт, что присоединение небольших доз блокаторов серотониновых рецепторов (тразодона, кветиапина и др.) снижает выраженность побочных эффектов от СИОЗС, но не снижает их долгосрочную эффективность [41, 42].

Тем не менее широкое использование блокаторов серотониновых рецепторов (мirtазапин, кветиапин и др.) в клинической практике может быть затруднено в связи с тем, что абсолютное большинство этих препаратов также обладает выраженным сродством к целому ряду других рецепторов, что определяет у них наличие

таких побочных эффектов, как седация, повышение массы тела, нарушение толерантности к глюкозе и т.д. [43].

Удачной альтернативой для терапии тревожных расстройств является новый отечественный мультимодальный анксиолитический препарат 2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола гидрохлорид (Авиандр®). Данное лекарственное соединение, согласно доступным данным, обладает сродством к целому ряду рецепторов, в числе которых 5-HT₇, 5-HT_{2A}, 2-HT_{2C}, 5-HT₆, а также адренорецепторы и гистаминовые рецепторы первого подтипа [44]. Подобный фармакологический профиль позволяет препарату оказывать достоверное анксиолитическое действие, а также прокогнитивное и мягкое активирующее действие. Доказательная база для применения Авиандра в настоящее время свидетельствует в пользу его достоверной эффективности и безопасности у пациентов с диагнозом ГТР [44]. С целью проиллюстрировать основные положения статьи ниже приводится клиническое наблюдение применения Авиандра у пациента с ГТР.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент 38 лет, заместитель директора предприятия. Наследственность психопатологически не отягощена. Отягощена по линии отца по сердечно-сосудистым заболеваниям (гипертоническая болезнь, несколько перенесенных инфарктов миокарда).

Родился от нормально протекавшей беременности, раннее развитие по возрасту. С малых лет формировался по характеру тревожным, привязанным к близким, с трудом адаптировался в детских дошкольных учреждениях. Был склонен к ночным страхам, которые сохранялись до среднего школьного возраста. Часто болел простудными заболеваниями, подолгу отмечал астенические проявления после разрешения инфекционного процесса – около месяца жаловался на вялость, разбитость, потливость.

В школу пошел по возрасту, успевал на «хорошо» и «отлично». С началом обучения в школе несколько изменился по характеру, стал более педантичным, стремился, чтобы домашние задания были сделаны идеально, появилась склонность к перепроверкам. При выступлениях у доски отмечал выраженное волнение, лучше справлялся с выполнением письменных заданий. Любил точные науки, черчение.

В отношениях со сверстниками был на вторых ролях. Вместе с тем, будучи покладистым, хорошо находил общий язык с другими людьми, всегда был в компаниях. Спортom заниматься не любил, быстро утомлялся при выполнении физических нагрузок.

Интерес к противоположному полу с 14 лет, в отношениях с девушками также был стеснительным, нерешительным, было несколько влюбленностей на расстоянии, во время которых так и не решился сказать о своей симпатии. В брак вступил в возрасте 23 лет. В отношениях с супругой был на вторых ролях, сосредотачивался на финансовом обеспечении семьи, перекладывая на жену принятие всех основных решений. От брака двое детей 11 и 13 лет.

После окончания школы закончил техникум по технической специальности, однако по ней никогда не работал – с 22 лет по инициативе близкого друга начал помогать ему с ведением коммерческой деятельности. В сотрудничестве с ним чувствовал себя комфортно и на своем месте – занимался перепроверкой финансовой отчетности, оценивал риски ведения предпринимательской деятельности. В результате по мере роста бизнеса друга постепенно стал его заместителем, всю жизнь до настоящего момента проработав на одном месте. Ценился начальником и коллегами за внимательность к деталям, педантичность, ответственность.

Во время выполнения рабочих обязанностей был склонен к формированию соматизированных тревожных реакций в ответ на стрессовые ситуации – на протяжении 2–3 лет отмечал нарушения ночного сна, головные боли сдавливающего характера, головокружение, ускоренное сердцебиение. По рекомендации родственников принимал настойку пустырника, после которой подобные проявления проходили.

Развернутое психическое неблагополучие постепенно стал отмечать в возрасте 36 лет. После нескольких психотравмирующих событий за короткий промежуток времени (риск банкротства предприятия, перелом ноги у старшего сына, инфаркт у отца) отметил появление целого ряда симптомов – стойкого несистемного головокружения, слабости, вялости, мышечных подергиваний. К свойственным пациенту ранее сдавливающим головным болям присоединились также давящие боли в области мышц шеи и надплечья, спины. Несмотря на то что все стрессовые ситуации в течение полугода полностью разрешились, самочувствие улучшилось лишь незаметно. Обратил внимание на то, что тяжелее, чем раньше, стало выполнять рабочие обязанности, казалось, что стал более рассеянным, невнимательным, приходилось повторно перепроверять за собой выполненные дела. Описанная выше симптоматика персистировала также и в выходные дни, в отпуске, даже за две-три недели отдыха полностью не восстанавливался. Отметил, что стал в целом более нервным, склонным к интенсивной тревоге за близких, начал досаждать жене и детям звонками в том случае, если они где-либо задерживались, что ранее было ему несвойственно.

В связи с наличием симптоматики обращался за помощью к врачам общей практики, неврологам, органической патологии выявлено не было. Были установлены диагнозы – астено-невротический синдром, вегетососудистая дистония, хроническая головная боль напряжения, цервикалгия. Проходил сеансы физиотерапии, общеукрепляющую терапию без эффекта. От рекомендованного неврологом приема гидроксизина быстро отказался из-за развития выраженной сонливости и трудностей выполнения рабочих обязанностей. Была предпринята одна попытка назначения курса СИОЗС (неврологом был назначен пароксетин в дозе 20 мг утром). После первого же приема препарата отметил выраженное ухудшение самочувствия с ускорением пульса до 100 уд/мин, усилением головных болей и болей в области шеи, появлением выраженной тошноты. Несмотря на то что в течение 2–3 ч

состояние нормализовалось, вечером отметил повторное ухудшение – не смог уснуть в течение полутора часов, на фоне чего усилилось головокружение, появилась сухость во рту. В связи с этим препарат более не принимал. Был направлен на консультацию в психотерапевтическое отделение УКБ №3 Сеченовского Университета.

Психический статус: на приеме в сопровождении жены, одет опрятно, выглядит несколько нерешительным, взволнованным, речь сбивчивая, формальных расстройств мышления не выявляется. В беседе с врачом жалуется на продолжающийся в течение последних двух лет «нервный срыв». На первом плане жалобы на многочисленные неприятные телесные симптомы, такие как чувство мышечного напряжения, нерезко выраженные подергивания мышц, давящие боли, локализованные в области волосистой части головы, мышц шеи и плечевого пояса. Также беспокоит чувство головокружения несистемного характера, которое описывает как «неясность в голове», звон в ушах, чувство близости к обмороку. Время от времени на фоне нагрузки или эмоционального напряжения испытывает неприятные ощущения в области сердца, чувство перебоев в его работе, болезненность за грудиной.

В процессе беседы сообщает, что в течение последних двух лет испытывает выраженную тревожность, чувство внутреннего напряжения, не способен расслабиться до конца даже в полностью комфортной обстановке. Подчеркивает, что и раньше был склонен к тому, чтобы беспокоиться о целом ряде вещей, таких как финансовое благополучие, здоровье родственников и друзей, однако сейчас описанные опасения стали постоянными и беспокоят фактически ежедневно.

Сон нарушен по типу периодических трудностей засыпания, частых ночных пробуждений. Однако даже в том случае, если продолжительность сна достаточна, описывает его как плохой по качеству, не освежающий. Жалуется на стойкую и выраженную утомляемость, уже с утра чувствует себя усталым, что сохраняется и во время выполнения рабочих обязанностей. Из-за чувства сонливости, утомляемости сократил нерабочие дела, хобби. Аппетит не нарушен, в весе не теряет. На работе беспокоит также несвойственное ранее чувство рассеянности внимания, трудности удержания в голове привычного объема информации. В связи с этим испытывает дополнительную тревогу, перепроверяет за собой по нескольку раз все важные документы.

Ипохондрической фиксации не выявлено, сам пришел к выводу, что имеющаяся симптоматика является следствием перенесенных стрессов, однако испытывает выраженную тревогу в отношении будущего, опасается, что не сможет выздороветь. Больше всего обеспокоен тем фактом, что сами по себе переживания по поводу стрессорных событий уже давно деактуализировались, однако симптомы сохраняют прежнюю интенсивность. Испытывает также большое беспокойство по поводу психофармакотерапии, многократно в течение беседы возвращается к тому, насколько для него были тягостными побочные эффекты во время назначения пароксетина и гидроксизина.

Высказывает пожелание найти безопасную и эффективную альтернативу. На лечение настроен, декларирует желание прислушиваться к любым рекомендациям врача. Стойко сниженного настроения не выявляется, сообщает, что, несмотря на имеющуюся симптоматику, сохранил способность радоваться вкусной еде, общению с близкими, тепло отзываясь о детях. Суицидальные мысли отрицает. Строит планы на будущее.

При психометрической оценке по шкале тревоги Гамильтона – 25 баллов (соответствует выраженной тревожной симптоматике), по шкале депрессии Гамильтона – 9 баллов (соответствует депрессивной симптоматике легкой степени). По визуально-аналоговой шкале оценки дневной сонливости – 41 из 100 мм. При оценке когнитивных функций по шкале МоСА – 27 баллов (соответствует норме).

Диагноз «Генерализованное тревожное расстройство (F41.1)».

Обоснование диагноза: состояние пациента определяется хронически персистирующей тревожной симптоматикой как идеаторного (опасения за жизнь и здоровье близких, беспокойство по поводу собственных когнитивных функций), так и соматизированного круга. Жалобы пациента на утомляемость являются недостаточными для диагностики как аффективных расстройств, так и неврастении и должны рассматриваться как закономерное следствие длительного персистирования тревоги. С учетом длительности течения тревоги (более 6 мес.) и флюктуирующего характера жалоб диагноз ГТР представляется очевидным.

При подборе пациенту лекарственной терапии следует учесть несколько особенностей его состояния. Во-первых, пациент продемонстрировал плохую переносимость препаратов как с выраженным седативным действием, так и первой линии терапии ГТР. Во-вторых, в симптоматическом профиле пациента большую роль играет как выраженное чувство утомляемости, так и когнитивные нарушения, что требует назначения препарата без выраженного седативного эффекта и с определенными прокогнитивными свойствами. В связи с этим оптимальным препаратом в данном случае является Авиандр, эффективность и безопасность которого была показана в мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании [38]. При этом авторы обнаружили, что курс терапии Авиандром приводил к достоверному снижению дневной сонливости, что крайне желательно для данного пациента.

В связи с этим Авиандр был назначен в дозе 40 мг точно (по 20 мг два раза в день).

На повторном осмотре спустя месяц пациент сообщил о существенном улучшении самочувствия. Отметил достоверное снижение выраженности тревоги уже в течение первой недели приема лекарственного препарата – прошло чувство головокружения, улучшился сон (стал быстрее засыпать, сократилось число ночных пробуждений), стал меньше утомляться в течение дня. В дальнейшем к моменту повторного приема самочувствие дополнительно улучшилось за счет улучшения когнитивных функций, снижения интенсивности болевой симптоматики в спине, шее и голове. Терапию переносил хорошо без значительных побочных эффектов.

Психометрические данные повторного приема по шкале тревоги Гамильтона – 11 баллов (соответствует легкой тревожной симптоматике), по шкале депрессии Гамильтона – 5 баллов (соответствует отсутствию депрессивной симптоматики). По визуально-аналоговой шкале оценки дневной сонливости – 26 из 100 мм. При оценке когнитивных функций по шкале МоСА – 29 баллов (соответствует норме).

Пациенту рекомендовано продолжение курса терапии в течение еще полугода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тревожные расстройства относятся к числу наиболее распространенных и социально значимых форм психической патологии. Согласно данным литературы, наиболее клинически значимым и тяжелым среди тревожных расстройств является ГТР. Существует большое количество как нелекарственных, так и лекарственных методов терапии ГТР, однако для первой линии фармакотерапии ГТР, СИОЗС характерно наличие большого числа побочных эффектов и наступление терапевтического эффекта спустя определенный промежуток времени. В связи с этим существует необходимость в эффективных препаратах с альтернативным механизмом действия – одним из таких является инновационный мультимодальный анксиолитик Авиандр.



Поступила / Received 08.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 26.06.2024

Принята в печать / Accepted 09.07.2024

Список литературы / References

1. Craske MG, Stein MB, Eley TC, Milad MR, Holmes A, Rapee RM, Wittchen HU. Anxiety disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(3):17024. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.24>.
2. Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS, Costa DLDC, Denys D, Dilbaz N et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2023;24(2):79–117. <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2086295>.
3. McKnight PE, Monfort SS, Kashdan TB, Blalock DV, Calton JM. Anxiety symptoms and functional impairment: A systematic review of the correlation between the two measures. *Clin Psychol Rev*. 2016;45:115–130. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.10.005>.
4. Фомичева АВ, Андреев ДА, Волель БА. Психические расстройства при хронической сердечной недостаточности. *Психиатрия*. 2021;19(4):109–124. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-109-124>.
5. Fomicheva AV, Andreev DA, Volel BA. Mental Disorder in Chronic Heart Failure. *Psychiatry*. 2021;19(4):109–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-109-124>.
6. Ovcharenko S, Galetskayte Y, Romanov D, Petelin D, Volel B. Identification of Different Profiles of Illness Perception in COPD Patients: Results of Cluster Analysis. *Open Respir Med J*. 2022;16:e187430642112141. <https://doi.org/10.2174/18743064-v16-e2112141>.
7. Овчаренко СИ, Трошина ДВ, Соколова ПС, Волель БА. Психосоматические функциональные расстройства в пульмонологической практике. *Пульмонология*. 2023;33(3):386–392. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-3-386-392>.
8. Ovcharenko SI, Troshina DV, Sokolova PS, Volel BA. Psychosomatic functional disorders in pulmonary practice. *Pulmonologiya*. 2023;33(3):386–392. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-3-386-392>.
9. Петелин ДС, Сорокина ОЮ, Трошина ДВ, Сигиневич ЮА, Ефимочкина СМ, Волель БА. Тревожные расстройства в общей медицинской практике –

- клиническая картина, диагностика, оптимизированные подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2023;(3):110–118. <https://doi.org/10.21518/ms2023-053>.
- Petelin DS, Sorokina OY, Troshina DV, Siginevich YA, Efimochkina SM, Volel BA. Anxiety disorders in general medical practice – clinical picture, diagnosis, optimized approaches to therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(3):110–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-053>.
8. Богданова РС, Щекожихин ДЮ, Суворов АЮ, Волель БА, Фомичева АВ, Белова СС и др. Оценка влияния тревожно-депрессивных расстройств на приверженность к антикоагулянтной терапии среди пациентов с фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5081. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5081>.
 - Bogdanova RS, Shchekochikhin DYU, Suvorov AYU, Volel BA, Fomicheva AV, Belova SS et al. Impact of anxiety and depression disorders on adherence to anticoagulant therapy among patients with atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5081. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5081>.
 9. Трошина ДВ, Андреев ДА, Фомичева АВ, Воловченко АН, Волель БА. Социальные и психологические факторы риска снижения приверженности терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1197–1203. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201905>.
 - Troshina DV, Andreev DA, Fomicheva AV, Volovchenko AN, Volel BA. Social and psychological risk factors for decreased adherence among patients with atrial fibrillation. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(10):1197–1203. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201905>.
 10. Mella N, Vallet F, Beaudoin M, Fagot D, Baeriswyl M, Ballhausen N et al. Distinct effects of cognitive versus somatic anxiety on cognitive performance in old age: the role of working memory capacity. *Aging Ment Health*. 2020;24(4):604–610. <https://doi.org/10.1080/13607863.2018.1548566>.
 - Волель БА, Петелин ДС, Романов ДВ, Воронова ЕИ, Копылов ФЮ, Бекетов ВД. *Алгоритмы диагностики и терапии психических расстройств в общемедицинской практике*. М.: Издательство МАИ; 2020. 78 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/psmalgorythm.pdf>
 12. Davidson JR, Feltner DE, Dugar A. Management of generalized anxiety disorder in primary care: identifying the challenges and unmet needs. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(2):e1–e13. <https://doi.org/10.4088/PCC.09r007272bu>.
 13. Gelenberg AJ. Psychiatric and Somatic Markers of Anxiety: Identification and Pharmacologic Treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2000;2(2):49–54. <https://doi.org/10.4088/PCC.V02N0204>.
 14. Yeo GC, Hong RY, Riskind JH. Looming Cognitive Style and Its Associations with Anxiety and Depression: A Meta-Analysis. *Cognit Ther Res*. 2020;44(3):445–467. <https://doi.org/10.1007/S10608-020-10089-1>.
 15. Волель БА, Петелин ДС, Ахалкин РВ, Малютин АА. Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):78–82. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-78-82>.
 - Volel BA, Petelin DS, Akhapkin RV, Malyutina AA. Cognitive impairment in anxiety disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):78–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-78-82>.
 16. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedäter H, Locklear J, Mattera MS et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J Affect Disord*. 2012;140(2):103–112. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.014>.
 17. Васильева АВ, Зинченко ЮП, Исаева ЕР, Караваяева ТА, Конарева АЕ, Мизинова ЕБ и др. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению панического расстройства и генерализованного тревожного расстройства*. 2015. 49 с. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/download/2114?view=1&name=проект+клин+рекомендаций+паническое+расстройство+и+ГТР.pdf>
 18. Sapra A, Bhandari P, Sharma S, Chanpura T, Lopp L. Using Generalized Anxiety Disorder-2 (GAD-2) and GAD-7 in a Primary Care Setting. *Cureus*. 2020;12(5):e8224. <https://doi.org/10.7759/cureus.8224>.
 19. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69–77. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00296-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00296-3).
 20. Gomez R, Stavropoulos V, Zarate D, Palikara O. Symptom Checklist-90-Revised: A structural examination in relation to family functioning. *PLoS ONE*. 2021;16(3):e0247902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247902>.
 21. Toledano-Toledano F, Moral de la Rubia J, Domínguez-Guedea MT, Nabors LA, Barcelata-Eguarte BE, Rocha-Pérez E et al. Validity and Reliability of the Beck Anxiety Inventory (BAI) for Family Caregivers of Children with Cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):7765. <https://doi.org/10.3390/ijerph17217765>.
 22. Thompson E. Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A). *Occup Med (Lond)*. 2015;65(7):601. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv054>.
 23. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl. 1):S467-72. <https://doi.org/10.1002/acr.20561>.
 24. Oar EL, Johnco CJ, Waters AM, Fardouly J, Forbes MK, Magson NR et al. Eye-tracking to assess anxiety-related attentional biases among a large sample of preadolescent children. *Behav Res Ther*. 2022;153:104079. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2022.104079>.
 25. Sonnenschein AR, Hofmann SG, Ziegelmayr T, Lutz W. Linguistic analysis of patients with mood and anxiety disorders during cognitive behavioral therapy. *Cogn Behav Ther*. 2018;47(4):315–327. <https://doi.org/10.1080/16506073.2017.1419505>.
 26. Bhattacharya S, Goicoechea C, Heshmati S, Carpenter JK, Hofmann SG. Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety-Related Disorders: A Meta-Analysis of Recent Literature. *Curr Psychiatry Rep*. 2023;25(1):19–30. <https://doi.org/10.1007/s11920-022-01402-8>.
 27. Otte C. Cognitive behavioral therapy in anxiety disorders: current state of the evidence. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(4):413–421. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.4/COTTE>.
 28. Carpenter JK, Andrews LA, Witcraft SM, Powers MB, Smits JAJ, Hofmann SG. Cognitive behavioral therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Depress Anxiety*. 2018;35(6):502–514. <https://doi.org/10.1002/da.22728>.
 29. Gül AI, Simsek G, Karaaslan Ö, Inanir S. Comparison of automatic thoughts among generalized anxiety disorder, major depressive disorder and generalized social phobia patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(15):2916–2921. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26241548>.
 30. van Dis EAM, van Veen SC, Hagenars MA, Batelaan NM, Bockting CLH, van den Heuvel RM et al. Long-term Outcomes of Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety-Related Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(3):265–273. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3986>.
 31. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJ, Sawyer AT, Fang A. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cognit Ther Res*. 2012;36(5):427–440. <https://doi.org/10.1007/S10608-012-9476-1>.
 32. Kendall T, Cape J, Chan M, Taylor C; Guideline Development Group. Management of generalised anxiety disorder in adults: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;342:c7460. <https://doi.org/10.1136/BMJ.C7460>.
 33. Xiang M, Jiang Y, Hu Z, Yang Y, Du X, Botchway BO, Fang M. Serotonin receptors 2A and 1A modulate anxiety-like behavior in post-traumatic stress disorder mice. *Am J Transl Res*. 2019;11(4):2288–2303. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31105836>.
 34. Nakamura Y, Kitamura Y, Sumiyoshi Y, Naito N, Kan S, Ushio S et al. Involvement of 5-HT_{2A} receptor hyperfunction in the anxiety-like behavior induced by doxorubicin and cyclophosphamide combination treatment in rats. *J Pharmacol Sci*. 2018;138(3):192–197. <https://doi.org/10.1016/j.jpsh.2018.10.001>.
 35. Balcer OM, Seager MA, Gleason SD, Li X, Rasmussen K, Maxwell JK et al. Evaluation of 5-HT₇ receptor antagonism for the treatment of anxiety, depression, and schizophrenia through the use of receptor-deficient mice. *Behav Brain Res*. 2019;360:270–278. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.12.019>.
 36. Casey AB, Cui M, Booth RG, Canal CE. “Selective” serotonin 5-HT_{2A} receptor antagonists. *Biochem Pharmacol*. 2022;200:115028. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115028>.
 37. Garcia-Garcia AL, Newman-Tancredi A, Leonardo ED. 5-HT_{1A} [corrected] receptors in mood and anxiety: recent insights into autoreceptor versus heteroreceptor function. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(4):623–636. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3389-x>.
 38. Yadav PN, Kroeze WK, Farrell MS, Roth BL. Antagonist functional selectivity: 5-HT_{2A} serotonin receptor antagonists differentially regulate 5-HT_{2A} receptor protein level in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;339(1):99–105. <https://doi.org/10.1124/jpet.111.183780>.
 39. Maneeton N, Maneeton B, Woottiluk P, Likhitsathian S, Suttajit S, Boonyanaruthee V, Srisurapanont M. Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:259–276. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S89485>.
 40. Alam A, Voronovich Z, Carley JA. A review of therapeutic uses of mirtazapine in psychiatric and medical conditions. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2013;15(5):PCC.13r01525. <https://doi.org/10.4088/PCC.13r01525>.
 41. Dunner DL. Combining antidepressants. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2014;26(6):363–364. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.214177>.
 42. Daly EJ, Trivedi MH. A review of quetiapine in combination with antidepressant therapy in patients with depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(6):855–867. <https://doi.org/10.2147/ndt.s1862>.
 43. Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, de Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2231–2241. <https://doi.org/10.2147/NDT.S115099>.
 44. Ivashchenko AA, Morozova MA, Vostokova NV, Beniashvily AG, Bukhanovskaya OA, Burminskiy DS et al. Safety and efficacy of avianr in patients with generalized anxiety disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, pilot study. *J Psychiatr Res*. 2021;143:436–444. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.10.008>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.С. Петелин, Б.А. Волель

Написание текста – Д.С. Петелин, О.Ю. Сорокина, А.Н. Галютдинова, Ю.В. Долгополова

Сбор и обработка материала – О.Ю. Сорокина

Редактирование – А.Н. Галютдинова, Ю.В. Долгополова

Утверждение окончательного варианта статьи – Б.А. Волель

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry S. Petelin, Beatrice A. Volel

Text development – Dmitry S. Petelin, Olga Yu. Sorokina, Aysylu N. Galiautdinova, Yulia V. Dolgoplova

Collection and processing of material – Olga Y. Sorokina

Editing – Aysylu N. Galiautdinova, Yulia V. Dolgoplova

Approval of the final version of the article – Beatrice A. Volel

Информация об авторах:

Петелин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1; petelinhome1@yandex.ru

Сорокина Ольга Юрьевна, к.м.н., заведующая психотерапевтическим отделением Университетской клинической больницы №3, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1; msolgasorokina@mail.ru

Галютдинова Айсылу Наильевна, ординатор кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1; aysylu.gamirova@gmail.com

Долгополова Юлия Валерьевна, ординатор кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1; juliadolgoplova98@gmail.com

Волель Беатриса Альбертовна, д.м.н., директор Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1; ведущий научный сотрудник Отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, Научный центр психического здоровья; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; beatrice.volel@gmail.com

Information about authors:

Dmitry S. Petelin, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Psychiatry and Psychosomatics of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; petelinhome1@yandex.ru

Olga Yu. Sorokina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Psychotherapeutic Department of the University Clinical Hospital No. 3 of the Clinical Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; msolgasorokina@mail.ru

Aysylu N. Galiautdinova, Resident at the Department of Psychiatry and Psychosomatics at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; aysylu.gamirova@gmail.com

Yulia V. Dolgoplova, Resident at the Department of Psychiatry and Psychosomatics at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; juliadolgoplova98@gmail.com

Beatrice A. Volel, Dr. Sci. (Med.), Head of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher of the Department for the Study of Borderline Mental Pathology and Psychosomatic Disorders, Mental Health Research Center; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; beatrice.volel@gmail.com

Паническое расстройство и нарушения сна

Е.А. Корабельникова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4548-0012>, e_korabel@mail.ru

Е.В. Яковлева², <https://orcid.org/0000-0002-2370-4540>, alena_yakovleva_00@mail.ru

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

² Клиническая больница «РЖД-Медицина» имени Н.А. Семашко; 111398, Россия, Москва, ул. Плющева, д. 15а, стр. 2

Резюме

Введение. Паническое расстройство (ПР) имеет высокую распространенность в популяции и активно изучается в настоящее время. Основным проявлением ПР являются панические атаки (ПА) – приступы паники в сопровождении вегетативных симптомов. Нарушения сна, в частности инсомния, наиболее часто коморбидны ПР, тесно с ним взаимосвязаны этиопатогенетически и взаимно отягощают друг друга.

Цель. Оценить влияние нарушений сна на состояние пациентов с паническим расстройством и их динамику на фоне терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 46 пациентов, в т. ч. 26 с диагнозом «ПР» и 20 здоровых испытуемых. Дизайн исследования включал клиничко-anamnestический, психометрический методы (шкала оценки качества сна, шкала Шихана, тест Спилбергера), методы оценки качества сна (Питтсбургский опросник качества сна (PSQI), опросник Шпигеля). Участникам основной группы проведена образовательная психологическая программа и медикаментозная коррекция. Через несколько месяцев на фоне терапии проводилось повторное тестирование пациентов основной группы, которые согласились продолжить участие в исследовании.

Результаты. Результаты исследования указывают на очевидную зависимость выраженности клинических проявлений ПР (присоединение агорафобии) и эмоциональных нарушений от степени выраженности сопутствующей инсомнии. На фоне лечения ПР, не сфокусированного на коррекции нарушений сна, у пациентов отмечалось не только статистически значимое снижение уровня тревоги по шкале Шихана и уровня ситуативной тревоги в тесте Спилбергера, но и статистически значимое улучшение качества сна.

Выводы. Показана зависимость выраженности клинических проявлений ПР и эмоциональных нарушений от степени выраженности сопутствующей инсомнии. Коррекция ПР, направленная на снижение уровня тревоги, привела к значимому улучшению субъективных показателей сна и результатов психометрического тестирования.

Ключевые слова: паническое расстройство, паническая атака, нарушения сна, инсомния, тревожность

Благодарности: Работа поддержана грантом РФФИ №22-28-00540 (РГГУ).

Для цитирования: Корабельникова ЕА, Яковлева ЕВ. Паническое расстройство и нарушения сна. *Медицинский совет.* 2024;18(12):62–69. <https://doi.org/10.21518/ms2024-276>.

Конфликт интересов: Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Кревель Мойзельбах». Это никак не повлияло на мнение авторов.

Panic disorder and sleep disorders

Elena A. Korabelnikova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4548-0012>, e_korabel@mail.ru

Elena V. Yakovleva², <https://orcid.org/0000-0002-2370-4540>, alena_yakovleva_00@mail.ru

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

² Private Healthcare Institution The Clinical Hospital Russian Railways-Medicine named after N.A. Semashko (Moscow); 15a, Bldg. 2, Plushcheva St., Moscow, 111398, Russia

Abstract

Introduction. Panic disorder (PD) are common problems in both primary and psychiatric specialty care. PD includes panic attacks (PA). PA are characterized by a sudden wave of fear or discomfort or a sense of losing control even when there is no clear danger or trigger. PD is frequently comorbid with sleep disorders, especially insomnia, closely interrelated etiopatogenically and worsen each other's flow.

Aim. To evaluate the severity of the impact of sleep disturbances on the condition of patients with panic disorder and their dynamics during therapy.

Materials and methods. The study included 46 patients including 26 with a PD and sleep disturbances, assigned to the main group, and 20 healthy patients. The study design included clinical, anamnestic and psychometric methods (Sheehan scale, State-Trait Anxiety Inventory (STAI)) and sleep quality scales (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Spiegel questionnaire). Participants in the main group received psychoeducation and drug correction of PD (without the use of sedatives). A few months later, patients in the main group were re-tested.

Results. The results of the study indicate an obvious dependence of manifestation of clinical manifestations of panic disorder (agoraphobia attachment) and emotional disorders on the degree of severity of accompanying insomnia. With PR treatment not focused on correcting sleep disorders, patients experienced not only statistically significant reductions in Shihan levels of anxiety and trait anxiety in the STAI, but also statistically significant improvements in sleep quality.

Conclusion. Dependence of manifestation of clinical manifestations of panic disorder and emotional disorders on degree of manifestation of accompanying insomnia is shown. A panic disorder correction aimed at reducing anxiety led to a significant improvement in sleep subjectivity and psychometric testing.

Keywords: panic disorder, panic attack, sleep disorders, insomnia, anxiety

Acknowledgements: The work was funded by Russian Science Foundation Grant No. 22-28-00540 (Russian State University for the Humanities). The article was prepared with support from Krewel Meuselbach GmbH.

For citation: Korabelnikova EA, Yakovleva EV. Panic disorder and sleep disorders. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(12):62–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-276>.

Conflict of interest: The article was prepared with support from Krewel Meuselbach GmbH. That didn't really affect the authors' opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Паническое расстройство (ПР) представляет собой заболевание, клинические проявления которого включают в себя повторяющиеся, спонтанно возникающие эпизоды (приступы) выраженной тревоги (паники), которые не ограничиваются какой-либо конкретной ситуацией или обстоятельствами, являются непредсказуемыми и сопровождаются полиморфными вегетативными нарушениями.

В международной классификации болезней МКБ-10 данное состояние имеет шифр F41.0 как самостоятельное заболевание, под шифром F40.0 рассматривается в рамках агорафобии [1].

Распространенность ПР по данным, представленным в литературе, составляет около 2–5% в популяции. Средний возраст развития – около 25 лет [2, 3]. ПР в 2–4 раза чаще встречается у женщин, показаны также гендерные различия в структуре ПР. В частности, ПР у женщин чаще протекает в сочетании с агорафобией, в то время как среди мужчин более распространена фиксация на соматических симптомах и страхе их повторения [4].

Современная наука рассматривает ПР как заболевание с полифакторной этиологией. Показана роль генетической предрасположенности, условий среды и личностных факторов. Существуют теории, в которых ведущая роль отводится дисбалансу гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), норадреналина, серотонина, кортизола. Выделены провокаторы дебюта ПР, включающие психогенные, биологические и соматические факторы. По данным исследований, показана роль гипервозбудимости определенных областей головного мозга, что делает их обладателей склонными к развитию ПР [5].

При ПР наблюдается дефицит регуляторных связей в головном мозге, а именно гипоактивация контроля над областями, участвующими в обработке эмоций. Данный механизм может обуславливать чрезмерное внимание к потенциальной угрозе, но на данном этапе требует дополнительного изучения [6].

Основным проявлением ПР является возникновение приступов паники, сопровождающихся вегетативными симптомами, – панических атак (ПА). Данные эпизоды не всегда возникают под воздействием конкретного известного провокатора, поэтому для пациента являются непредсказуемыми и пугающими. Сопровождающие

симптомы отличаются у разных больных и включают в себя чаще всего сердцебиение, боль в груди, ощущение удушья, головокружение, чувство нереальности происходящего и др. Развитие их сопровождается неконтролируемым страхом, в т. ч. смерти или потери самообладания. Длительность ПА при ПР варьирует у различных пациентов, и у большего числа пациентов представляет собой промежуток времени от нескольких минут до 1 ч.

Непредсказуемость ПА, частое отсутствие триггера для ее возникновения воспринимается пациентом как отсутствие контроля над своим состоянием. Патогномичным для ПР является развитие страха возникновения новых эпизодов, именно это отличает ПР от ПА. Вследствие этого пациенты активно используют стратегии избегания мест и ситуаций, в которых уже возникала или может, по их мнению, возникнуть новая ПА. Такое поведение называется ограничительным («избегающим»), и зачастую социально дезадаптирует пациента, заставляя отказаться от посещения мероприятий, сократить контакты с людьми. Ограничительное поведение в сочетании с искажениями восприятия и мышления (когнитивными искажениями) является закрепляющими факторами ПР.

ПР достоверно может быть установлено в случае отсутствия у пациента любой фобии из рубрики F40.

В числе симптомов и синдромов, коморбидных ПР, один из самых частых – нарушения сна. Инсомния является наиболее распространенной из них, и у пациентов с ПР и нарушением сна встречается наиболее часто (до 80% случаев) [7].

Нарушения сна у таких пациентов могут быть связаны с возникновением ПА во время сна, высоким уровнем тревоги, наличием коморбидной депрессии. Эти состояния имеют схожие этиологические факторы и часто сопутствуют друг другу, поэтому изучение причинно-следственных связей затруднительно.

Проведен ряд исследований, изучавших связь нарушений сна и ПР. Методология у многих авторов схожа и включает в себя применение опросника для субъективной оценки качества сна – Питтсбургский опросник индекса качества сна (PSQI). Для объективизации данных чаще всего применяют полисомнографическое (ПСГ) и электроэнцефалографическое исследования. В связи с трудоемкостью и высокой стоимостью ПСГ исследования с применением этого метода чаще всего включают в себя малые выборки.

D. Todder, B.T. Baune включили в исследование 30 пациентов (15 – с ПР и 15 здоровых испытуемых) и провели оценку качества сна с использованием PSQI. Авторами было обнаружено, что пациенты с ПР менее удовлетворены своим сном, чем участники контрольной группы. По данным того же исследования, лечение ПР эсциталопрамом приводило к улучшению качества сна у тревожных пациентов [8].

Аналогичные данные получены T. Overbeek et al.: исследователями обнаружено, что пациенты с ПА имеют больше жалоб на сон по сравнению с контрольной группой. При этом пациенты с ПР и депрессией сообщают о жалобах на сон чаще, чем пациенты с ПР без депрессии. Однако высокая распространенность нарушений сна среди пациентов с ПР, по мнению авторов, не может быть объяснена исключительно коморбидной депрессией [9].

Группа авторов из Южной Кореи занималась изучением медицинской документации 29 312 пациентов с нарушениями сна. Из них у 7 436 пациентов было диагностировано ПР. Наибольшая связь продемонстрирована между ПР и инсомнией [10].

Вместе с тем имеются данные об утяжелении течения ПР при сопутствующих нарушениях сна, снижении эффективности медикаментозного лечения, повышении вероятности рецидива и риска суицидального поведения [11–13].

Сон больных с ПР нарушен не только по субъективным ощущениям больных, но и по данным полисомнографического исследования.

При выполнении пациентом с ПР полисомнографического исследования выявляется увеличение латентного периода засыпания, увеличение частоты ночных пробуждений, снижение общей длительности сна и его эффективности [14–16].

Из вышесказанного следует, что лечение ПР следует проводить с учетом наличия и степени выраженности инсомнии, которая может повышать тревогу, ухудшать самочувствие и настроение.

Традиционно лечение ПР складывается из нескольких этапов: 1) купирования приступа ПА; 2) базовой терапии ПР, направленной на предотвращение повторного возникновения ПА и коррекцию эмоционального состояния; 3) профилактики рецидива.

Терапевтическая тактика определяется с учетом разных факторов, в частности тяжести состояния. Мягкое ПР допускает психотерапию в изолированном виде или в сочетании с небольшими, фиксированными дозами дневных анксиолитиков, назначаемых в виде коротких курсов (не более 3–4 нед.), а также фитопрепаратов и гомеопатических препаратов. Тяжелое ПР предполагает комбинацию психотерапии и антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) в течение 3–6 мес. Возможно также добавление бензодиазепинового препарата на время инициальных 2–4 нед. лечения в качестве эффективного «моста» до реализации желаемого эффекта СИОЗС.

Все вышеперечисленные препараты, применяемые для лечения ПР, в той или иной степени улучшают сон человека. В то же время наличие инсомнии у пациентов с ПР требует учитывать данный факт при построении терапевтической тактики.

Тактику лечения инсомнии также следует выбирать в зависимости от длительности и выраженности симптомов. При наличии ПА сна нарушается засыпание вплоть до периодически возникающих бессонных ночей. Поэтому в ситуации преобладания в клинической картине симптомов инсомнии назначаются короткие курсы снотворных препаратов, в частности производные циклопирролона (зопиклон), имидазопиридина (золпидем) и пиразолопиримидина (залеплон). Следует иметь в виду, однако, что злоупотребление любыми снотворными препаратами само по себе способствует развитию инсомнии.

Альтернатива гипнотикам на современном рынке лекарств – неснотворные препараты других фармакологических групп, позитивно влияющие на сон. Среди препаратов со снотворным эффектом часто применяется доксиламина сукцинат, который действует одновременно на М-холинергические и на H_1 -гистаминовые рецепторы в ЦНС. Снотворный эффект обусловлен антигистаминным и антихолинергическим действиями. Препарат находит широкое использование в общетерапевтической практике, что связано с высокой эффективностью и отсутствием риска формирования лекарственной зависимости [17].

С 2022 г. применяется новая удобная форма препарата – Валокордин®-Доксиламин компании Крель Мой-зельбах ГмБХ в форме капель для приема внутрь дозировкой 25 мг/мл. Препарат представляет собой прозрачную бесцветную жидкость с мятным запахом, оказывающим дополнительный седативный эффект. Разовая доза (25 мг) содержится в 22 каплях. Удобный флакон-капельница позволяет при необходимости корректировать дозировку. Действие препарата продолжается в течение 3–6 ч, а период полувыведения составляет 10,1–12 ч, что сводит к минимуму последующие трудности утреннего пробуждения и сонливость в течение дня.

Среди других препаратов со снотворным эффектом для лечения инсомний назначают Мелатонин – основной гормон, регулирующий цикл «сон – бодрствование». Использование экзогенной заместительной терапии препаратами мелатонина при нарушениях сна видится логичным и привлекательным с точки зрения физиологии. Однако к настоящему моменту результаты исследований довольно противоречивы, некоторые авторы считают, что данных для положительных выводов об его эффективности недостаточно [18].

Ведущим методом терапии хронической инсомнии является когнитивно-поведенческая психотерапия (КПТ) [19–21]. Показано улучшение не только субъективных, но и объективных показателей сна, по данным полисомнографии, на фоне применения протоколов КПТ (укорочение латентного периода сна, увеличение общего времени сна, сокращение частоты ночных пробуждений) [22]. В долгосрочной перспективе поведенческие

методы показывают большую эффективность, чем фармакотерапия [23].

Однако наличие выраженных дезадаптирующих симптомов в ночное и дневное время, которое мешает адекватному функционированию в течение дня, выполнению профессиональных обязанностей, затрудняет социальное взаимодействие и, соответственно, повышает уровень тревоги, требует комбинации психо- и фармакотерапии инсомнии. Бензодиазепины эффективны для краткосрочного лечения бессонницы, но несут в себе риски, включая развитие лекарственной зависимости, симптомы отмены и плохую субъективную переносимость [24].

Цель исследования – оценить влияние нарушений сна на состояние пациентов с паническим расстройством и их динамику на фоне терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Участниками исследования стали 46 испытуемых, в т.ч. 26 пациентов с диагнозами «Паническое расстройство» и «Паническое расстройство с агорафобией» (по критериям МКБ-10) и жалобами на нарушения сна, которые были отнесены к основной группе, и 20 здоровых испытуемых, составивших контрольную группу (КГ).

Критерии включения в основную группу (ОГ):

- 1) ПА расценивались пациентом как ведущее проявление болезни;
- 2) структура пароксизма соответствовала критериям ПА по МКБ-10 и DSM-IV;
- 3) отмена препаратов не менее чем за 2 недели до начала исследования.

Критерии исключения:

- 1) наличие органического поражения ЦНС опухолевого, травматического, сосудистого, инфекционного или токсического характера;
- 2) соматические заболевания в стадии обострения;
- 3) психические расстройства психотического уровня.

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

ОГ составили 23 женщины, 3 мужчины; средний возраст – $27,6 \pm 9,6$; КГ составили 11 женщин и 9 мужчин; средний возраст – $26,3 \pm 4,4$.

После первичного интервью и определения соответствия участника вышеуказанным критериям пациентам было предложено подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании при условии сохранения анонимности.

Дизайн исследования включал следующие методы:

1. Традиционный клиничко-анамнестический метод исследования, включавший сбор анамнеза, тщательное соматическое, неврологическое обследование и оценку психического статуса в соответствии с МКБ-10 и DSM-IV.

2. Психометрический (шкала Шихана, тест Спилбергера).

3. Оценка качества сна: шкала оценки качества сна Шпигеля, Питтсбургский опросник качества сна (PSQI).

На основании первичного интервью, данных тестирования по шкалам, анамнеза приема лекарственных препаратов назначалось медикаментозное лечение,

включавшее препараты из группы СИОЗС, и препараты растительного происхождения.

С пациентами проведена образовательная психологическая программа, даны поведенческие рекомендации (методики релаксации, переключения внимания и др.), а также рекомендована литература для самостоятельного изучения.

Первичная обработка результатов проводилась с использованием приложения Numbers версии 11.2.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.2.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Статистическая проверка гипотезы значимости различий результатов для зависимых выборок осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента, для независимых выборок с помощью критерия Манна – Уитни (U). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Длительность анамнеза ПР у пациентов ОГ на момент обращения составляла более 1 года в 92,3% случаев (24 пациента), менее 1 года – в 7,7% случаев (2 пациента). Сочетание ПР с агорафобией наблюдалось в 61,5% случаев (у 16 пациентов). Ограничительное поведение наблюдалось у 100% пациентов.

Выявленные провокаторы ПА и частота их встречаемости распределились следующим образом: тревожные мысли – 13 пациентов (50%), места массового скопления людей – 8 пациентов (30,8%), стресс – 7 пациентов (26,9%), ощущение духоты – 4 пациента (15,4%), нахождение в замкнутом пространстве – 3 пациента (11,5%), общение с людьми – 3 пациента (11,5%), прием лекарств – 1 пациент (3,8%), возникновение ПА в отсутствие триггера, «само по себе» – 4 (15,4%). Несмотря на отсутствие развития ПА в замкнутом пространстве, страх его отметили 16 опрошенных (61%); 23% опрошенных (6 пациентов) испытывают страх перед посещением людных мест и различных мероприятий из-за возможности развития ПА. Клиническая картина ПА у всех пациентов представляла собой приступ паники, страха смерти или страха «сойти с ума», сопровождающийся вегетативными симптомами в различных комбинациях и стремлением «покинуть» место возникновения симптоматики. Среди опрошенных отмечалась разная продолжительность ПА: до 10 мин – у 26,9% пациентов (7 пациентов), от 10 до 20 мин – у 34,6% пациентов (9 человек), более 20 мин – у 26,9% (7 пациентов); трое опрошенных затруднились оценить продолжительность эпизода

ПА; 19,2% опрошенных (5 пациентов) имели ПР тяжелой степени выраженности: частота панических атак более 4 раз в неделю, вплоть до ежедневных, ПР умеренной степени выраженности с частотой панических атак не менее 1–4 раза в неделю выявлено у 7,7% опрошенных (2 пациента).

У 26,9% больных ПА возникали исключительно в процессе бодрствования; 12,1% пациентов переживали ПА сна, у 61% ПА происходили в период как бодрствования, так и сна.

Длительность нарушений сна более 3 мес. наблюдалась у 92% респондентов (24 пациента), 8% пациентов (2 пациента) отмечали проблемы со сном менее 3 мес. Трудности с засыпанием отмечали 92% (24 пациента); трудности с пробуждением/плохое самочувствие при пробуждении – 80,8% респондентов (21 пациент); частые пробуждения во время сна выявлены у 65,4% (17 пациентов). Частота нарушений сна реже, чем 1 раз в месяц, отмечалась в 3,8% наблюдений (1 пациент), у 34,6% (9 пациентов) – от 2 раз в месяц до 2 раз в неделю, 61,5% пациентов (16 испытуемых) сталкивались с проблемами со сном от 3 раз в неделю и чаще.

Сравнительная оценка результатов психометрического тестирования показала достоверное отличие клинической группы от группы здоровых по исследуемым показателям: более высокий уровень тревоги и более низкое качество сна по результатам различных тестов и шкал (табл. 1).

Так, оценка по шкале Шихана показала, что все пациенты, в отличие от здоровых, имели клинически выраженную тревогу или тяжелое тревожное расстройство ($U = 4, p < 0,05$).

Результаты теста Спилберга – Ханина показали клинически значимый, умеренный или высокий уровень как личностной, так и ситуативной тревожности у пациентов основной группы, статистически значимо превышающий аналогичные показатели у здоровых испытуемых ($U = 22, p < 0,05$; $U = 19, p < 0,05$).

Анализ результатов качества сна показал, что все пациенты имели клинически значимые нарушения сна при статистически значимых отличиях от результатов контрольной группы как по шкале Шпигеля ($U = 52,5, p < 0,05$), так и по опроснику PSQI ($U = -6,5, p < 0,05$).

Сравнительный анализ тяжести нарушений сна в зависимости от наличия-отсутствия агорафобии выявил статистически значимо более тяжелые нарушения сна у пациентов с агорафобией, чем у пациентов без таковой ($t = 2,8$; $t < 0,01$) (рис. 1).

Для оценки влияния степени тяжести нарушений сна на уровень тревоги мы разделили ОГ на подгруппы в зависимости от частоты нарушений сна: ОГ1 – подгруппа с более легкими нарушениями сна (менее 3 раз в неделю) и ОГ2 – подгруппа с более тяжелыми нарушениями сна (более 3 раз в неделю).

Подгруппа с более тяжелыми нарушениями сна отличалась достоверно более выраженным уровнем реактивной тревоги по результату теста Спилберга (рис. 2) ($t = 2,9, p < 0,01$).

На фоне лечения отмечалось статистически значимое снижение частоты ПА ($t = 13,7$; $p < 0,001$), уровня тревоги при тестировании по шкале Шихана ($t = 5,5$; $p < 0,001$), а также уровня реактивной тревоги по результату теста Спилберга ($t = 3,6, p < 0,01$) (табл. 2). Уровень личностной тревоги на фоне терапии достоверно не изменился.

Вместе с тем на фоне терапии отмечалось статистически значимое улучшение качества сна по показателям как Питтсбургского опросника ($t = 3,23$; $p < 0,01$), так и шкалы Шпигеля ($t = 3,26$; $p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

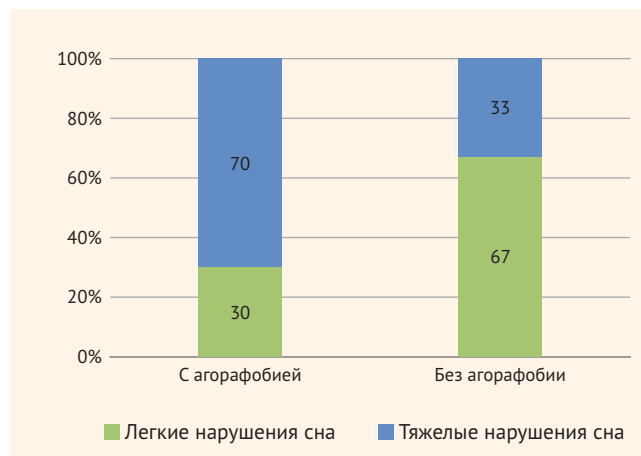
Накопленные к настоящему времени сведения указывают на двунаправленную связь между инсомнией и тревожными расстройствами, которые нередко выступают

- **Таблица 1.** Сравнительная характеристика основной и контрольной группы по результатам опросников и шкал
- **Table 1.** Comparative characteristics of the main and control groups from questionnaires and scales

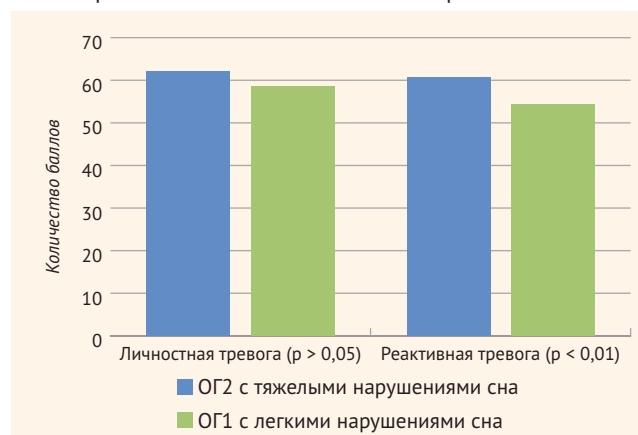
Опросник	Группа	M ± SD	95% ДИ / Q ₁ –Q ₃	n	min	max	U	p-уровень
Шкала Шпигеля	ОГ1	16,73 ± 3,16	15,46–18,01	26	11,00	24,00	52,5	<0,05
	КГ	22,65 ± 3,57	20,98 – 24,32	20	18,00	30,00		
PSQI	ОГ1	11,12 ± 2,61	10,06–12,17	26	5,00	16,00	-6,5	<0,05
	КГ	3,70 ± 2,00	2,76 – 4,64	20	0,00	7,00		
Шкала Шихана	ОГ1	104,54 ± 26,42	93,87–115,21	26	55,00	159,00	4	<0,05
	КГ	38,00	36,00 – 44,50	20	35,00	63,00		
Тест Спилберга: личностная тревога	ОГ1	60,69 ± 6,19	58,19–63,19	26	50,00	74,00	22	<0,05
	КГ	39,15 ± 9,37	34,76–43,54	20	26,00	66,00		
Тест Спилберга: реактивная тревога	ОГ1	58,23 ± 10,81	53,86–62,60	26	38,00	80,00	19	<0,05
	КГ	35,60 ± 8,38	31,68–39,52	20	20,00	47,00		

Примечание: ОГ1 – основная группа до лечения, КГ – контрольная группа, M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, 95% ДИ – граница 95%-ного доверительного интервала, Q₁–Q₃ – верхний и нижний квартили, n – количество участников группы, min – минимальное значение среди участников группы, max – максимальное значение среди участников группы, U – критерий Манна – Уитни, p – уровень значимости различий.

● **Рисунок 1.** Представленность легких и тяжелых нарушений сна в подгруппе с агорафобией и без нее
 ● **Figure 1.** Representation of light and severe sleep disorders in a subgroup with and without agoraphobia



● **Рисунок 2.** Сравнительное исследование уровня тревожности по шкале Спилбергера у пациентов с легкими и тяжелыми нарушениями сна
 ● **Figure 2.** Comparative study of anxiety levels on the STAI scale in patients with mild and severe sleep disorders



● **Таблица 2.** Сравнительная характеристика основной группы до и на фоне лечения по данным опросников и шкал
 ● **Table 2.** Comparative characteristics of the main group before and during treatment from questionnaires and scales

Опросник	Группа	M ± SD	95% ДИ / Q ₁ –Q ₃	n	min	max	t	p-уровень
Шкала Шпигеля	ОГ1	16,73 ± 3,16	15,46–18,01	26	11,00	24,00	3,26	<0,01
	ОГ2	20,50 ± 3,38	17,67–23,33	8	16,00	25,00		
PSQI	ОГ1	11,12 ± 2,61	10,06–12,17	26	5,00	16,00	3,23	<0,01
	ОГ2	6,12 ± 4,12	2,68–9,57	8	1,00	14,00		
Шкала Шихана	ОГ1	104,54 ± 26,42	93,87–115,21	26	55,00	159,00	5,5	<0,001
	ОГ2	61,88 ± 16,34	48,21–75,54	8	39,00	86,00		
Тест Спилбергера: личностная тревога	ОГ1	60,69 ± 6,19	58,19–63,19	26	50,00	74,00	2,02	>0,05
	ОГ2	51,12 ± 12,93	40,31–61,94	8	30,00	65,00		
Тест Спилбергера: реактивная тревога	ОГ2	58,23 ± 10,81	53,86–62,60	26	38,00	80,00	3,6	<0,01
	ОГ2	42,88 ± 10,40	34,18–51,57	8	30,00	62,00		

Примечание: ОГ1 – основная группа до лечения, ОГ2 – основная группа на фоне терапии, M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, 95% ДИ – граница 95%-ного доверительного интервала, Q₁–Q₃ – верхний и нижний квантили, n – количество участников группы, min – минимальное значение среди участников группы, max – максимальное значение среди участников группы, t – критерий Стьюдента, p – уровень значимости различий.

в качестве сочетанной патологии, серьезно ухудшая здоровье и снижая качество жизни пациентов. Тем не менее работы, посвященные изучению коморбидности и взаимовлияния нарушений сна и панического расстройства, крайне немногочисленны.

Целью нашего исследования была оценка влияния нарушений сна на состояние пациентов с ПР и их динамику на фоне терапии. Дизайн исследования включал клиничко-анамнестический, психометрический методы и оценку качества сна.

Результаты нашего исследования указывают на очевидную зависимость выраженности клинических проявлений ПР и эмоциональных нарушений от степени выраженности сопутствующей инсомнии. Так, присоединение к ПА агорафобии соотносится со статистически значимым ухудшением качества сна, в то время как известно, что наличие агорафобии в картине ПР указывает на более тяжелое течение заболевания и худший прогноз [25].

Полученные нами результаты согласуются с данными ряда авторов, показавших четкую зависимость тяжести ПР от коморбидных расстройств сна [12, 13].

С другой стороны, данные нашего исследования доказывают обусловленность нарушений сна патологической тревогой. Так, на фоне терапии, направленной только на коррекцию ПР и не оказывающей прямого действия на сон, отмечалось улучшение не только клинических показателей и эмоционального состояния (снижение уровня реактивной тревоги), но и качества сна по результатам шкал. Этот факт доказывает влияние патологической тревоги на качество сна.

Подобного рода двунаправленное взаимовлияние может определяться патогенетической взаимосвязью инсомнии и ПР: тревога проявляется корковой гиперактивацией, которая, как известно, рассматривается как основное звено патогенеза инсомнии [26].

Кроме того, 12,1% пациентов переживали ПА сна, а у 61% ПА происходили в период как бодрствования, так

и сна. По мнению ряда авторов, ночные атаки приводят к более выраженной социальной дезадаптации и рассматриваются как показатель более тяжелого течения заболевания [27–29]. Страх повторения ПА заставляет пациентов сознательно лишать себя сна, усугубляя и без того выраженные инсомнические проявления.

Однако, несмотря на положительную динамику в отношении показателей качества сна, целевой уровень (отсутствие нарушений сна по шкалам) не был достигнут, а значит требует дополнительных терапевтических мероприятий, направленных на коррекцию непосредственно нарушений сна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ПР является предпосылкой и провокатором нарушений сна, а наличие инсомнии, в свою очередь, повышает уровень тревоги и утяжеляет состояние данной категории пациентов. Исходя из этого, лечение ПР должно включать в себя комплекс мероприятий, направленных не только на гармонизацию эмоционального состояния, но и на купирование инсомнии.



Поступила / Received 30.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.06.2024
Принята в печать / Accepted 28.06.2024

Список литературы / References

1. Нуллер ЮЛ, Циркин СЮ (ред.). *Международная классификация болезней (10-й пересмотр): классификация психических и поведенческих расстройств*. СПб.: АДИС; 1994. 303 с.
2. Batelaan NM, De Graaf R, Van Balkom AJ, Vollebergh WA, Beekman AT. Epidemiology of panic. *Tijdschr Psychiatr*. 2006;48(3):195–205. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16956083>.
3. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H et al. Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(420):38–46. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00329.x>.
4. Hafner RJ. Agoraphobia in men. *Aust N Z J Psychiatry*. 1981;15(3):243–249. <https://doi.org/10.3109/00048678109159442>.
5. Santos M, D'Amico D, Spadoni O, Amador-Arjona A, Stork O, Dierssen M. Hippocampal hyperexcitability underlies enhanced fear memories in TgNTRK3, a panic disorder mouse model. *J Neurosci*. 2013;33(38):15259–15271. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24048855>.
6. Korgaonkar MS, Tran J, Felmingham KL, Williams LM, Bryant RA. Neural correlates of emotional processing in panic disorder. *Neuroimage Clin*. 2021;32:102902. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102902>.
7. Szuba MP. The psychobiology of sleep and major depression. *Depress Anxiety*. 2001;14(1):1–2. <https://doi.org/10.1002/da.1040>.
8. Todder D, Baune BT. Quality of sleep in escitalopram-treated female patients with panic disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2010;25(2):167–173. <https://doi.org/10.1002/hup.1088>.
9. Overbeek T, van Diest R, Schruers K, Kruizinga F, Griez E. Sleep complaints in panic disorder patients. *J Nerv Ment Dis*. 2005;193(7):488–493. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000168233.43673.0e>.
10. Park HJ, Kim MS, Park EC, Jang SY, Kim W, Han KT. Association between sleep disorder and panic disorder in South Korea: Nationwide nested case-control study of data from 2004 to 2013. *Psychiatry Res*. 2018;260:286–291. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.11.076>.
11. Van de Laar M, Verbeek I, Pevernagie D. The role of personality traits in insomnia. *Sleep Med Rev*. 2010;14(1):61–68. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.07.007>.
12. Зинковский АК, Юров ИЕ. Личностные особенности и психоvegetативный статус пациентов с паническими и генерализованным тревожным расстройством. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2001;(2):44–48. Zinkovsky AK, Yurov IE. Personality features and psycho-vegetative status of patients with panic and generalized anxiety disorder. *Sotsial'naya i Klinicheskaya Psikiatriya*. 2001;(2):44–48. (In Russ.)
13. Полуэктов МГ. Расстройство с навпрактикепсихиатра. *Современная терапия психических расстройств*. 2012;(4):11–17. Режим доступа: <https://ctmd.psypharma.ru/index.php/ctmd/article/view/281>. Poluektov MG. Sleep disorders in the practice of a psychiatrist. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2012;(4):11–17. (In Russ.) Available at: <https://ctmd.psypharma.ru/index.php/ctmd/article/view/281>.
14. Pecknold J, Olha A, Chang H. *Sleep architecture in patients with panic disorder. Proceedings of 15th meeting of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum*. San Juan; 1986.
15. Wade AG. Antidepressants in panic disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14(2):13–17. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10471168>.
16. Hauri PJ, Friedman M, Ravaris CL. Sleep in patients with spontaneous panic attacks. *Sleep*. 1989;12(4):323–337. <https://doi.org/10.1093/sleep/12.4.323>.
17. Курушина ОВ, Барулин АЕ, Багирова ДЯ. Современные подходы к лечению инсомнии в общетерапевтической практике. *Медицинский совет*. 2019;(6):20–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-20-26>.
18. Kurushina OV, Barulin AE, Bagirova DY. Modern approaches to the management of insomnia in general therapeutic practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(6):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-20-26>.
19. Edinger JD, Means MK. Cognitive-behavioral therapy for primary insomnia. *Clin Psychol Rev*. 2005;25(5):539–558. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2005.04.003>.
20. Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, Rajaratnam SM, Cunnington D. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(3):191–204. <https://doi.org/10.7326/M14-2841>.
21. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;165(2):125–133. <https://doi.org/10.7326/M15-2175>.
22. Gatuszko-Wegielnik M, Jakuszkowiak-Wojten K, Wiglusz MS, Cubata WJ, Landowski J. The efficacy of Cognitive-Behavioural Therapy (CBT) as related to sleep quality and hyperarousal level in the treatment of primary insomnia. *Psychiatr Danub*. 2012;24(1):51–55. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22945187>.
23. Ebben MR, Spielman AJ. Non-pharmacological treatments for insomnia. *J Behav Med*. 2009;32(3):244–254. <https://doi.org/10.1007/s10865-008-9198-8>.
24. Yue JL, Chang XW, Zheng JW, Shi L, Xiang YJ, Que JY et al. Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2023;68:101746. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2023.101746>.
25. Ковалев АИ. Клинические особенности сочетания агорафобии и психических расстройств непсихотического уровня. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):146–153. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-146-153>. Kovalev AI. Clinical features of the combination of agoraphobia and non-psychotic mental disorders. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):146–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-146-153>.
26. Голубев ВЛ, Башмаков МЮ. Панические атаки и ночной сон. *PMJ*. 1999;2(1):3–6. Golubev VL, Bashmakov MY. Panic attacks and a night's sleep. *PMJ*. 1999;2(1):3–6. (In Russ.)
27. Мишиев ВД. Нарушения сна при некоторых психических расстройствах: современный подход к выбору гипнотика. *Новости медицины и фармации*. 2007;(3):9–11. Mishiev VD. Sleep disorders in certain mental disorders: a modern approach to choosing a hypnotist. *News of Medicine and Pharmacy*. 2007;(3):9–11. (In Russ.)
28. Na HR, Kang EH, Yu BH, Woo JM, Kim YR, Lee SH et al. Relationship between personality and insomnia in panic disorder patients. *Psychiatry Investig*. 2011;(8):102–106. <https://doi.org/10.4306/pi.2011.8.2.102>.
29. Hoge EA, Marques L, Wechsler RS, Lasky AK, Delong HR, Jacoby RJ et al. The role of anxiety sensitivity in sleep disturbance in panic disorder. *J Anxiety Disord*. 2011;25(4):536–538. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2010.12.008>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.А. Корабельникова**

Концепция и дизайн исследования – **Е.А. Корабельникова**

Написание текста – **Е.А. Корабельникова, Е.В.Яковлева**

Сбор и обработка материала – **Е.А. Корабельникова, Е.В.Яковлева**

Обзор литературы – **Е.А. Корабельникова, Е.В.Яковлева**

Анализ материала – **Е.А. Корабельникова, Е.В.Яковлева**

Статистическая обработка – **Е.В.Яковлева**

Редактирование – **Е.А. Корабельникова**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.А. Корабельникова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena A. Korabelnikova**

Study concept and design – **Elena A. Korabelnikova**

Text development – **Elena A. Korabelnikova, Elena V. Yakovleva**

Collection and processing of material – **Elena A. Korabelnikova, Elena V. Yakovleva**

Literature review – **Elena A. Korabelnikova, Elena V. Yakovleva**

Material analysis – **Elena A. Korabelnikova, Elena V. Yakovleva**

Statistical processing – **Elena V. Yakovleva**

Editing – **Elena A. Korabelnikova**

Approval of the final version of the article – **Elena A. Korabelnikova**

Информация об авторах:

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; e_korabel@mail.ru
Яковлева Елена Вячеславовна, врач-невролог, Клиническая больница «РЖД-Медицина» имени Н.А. Семашко; 111398, Россия, Москва, ул. Плющева, д. 15а, стр. 2; alena_yakovleva_00@mail.ru

Information about the authors:

Elena A. Korabelnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e_korabel@mail.ru

Elena V. Yakovleva, Neurologist, Private Healthcare Institution "The Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine" named after N.A. Semashko (Moscow); 15a, Bldg. 2, Plushcheva St., Moscow, 111398, Russia; alena_yakovleva_00@mail.ru

Психоэмоциональные и вегетативные нарушения у женщин в пре-, пере- и постменопаузе

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, стр. 3

Резюме

Актуальность вопросов, касающихся сохранения здоровья и улучшения качества жизни женщин, находящихся в периоде пре-, пери- и постменопаузы, связана с все больше возрастающей общественно-социальной активностью женщин в современном мире. В исследованиях была установлена взаимосвязь между наступлением менопаузы и появлением симптомов вегетативной дисфункции, с изменениями настроения, различными нарушениями сна, снижением работоспособности, в том числе интеллектуальной, усилением раздражительности и тревожности. Наиболее тяжелыми для женщины в данный период являются именно симптомы вегетативной дисфункции. Такие проявления, как приливы жара, выраженная потливость, озноб, сердцебиение в сочетании с повышением тревожности, являются наиболее частыми симптомами периода времени, охватывающего пери- и постменопаузу. В то же время приливы и другие проявления вегетативной дисфункции не всегда означают наступление менопаузального состояния и не являются зоной ответственности только врача – акушера-гинеколога. Поэтому жалобы у женщины в возрасте пре-, пери- и постменопаузы на приливы не должны становиться единственным поводом для назначения менопаузальной гормональной терапии, но требуют более подробного изучения их причины. Было показано, что клинически значимые составляющие симптомокомплекса менопаузального синдрома могут быть связаны с другими причинами, как соматическими, так и психоневрологическими. Так, на состояние здоровья женщины перименопаузального возраста влияют психосоциальные факторы риска, такие как острый или хронический стресс, хронические негативные эмоции, низкий социальный статус, низкая социальная поддержка или ее отсутствие, общий дистресс, одиночество и т.д. Данные факторы нередко становятся причиной развития тревожных расстройств, которые сопровождаются не только психоэмоциональными проявлениями, но и вегетативными симптомами. Таким образом, симптомы вегетативной дисфункции, обусловленные тревожным расстройством, во многом пересекаются с симптомами менопаузального синдрома. В настоящем обзоре представлены характеристики вегетативных и психоэмоциональных нарушений на каждом этапе репродуктивного старения женщины. Рассмотрен вариант терапии вегетативных и психоэмоциональных нарушений у женщин в периоды пре-, пери- и постменопаузы препаратом тофизопам.

Ключевые слова: менопауза, постменопауза, менопаузальный переход, перименопауза, вегетативная дисфункция, психоэмоциональные нарушения, тревожные расстройства, тофизопам

Для цитирования: Шишкова В.Н. Психоэмоциональные и вегетативные нарушения у женщин в пре-, пере- и постменопаузе. *Медицинский совет*. 2024;18(12):70–76. <https://doi.org/10.21518/ms2024-269>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Psychoemotional and autonomic disorders in pre-, peri- and postmenopausal women

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

The topicality of issues of health maintenance and quality of life improvement in pre-, peri- and postmenopausal women is associated with the increasingly growing socio-public activity of women in today's context. A number of studies have found a direct relationship between the onset of menopause and appearance of symptoms of autonomic dysfunction, shift of mood, various sleep disorders, decreased performance, including intellectual one, increased irritability and anxiety. The symptoms of autonomic dysfunction are the most difficult ones for a woman during this period. The most common symptoms of the period covering peri- and postmenopause are hot flashes, severe sweating, chills, heat palpitations in combination with increased anxiety. At the same time, hot flashes and other presentations of autonomic dysfunction do not always mean the onset of menopause and is not obstetrician-gynecologists' responsibility alone. Therefore, complaints about hot flashes in pre-, peri- and postmenopausal women should not be the only course for the prescription of menopausal hormone therapy, but require a more detailed study of their cause. Previously it was shown that clinically significant components of the MPS symptom complex can be associated with other causes, both somatic and neuropsychiatric. Thus, the effects of psychosocial risk factors on perimenopausal women health include acute or chronic stress, chronic negative emotions, low social status, low or missing social support, general distress, loneliness, etc. These factors often cause the development of anxiety disorders, which are accompanied not only by psycho-emotional presentations, but also by autonomic symptoms. Therefore, the symptoms of autonomic dysfunction

caused by anxiety disorders and menopausal syndrome largely overlap. This review presents the characteristics of vegetative and psycho-emotional disorders at each stage of female reproductive ageing. A tofisopam therapy option for vegetative and psychoemotional disorders in pre-, peri- and postmenopausal women is discussed.

Keywords: menopause, postmenopause, menopausal transition, perimenopause, autonomic dysfunction, psychoemotional disorders, anxiety disorders

For citation: Shishkova VN. Psychoemotional and autonomic disorders in pre-, peri- and postmenopausal women. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(12):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-269>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Отмечаемое увеличение продолжительности жизни современных женщин поднимает ряд актуальных вопросов, касающихся сохранения здоровья и улучшения качества жизни, напрямую связанных с высокой социальной активностью и работоспособностью женщин в среднем и пожилом возрасте. Так, в 2020 г. во всем мире количество женщин, находящихся в периоде менопаузы, составляло около 1 млрд и, согласно прогнозам экспертов, к 2050 г. их численность достигнет 1,6 млрд [1].

Необходимо отметить, что в большинстве стран мира женщины после наступления менопаузы продолжают активно работать и выполнять важные общественно-социальные функции, поэтому сохранение и улучшение их здоровья имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение.

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МЕНОПАУЗЫ

Известно, что основными и самыми яркими клиническими проявлениями, порой нарушающими привычный ритм и снижающими качество жизни женщины при наступлении менопаузы, являются симптомы вегетативной дисфункции. Наиболее часто женщин беспокоят так называемые приливы жара, однако могут наблюдаться другие проявления вегетативных нарушений в сочетании с психоэмоциональными расстройствами (таблица).

Типичный прилив ощущается женщиной как внезапный и резкий приток жара или тепла к лицу, а также всей верхней половине тела, который захватывает шею, грудную клетку и руки, часто сопровождается покраснением кожи, кратковременным подъемом температуры, потоотделением, сердцебиением и может заканчиваться ознобом. Приливы могут нарушать сон, вызывают тревогу и неуверенность в себе, становятся причиной хронической усталости, переедания, стресса, депрессии и сексуальной дисфункции. Длительность приливов составляет в среднем от 30 сек до 5 мин [2]. Частота развития приливов варьирует, в особенно тяжелых случаях она может составлять до нескольких десятков раз в течение суток, что может сильно ухудшать качество жизни и здоровье женщины.

Следует также подчеркнуть, что именно в период наступления менопаузы происходит формирование и дальнейшее развитие факторов риска заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых (ССЗ), сахарного диабета, остеопороза и деменции, которые будут определять состояние

здоровья весь дальнейший период жизни женщины. Ранее в исследовании было показано, что тяжесть симптомов вегетативной дисфункции, особенно таких как приливы жара и ночная потливость, коррелирует с повышенным риском ССЗ [3].

РЕПРОДУКТИВНОЕ СТАРЕНИЕ ЖЕНЩИНЫ

Изучение процессов, происходящих в организме женщины после окончания репродуктивной фазы, привело к созданию в 2001 г. клинко-гормональной характеристики этапов старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW). Через 10 лет, в 2011 г., после получения результатов крупных исследований, она была пересмотрена (STRAW+10) и является в настоящий момент основой для верификации этапов старения репродуктивной системы женщины и подбора терапии [4].

Сегодня специалисты выделяют 3 этапа репродуктивного старения женщины: репродуктивная стадия, менопаузальный переход и постменопауза. Ранее широко применялся термин «пременопауза», временные границы которой начинались в позднем репродуктивном периоде и заканчивались в менопаузе, в настоящее время этот период принято называть менопаузальный переход. Менопаузальный переход является продолжением поздней репродуктивной стадии и охватывает следующие этапы старения репродуктивной системы: ранний менопаузальный переход, поздний менопаузальный переход, последнюю менструацию (собственно менопаузу) и раннюю постменопаузу (рис. 1).

Менопаузальный переход обычно начинается в возрасте 40–45 лет и характеризуется появлением изменений

● **Таблица.** Клинические проявления менопаузы

● **Table.** Clinical manifestations of menopause

Вазомоторные симптомы	Психоэмоциональные расстройства
• Приливы жара • Лабильность артериального давления и пульса • Расстройство дыхания • Чувство кома в горле • Повышенная потливость, особенно ночная • Озноб • Зябкость • Головокружение • Сердцебиение • Симптоадреналовые кризы	• Лабильность настроения • Тревожность • Плаксивость • Раздражительность • Повышенная возбудимость • Агрессия • Депрессивное состояние • Слабость • Повышенная утомляемость и истощаемость • Панические атаки • Нарушение концентрации внимания

● **Рисунок 1.** Стадии репродуктивного старения
● **Figure 1.** Stages of reproductive ageing

Стадия: -3	Стадия: -2	Стадия: -1	ПМ	Стадия: +1
«Поздний репродуктивный период» - МЦ регулярный/незначительные изменения - Нормальная ФСГ - Овариальный резерв снижен	«Ранний переход к менопаузе» - Стабильные колебания МЦ ≥ 7 дней - Вариабельный (чаще высокий) ФСГ - Овариальный резерв	«Поздний переход к менопаузе» - Периоды аменореи ≥ 60 дней - Высокий ФСГ (>25 МЕ/л) - Вероятны ВМС - Овариальный резерв низкий		«Ранняя постменопауза» - Менструации отсутствуют - Высокий ФСГ - Весьма вероятны ВМС - Овариальный резерв от крайне низкого до неопределяемого

Репродуктивные стадии, охватывающие переходный период. Изменения характеристик менструального цикла и уровней половых гормонов, связанные с переходом к менопаузе, основаны на критериях STRAW+10. МЦ- менструальный цикл, ФСГ - фолликулостимулирующий гормон. ПМ - последняя менструация; ВМС- вазомоторные симптомы

как в длительности, так и в регулярности менструальных циклов. В этот период происходят соответствующие изменения в секреции гормонов, контролирующих фертильность: постепенно повышается уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и снижаются уровни ингибина В и антимюллерова гормона (АМГ). Именно в этот момент могут впервые появляться вегетативные и психоэмоциональные симптомы. Появление длительных периодов аменореи, т.е. отсутствие менструаций более 60 дней, свидетельствует о наступлении поздней стадии переходного периода, которая может продолжаться у некоторых женщин от 1 года до 3 лет и часто сопровождается симптомами вегетативной дисфункции, усиливающимися с течением времени [4].

Собственно менопауза – это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной и окончанием репродуктивной функции яичников, ее наступление всегда устанавливается ретроспективно, по прошествии 12 мес.

По этиологии выделяют естественную менопаузу и ятрогенную, в том числе хирургическую менопаузу. По времени наступления менопауза подразделяется:

- на преждевременную (возникшую в возрасте до 40 лет), вне зависимости от того, была ли она естественной или наступила после какого-либо вмешательства; также выделяют преждевременную недостаточность яичников (ПНЯ), т.е. транзиторную или окончательную потерю функции яичников у женщин в возрасте <40 лет; ПНЯ не является преждевременной менопаузой, поскольку у некоторых из этих женщин могут возобновиться менструации, овуляции и даже наступить самопроизвольная беременность;
- раннюю (в возрасте 40–44 лет);
- своевременную (в возрасте 45–55 лет);
- позднюю (возраст старше 55 лет).

В клинической практике продолжает широко использоваться термин «перименопауза» – это период, объединяющий менопаузальный переход и 12 мес. после последней самостоятельной менструации. Данная фаза репродуктивного старения может наступать в широком возрастном диапазоне – от 42 до 58 лет и продолжаться до 8 лет [4].

Постменопауза – период жизни женщины после наступления менопаузы, который может длиться у современной женщины более 40 лет. Для этого периода характерно прогрессирующее повышение уровня ФСГ, снижение

уровня эстрадиола, АМГ и ингибина В. Постменопауза подразделяется на раннюю и позднюю стадии. Ранняя постменопауза продолжается примерно 5–8 лет. В этот период вероятность появления выраженных вегетативных и психоэмоциональных симптомов резко возрастает или, если они уже развились ранее, происходит увеличение их интенсивности. Возникновение комплекса вазомоторных, психоэмоциональных и соматических симптомов на фоне изменения гормонального фона и характеристик менструального цикла носит название климактерического, или менопаузального, синдрома [5].

ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ НА ЭТАПАХ РЕПРОДУКТИВНОГО СТАРЕНИЯ

В исследованиях прошлого столетия была установлена взаимосвязь менопаузы с появлением симптомов вегетативной дисфункции, изменениями настроения, различными нарушениями сна, снижением работоспособности, в том числе интеллектуальной, усилением раздражительности, тревожности и др. [1, 2, 5]. Однако наиболее тяжелыми и порой самыми мучительными для женщины в данный период являются именно симптомы вегетативной дисфункции. Такие проявления, как приливы жара, выраженная потливость, озноб, сердцебиение в сочетании с повышением тревожности, являются наиболее частыми симптомами периода времени, охватывающего период раннюю постменопаузу [6].

Необходимо отметить, что появление первых приливов жара часто может предшествовать развитию нарушений регулярности или прекращению менструального цикла. В период поздней постменопаузы симптомы вегетативной дисфункции могут стать менее выраженными, но также наблюдается и персистенция данных проявлений в течение продолжительного времени у более чем 15% женщин, значимо ухудшая качество жизни и негативно влияя на состояние физического и психического здоровья [7].

В нашей стране возраст наступления естественной менопаузы находится в диапазоне от 49 лет до 51 года, что сопоставимо со средним возрастом наступления менопаузы в большинстве других стран мира [5]. Следует принять во внимание, что симптомы вегетативной дисфункции и психоэмоциональные нарушения развиваются почти у 80% женщин на протяжении всего периода времени от

пери- до ранней постменопаузы [8]. Необходимо подчеркнуть, что все основные клинические проявления менопаузального синдрома не только значительно снижают качество жизни женщин и ограничивают их социальные функции, но также связаны с повышением риска развития любых ССЗ почти в 1,5 раза [9, 10].

Таким образом, продолжительность периода времени, когда приливы и другие проявления вегетативной дисфункции могут беспокоить женщину, составляет в среднем около 8 лет [11]. Тем не менее полученные за последнее время данные проспективных исследований свидетельствуют о том, что у значительного числа современных женщин приливы и другие симптомы вегетативной дисфункции могут продолжаться более 10 лет, что делает весьма актуальным вопрос их эффективной терапии и профилактики [8–12].

ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

При обращении женщины в возрасте начала перименопаузы врачу любой специальности необходимо обращать внимание на наличие специфических жалоб на приливы жара, повышенную потливость, тревожность, раздражительность, слабость, сердцебиение, нарушения сна, ухудшение памяти, концентрации внимания, а также снижение работоспособности. С целью выявления взаимосвязи жалоб с началом этапа менопаузального перехода, следует уточнить сведения о дате последней самостоятельной менструации и наличия нарушений в регулярности менструального цикла. Для определения тяжести менопаузальных симптомов можно использовать специальные шкалы (Грина, Куппермана) [5]. В случае подозрения на связь жалоб с возрастными гормональными изменениями необходимо направить пациентку на консультацию к акушеру-гинекологу с целью дообследования и решения вопроса о назначении менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [13].

Полезно помнить, что показания и противопоказания к назначению МГТ в нашей стране определяются актуальными клиническими рекомендациями и инструкциями к конкретным препаратам. Современному врачу любой специальности, необходимо знать ключевые положения, определяющие основные терапевтические точки воздействия и, главные условия безопасности назначения МГТ [5]. Приведем некоторые, наиболее важные:

- МГТ не назначается для первичной или вторичной сердечно-сосудистой профилактики;
- МГТ не рекомендована пациенткам с ишемической болезнью сердца, а также с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атакой. Для лечения вазомоторных симптомов у этих пациенток должна применяться только негормональная терапия;
- МГТ не рекомендуется в качестве терапии дислипидемии, поскольку изменения липидного профиля на фоне МГТ минимальны и не сопоставимы с эффектами гиполипидемических препаратов;

■ МГТ может быть назначена только при условии хорошего контроля за уровнем артериального давления и получения адекватной антигипертензивной терапии;

■ необходимо соблюдать осторожность при назначении пероральной МГТ курильщицам, информировать их о рисках для здоровья, связанных с курением, и настаивать на прекращении курения. У курящих женщин решение о возможности применения МГТ следует принимать только с учетом совокупности всех факторов риска [5].

СВЯЗЬ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ТРЕВОЖНЫХ СИМПТОМОВ В МЕНОПАУЗЕ

Следует подчеркнуть, что приливы и другие проявления вегетативной дисфункции не всегда означают наступление менопаузального состояния и не являются зоной ответственности только врача – акушера-гинеколога. Поэтому жалобы у женщины в возрасте пре- и перименопаузы на приливы не должны становиться единственным поводом для назначения МГТ, но требуют более подробного изучения их причины. Важно принять во внимание, что менопауза, с одной стороны, является естественным переходом в нерепродуктивный период жизни женщины, а с другой стороны, это критический момент времени, в который могут усугубляться ранее приобретенные соматические, вегетативные и психоэмоциональные расстройства на фоне изменений гормонального статуса. Наиболее ярко перестройка гормонального фона проявляется в виде вегетативных расстройств (приливы жара, потливость, лабильность пульса и артериального давления, головная боль, головокружение, ощущение сердцебиения, зябкость, озноб, чувство онемения, симпатно-адреналовые кризы) в сочетании с психоэмоциональными симптомами, связанными с изменением функционирования ГАМК- и дофаминергической нейротрансмиттерных систем центральной нервной системы. Следует отметить, что в клинической картине менопаузального синдрома психоэмоциональные расстройства занимают важное место и встречаются почти в 70% случаев [14]. Психоэмоциональные нарушения характеризуются в основном слабостью и повышенной утомляемостью, лабильностью настроения, повышенной раздражительностью, тревогой, снижением работоспособности и ухудшением когнитивного функционирования [15]. Помимо этого, к моменту наступления менопаузы большинство женщин уже имеют сопутствующие соматические заболевания, влияющие на психологическую и интеллектуальную сферы здоровья, а также ухудшающие течение менопаузального периода [16].

Таким образом, клинически значимые составляющие симптомокомплекса менопаузального синдрома могут быть связаны с другими причинами, как соматическими, так и психоневрологическими. Необходимо помнить, что на состояние здоровья женщины перименопаузального возраста также накладывают отпечаток психосоциальные факторы риска, такие как острый или хронический стресс, хронические негативные эмоции, низкий социальный статус, низкая социальная поддержка или ее отсутствие, общий дистресс, одиночество и т.д. [14]. Данные факторы

нередко становятся причиной развития тревожных расстройств, которые сопровождаются не только психоэмоциональными проявлениями (беспокойством, раздражительностью, нарушениями сна, ухудшением памяти и концентрации внимания), но и вегетативными симптомами. В свете сказанного становится понятно, что симптомы вегетативной дисфункции, обусловленные тревожным расстройством, во многом пересекаются с симптомами менопаузального синдрома. Собственно симптомы могут быть общие и представлять собой типичные жалобы:

- на приливы жара,
- повышенную потливость,
- холодные и влажные ладони,
- учащенное сердцебиение,
- ощущение кома в горле,
- чувство нехватки воздуха,
- боль в области сердца,
- тошноту, диарею,
- боль и вздутие живота,
- сухость во рту,
- головокружение,
- мышечное напряжение,
- учащенное мочеиспускание,
- снижение либидо.

Такая схожесть менопаузальных симптомов и тревожного расстройства затрудняет проведение дифференциального диагноза, но именно от правильной диагностики зависит выбор адекватной терапии для пациентки. Следует отметить, что в настоящее время для врачей-интернистов доступны алгоритмы ведения коморбидных пациентов с тревожными расстройствами [15]. Для диагностики тревожных расстройств можно использовать различные инструменты, включая шкалу Гамильтона (HAM-A), госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), опросник на генерализованное тревожное расстройство (ГТР-7) и т.д. Применение современных анксиолитических препаратов с благоприятным профилем безопасности является важным этапом оказания помощи пациенткам с выраженными симптомами тревоги, в том числе в период перименопаузы.

Выбор препарата тофизопам (Грандаксин®, Эгис) можно назвать оптимальным в подобной ситуации, учитывая его воздействие как на симптомы тревоги, так и на вегетативные проявления. Тофизопам, являясь производным бензодиазепина, но с измененным расположением нитрогенной группы, обладает рядом важных характеристик. Так, у тофизопамы отсутствуют седативный и миорелаксирующий эффекты, к нему не развиваются привыкание и зависимость, он не снижает когнитивный потенциал, не замедляет процессы мышления, не вызывает сонливость, не потенцирует действие алкоголя, но при этом обладает легким стимулирующим эффектом. Тофизопам – типичный дневной транквилизатор, поэтому может применяться у работающих пациенток [14]. Также тофизопам обладает мощным вегетостабилизирующим эффектом, в связи с чем широко применяется в терапии психовегетативного синдрома, в том числе у женщин в пери- и постменопаузе [17–26].

Очень важным клиническим аспектом является быстрая реакция на терапию, что позволяет избежать развития противотревожного эффекта, который

проявляется через 45–60 мин. после приема одной таблетки. Широкие показания к применению тофизопамы, в числе которых неврозы и неврозоподобные состояния, сопровождающиеся эмоциональным напряжением, разнообразными вегетативными расстройствами, умеренно выраженной тревогой, апатией и сниженной активностью.

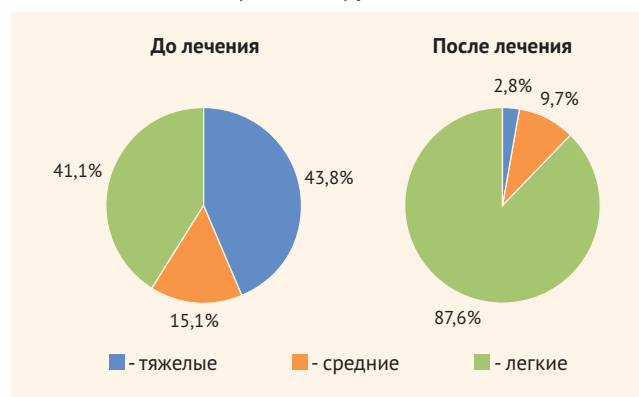
На основании имеющихся данных клинического применения можно сказать, что тофизопам стал дополнительной опцией для ведения женщины в период пре-, пери- и постменопаузы. Тофизопам снижал выраженность нарушений сна почти на 70%, эмоциональную неустойчивость – на 80% и суммарно уменьшал выраженность вегетативной дисфункции в 1,7 раза у женщин с менопаузальным синдромом (рис. 2) [21–27]. Проведенные исследования демонстрируют, что тофизопам облегчает психоэмоциональные и вегетативные симптомы у 98% пациенток с хирургической менопаузой [22]. Тофизопам также может помочь уменьшить выраженность психических и вегетативных симптомов тревоги после назначения МГТ, но до развития ее эффекта. Таким образом, назначение тофизопамы позволяет помогать пациенткам в сложный период жизни и без необходимости не прибегать к назначению МГТ, особенно в тех случаях, когда она не показана.

Дозы, в которых назначается тофизопам, – по 50–100 мг (1–2 таблетки) 1–3 раза в сут., т.е. максимальная суточная доза составляет 300 мг, а длительность терапии может быть от 4 до 12 нед. и дольше по согласованию с врачом.

Таким образом, на сегодняшний день сохраняется высокая потребность в лекарственных препаратах, позволяющих устранять основные проявления менопаузального синдрома (вегетативные нарушения и психоэмоциональные расстройства) без негативного влияния на центральную нервную систему, что особенно важно при наличии сопутствующей цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии у женщин. Поэтому необходима тщательная оценка не только симптомов менопаузального перехода, но и состояния здоровья женщины в данный период, чтобы в рамках междисциплинарного комплексного подхода были учтены все особенности состояния женщины и соблюдался принцип безопасности и взвешенного назначения терапии, в том числе МГТ.

● **Рисунок 2.** Динамика тяжести климактерических расстройств до и после терапии тофизопамом

● **Figure 2.** Changes in severity of menopausal disorders before and after tofisopam therapy



Следует подчеркнуть, что профиль безопасности и эффективность тофизопама к настоящему времени хорошо изучены у пациентов с различными хроническими заболеваниями, в том числе с тяжелыми ССЗ, которые часто сочетаются с тревогой [17, 28–31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в клинической картине как менопаузального синдрома, так и периодов жизни женщины до начала менопаузы значимое место могут занимать вегетативные и тревожные симптомы. Сложность оценки

взаимосвязи между вегетативными и психоэмоциональными расстройствами, особенно у женщин с хроническими заболеваниями, диктует необходимость междисциплинарного подхода в терапии. Современные аспекты коррекции психоэмоциональных состояний включают применение эффективных средств с благоприятным профилем безопасности, например, таких как тофизопам, что представляет собой важный элемент ведения женщин в периоды пре-, пери- и постменопаузы.



Поступила / Received 29.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2024

Принята в печать / Accepted 25.06.2024

Список литературы / References

- Rees M, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F et al. Global consensus recommendations on menopause in the workplace: A European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement. *Maturitas*. 2021;151:55–62. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.06.006>
- Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(3):497–515. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>
- Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Anderson DJ, Kuh D et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(6):898.e1–898.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.039>
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387–395. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>
- Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Артымук НВ, Ашфарян ЛА, Балан ВЕ и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/117_2
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531–539. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>
- Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(4):199–215. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.180>
- Costanian C, Zangiabadi S, Bahous SA, Deonandan R, Tamim H. Reviewing the evidence on vasomotor symptoms: the role of traditional and non-traditional factors. *Climacteric*. 2020;23(3):213–223. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1711051>
- Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, Kunutsor S, Chowdhury S, Chowdhury R et al. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0157417. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157417>
- Шишкова ВН. Взаимосвязь развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений, обусловленных дефицитом магния. *Кардиология*. 2012;52(3):86–90. Режим доступа: <https://elibrary.ru/tjxscr>. Shishkova VN. The relationship of cardiovascular diseases and metabolic disorders caused by magnesium deficiency. *Cardiology*. 2012;52(3):86–90. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/tjxscr>
- Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flash as after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9):924–932. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000196>
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531–539. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>
- Юренева СВ, Ермакова ЕИ. Ведение женщин с менопаузальными расстройствами (обзор клинических рекомендаций). *Проблемы репродукции*. 2017;5(5):115–122. <https://doi.org/10.17116/repro2017235115-122>. Yureneva SV, Ermakova EI. Management of women with menopausal disorders (review of clinical recommendations). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;5(5):115–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro2017235115-122>
- Шишкова ВН. Психоэмоциональное 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>
- 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>
- Шишкова ВН. Проблемы старения и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(2):42–47. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/2/031726-6122201329>. Shishkova VN. Aging problems and hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(2):42–47. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/2/031726-6122201329>
- 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):858–860. Режим доступа: <http://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1146>. Arushanyan EB, Baida (Mastyagina) OA, Mastyagin SS, Popov AV. Chronobiological peculiarities of tofisopam action on human heart rate variability. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2005;68(4):858–860. (In Russ.) Available at: <http://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1146>
- Грибачева ИА, Жукова НГ. Вегетокорригирующее и анксиолитическое действие тофизопама в предклимактерическом периоде. *Врач*. 2010;5(5):52–57. Режим доступа: <https://medi.ru/info/2089/>. Gribacheva IA, Zhukova NG. Vegetocorrective and anxiolytic effect of tofisopam in the menopausal period. *Vrach*. 2010;5(5):52–57. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/2089/>
- 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>
- Линева ОИ, Муравец ЕН. Коррекция психоэмоциональной составляющей синдрома хронических тазовых болей у женщин с использованием грандаксина. *Проблемы репродукции*. 2007;2(2):77–80. Режим доступа: <https://medi.ru/info/4637/>. Lineva OI, Muravets EN. Correction of the psychovegetative component of chronic pelvic pain syndrome in women using grandaxin. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2007;2(2):77–80. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/4637/>
- 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>. 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>
- Доброхотова ЮЭ, Чернышенко ТА, Джобава ЭМ, Алиева ДН. Грандаксин в коррекции психоэмоциональных и нейровегетативных нарушений при климактерическом синдроме и хирургической менопаузе. *Проблемы репродукции*. 2005;11(6):67–69. Режим доступа: <https://medi.ru/info/5088/>. Dobrokhotova YuE, Chernyshenko TA, Jobova EM, Alieva DN. Grandaxin in the correction of psychoemotional and neurovegetative disorders in menopausal syndrome and surgical menopause. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2005;11(6):67–69. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/5088/>

23. Пасечников ВД, Глухова ТВ, Уманская ИЮ, Септа ИГ. Коррекция психосоматических расстройств в комплексной терапии артериальной гипертензии у женщин в перименопаузальном периоде. *Южно-Российский медицинский журнал*. 2002;(3):26–32. Режим доступа: <https://medi.ru/info/4435/>. Pasechnikov VD, Glukhova TV, Uman'skaya IYu, Septa IG. Correction of psychosomatic disorders in the complex therapy of arterial hypertension in perimenopausal women. *Yuzhno-Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2002;(3):26–32. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/4435/>.
24. Соловьева АД, Буячинская АИ. Грандаксин в лечении предменструального синдрома. *Лечение нервных болезней*. 2001;2(3/5):29–31. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1664/>. Solovyova AD, Buyachinskaya AI. Grandaxin in the treatment of premenstrual syndrome. *Lechenie Nervnykh Bolezney*. 2001;2(3/5):29–31. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/1664/>.
25. Поморцев АВ, Гудков ГВ, Ханкоева АИ, Поморцева ИВ. Роль грандаксина в коррекции предменструального синдрома. *РМЖ*. 2000;(11):466–467. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Roly_grandaksina_v_korrekcii_predmenstrualnogo_sindroma/. Pomortsev AV, Gudkov GV, Khankoeva AI, Pomortseva IV. The role of grandaxin in the correction of premenstrual syndrome. *RMJ*. 2000;(11):466–467. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Roly_grandaksina_v_korrekcii_predmenstrualnogo_sindroma/.
26. Стрижаков АН, Подзолкова НМ, Глазкова ОЛ, Романова ЕН. Грандаксин как возможная альтернатива заместительной гормональной терапии. *Вестник Российской ассоциации акушерства и гинекологии*. 2000;(3):67–69. Режим доступа: <https://medi.ru/info/9134/>. Strizhakov AN, Podzolkova NM, Glazkova OL, Romanova EN. Grandaxin as a possible alternative to hormone replacement therapy. *Vestnik Rossiyskoy Assotsiatsii Akusherstva i Ginekologii*. 2000;(3):67–69. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/9134/>.
27. Шаповаленко СА. Комплексная терапия психосоматических расстройств в перименопаузальном периоде. *Вестник Российской ассоциации акушерства и гинекологии*. 2000;(4):12–21. Режим доступа: <https://medi.ru/info/5884/>. Shapovalenko SA. Complex therapy of psychosomatic disorders in the perimenopausal period. *Vestnik Rossiyskoy Assotsiatsii Akusherstva i Ginekologii*. 2000;(4):12–21. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/5884/>.
28. 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/>.
29. 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>.
30. Скворцов КЮ, Головачева ТВ. Эффективность тофизопама (грандаксина) в лечении ИБС: клинко-инструментальное подтверждение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;(12):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. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2008;(12):53–55. Available at: <https://medi.ru/info/1371/>.
31. Кулешова ЭВ. Применение тофизопама (грандаксина) для лечения больных ишемической болезнью сердца. *Клиническая фармакология и терапия*. 2000;(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;(5):53–55. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8089/>.

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, стр. 3; veronika-1306@mail.ru

Information about author:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate, Head of Department 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

Синдром грушевидной мышцы: мифы и реальность

Л.Т. Ахмеджанова[✉], khmedzhanova_l_t@staff.sechenov.ru, А.И. Исайкин, Н.В. Вахнина, В.Н. Бусоль, М.М. Башкатова, Е.Т. Ефимова, А.Г. Упатова

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

Резюме

Вопросы диагностики, эффективного лечения и предотвращения хронизации болевых синдромов представляют актуальную проблему современной медицины. Около 80% населения хотя бы один раз в жизни столкнулось с болью в нижней части спины (БНЧС), у 20% пациентов острая БНЧС переходит в хроническую. Боль в ягодичной области с иррадиацией в ногу может быть обусловлена поражением различных структур (суставы, связки, глубокие мышцы ягодичной области, спинномозговые корешки), которые имеют тесное расположение и сходную иннервацию. В статье приведен клинический случай, который иллюстрирует сложности диагностики синдрома глубоких мышц в ягодичной области у молодой спортсменки. Состояние, которое изначально рассматривалось как миофасциальный болевой синдром грушевидной мышцы, при детальном обследовании и наблюдении оказалось ревматологической патологией (болезнь Бехтерева). В статье обсуждаются вопросы этиологии, диагностических критериев, дифференциальной диагностики и лечения синдрома грушевидной мышцы. В настоящее время отсутствуют надежные диагностические тесты и утвержденные диагностические критерии для подтверждения диагноза, в связи с чем синдром грушевидной мышцы должен рассматриваться как диагноз исключения. В клинической практике имеет место как гипердиагностика синдрома грушевидной мышцы с широким применением различных инвазивных процедур, так и игнорирование данного синдрома. В большинстве случаев наблюдается вторичный синдром грушевидной мышцы, и определение причинного фактора является определяющим для успешного лечения пациентов. Лечение синдрома грушевидной мышцы должно включать в себя устранение провоцирующих факторов, кинезиотерапию, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты, по показаниям – лечебные блокады, а при хроническом болевом синдроме – когнитивно-поведенческую терапию и антидепрессанты. Нимесулид является НПВП с доказанной эффективностью и хорошим профилем безопасности, поэтому может быть рекомендован для лечения как скелетно-мышечной патологии, так и симптоматической терапии ревматологических заболеваний.

Ключевые слова: синдром грушевидной мышцы, крестцово-подвздошное сочленение, сакроилеит, глубокий ягодичный синдром, лечение миофасциальной боли, нимесулид, кинезиотерапия

Для цитирования: Ахмеджанова ЛТ, Исайкин АИ, Вахнина НВ, Бусоль ВН, Башкатова ММ, Ефимова ЕТ, Упатова АГ. Синдром грушевидной мышцы: мифы и реальность. *Медицинский совет*. 2024;18(12):78–85. <https://doi.org/10.21518/ms2024-294>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Piriformis muscle pain syndrome: the myths and reality

Louiza T. Akhmedzhanova[✉], khmedzhanova_l_t@staff.sechenov.ru, Aleksei I. Isaikin, Natalia V. Vakhnina, Vera N. Busol, Margarita M. Bashkatova, Ekaterina T. Efimova, Antonina G. Upatova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Issues of diagnosis, effective treatment and prevention of chronic pain syndromes represent an urgent problem of modern medicine. About 80% of the population has experienced low back pain (LBP) at least once in their life; in 20% of patients acute LBP becomes chronic. Pain in the gluteal region with radiation to the leg can be caused by damage to various structures (joints, ligaments, deep muscles of the gluteal region, spinal roots), which are closely located and have similar innervation. The article presents a clinical case that illustrates the difficulties of diagnosing deep pain syndrome in the gluteal region in a young athlete. The condition, which was initially considered as myofascial pain syndrome of the piriformis muscle, upon detailed examination and observation turned out to be a rheumatological pathology (Bechterew's disease). The article discusses the etiology, diagnostic criteria, differential diagnosis and treatment of piriformis muscle syndrome. There are currently no reliable diagnostic tests or validated diagnostic criteria to confirm the diagnosis, and therefore piriformis syndrome should be considered a diagnosis of exclusion. In clinical practice, there is both overdiagnosis of piriformis muscle syndrome with the widespread use of various invasive procedures, and ignorance of this syndrome. In most cases, secondary piriformis syndrome is observed and identification of the causative factor is decisive for the successful treatment of patients. Treatment of piriformis muscle syndrome should include the elimination of provoking factors, kinesiotherapy, NSAIDs, muscle relaxants, and, if indicated, therapeutic blockades, and for chronic pain syndrome, cognitive behavioral therapy and antidepressants. Nimesulide is a NSAID with proven effectiveness and a good safety profile, and therefore can be recommended for the treatment of both musculoskeletal pathologies and symptomatic treatment of rheumatological diseases.

Keywords: piriformis syndrome, sacroiliac joint, sacroiliitis, deep gluteal syndrome, treatment of myofascial pain, nimesulide, kinesiotherapy

For citation: Akhmedzhanova LT, Isaikin AI, Vakhnina NV, Busol VN, Bashkatova MM, Efimova ET, Upatova AG. Piriformis muscle pain syndrome: the myths and reality. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(12):78–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-294>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в нижней части спины (БНЧС) является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью и утраты трудоспособности, что приводит к высоким социально-экономическим тратам системы здравоохранения и социальной защиты [1, 2]. Согласно эпидемиологическим данным, с БНЧС хотя бы один раз в жизни сталкиваются около 80% населения [3, 4]. БНЧС в 30% случаев является причиной открытия листов нетрудоспособности со сроком, превышающим 6 мес. [5]. До 20% случаев острой БНЧС переходит в хроническую [6]. Частота рецидива у лиц, имеющих БНЧС, остается высокой: так, более чем две трети пациентов снова обращаются за медицинской помощью по поводу вновь возникшей боли в спине в течение 12 мес. после выздоровления [7, 8]. Поэтому сегодня особо актуальным является вопрос грамотной диагностики болевых синдромов, эффективного и безопасного купирования и предотвращения их хронизации [9, 10].

Синдром грушевидной мышцы (СГМ) составляет 17,2–23,7% пациентов с хронической БНЧС и ягодичной области [11]. СГМ чаще встречается у пациентов среднего возраста, соотношение мужчин и женщин примерно 1:6 [12].

Анатомия

Грушевидная мышца (ГМ) – это парная плоская равнобедренная треугольная мышца, которая начинается от передней поверхности крестца на уровне 2–4-го крестцовых отверстий, крестцово-бугорной связки, капсулы крестцово-подвздошного сочленения, выходит из таза через большое седалищное отверстие и прикрепляется узким сухожилием к большому вертелу бедренной кости совместно с сухожилиями близнецовых и внутренней запирательной мышц. Основная функция ГМ – наружная ротация бедра, отведение бедра в положении сгибания. ГМ разделяет седалищное отверстие на надгрушевидное и подгрушевидное пространства. В надгрушевидном отверстии проходят верхние ягодичные сосуды и верхний ягодичный нерв. В подгрушевидном пространстве, над близнецовыми и внутренней запирательной мышцами, проходят седалищный нерв (СН), а также нижний ягодичный и срамной нервы, нижние ягодичные сосуды. Топография ГМ и СН в ягодичной области хорошо описана и включает шесть различных анатомических вариаций. В 80–90% случаев неразделенный СН проходит под ГМ [13, 14]. СН в ягодичной области обладает достаточно большой подвижностью и может смещаться при движении на 28 мм. Любая причина (спайки, гематомы, тендиниты, дополнительные связки), нарушающая подвижность СН во время движений тазобедренного сустава, может привести к его ущемлению, или т.н. динамической компрессии. Натяжение нерва увеличивается при разгибании колена,

сгибании, приведении бедра и внутренней ротации, что используется в клинических тестах для диагностики СГМ для провокации боли.

Классификация

Различают первичный и вторичный СГМ. Первичный синдром СГМ связан с анатомическими особенностями пациента и может наблюдаться при атипичном строении ГМ (m. Piriformis bipartita, наличие дополнительных мышечных пучков или брюшка), разделении седалищного нерва ГМ, его аномальном расположении. Вторичный СГМ развивается при микро- или макротравмах, тендините, компрессии и ишемии ГМ, перенапряжении на фоне длительных статических нагрузок, а также патологии окружающих эту область структур, например, крестцово-подвздошного сустава (КПС), фасеточных и тазобедренных суставов, развития компрессионно-ишемической радикулопатии. Следует помнить, что СГМ может также наблюдаться и при заболеваниях органов малого таза [15].

Клинические симптомы

Для СГМ характерна боль в ягодичной области, распространяющаяся по задней поверхности ноги. Боль может быть различной интенсивности, по характеру – глубокой, тупой, ноющей, реже стреляющей, жгучей. Боль усиливается при сидении и в начале ходьбы, физических нагрузках, при разгибании, отведении и наружной ротации бедра, глубокой пальпации в проекции ГМ [16]. Объем движений в поясничном отделе неизменен. Поднятие прямой ноги может быть ограничено (ложноположительный симптом Ласега). Для СГМ без воздействия на седалищный нерв не характерны мышечная слабость, снижение рефлексов, нарушения чувствительности [17].

■ Для постановки диагноза СГМ рекомендуется использовать следующие диагностические тесты:

- симптом Битти – появление или усиление боли в положении лежа на здоровом боку при подъеме колена вверх на несколько сантиметров от поверхности кушетки;
- симптом Пейса – возникновение или усиление боли при сопротивлении наружному вращению бедра;
- симптом Фрайберга – появление или усиление боли при форсированной внутренней ротации согнутого бедра;
- симптом Бонне – Бобровниковой, или FADIR (Flexion, Adduction and Internal Rotation), – возникновение или усиление боли при пассивном растяжении ГМ в положении приведения согнутого бедра с внутренней ротацией;
- тест Миркина – появление или усиление боли при надавливании в области пересечения ГМ СН, когда пациент из положения стоя наклоняется к полу.

Диагноз СГМ основан преимущественно на характерных жалобах и данных нейроортопедического осмотра. Из инструментальных методов исследования могут использоваться УЗИ, электронейромиография (ЭНМГ),

магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ позволяет наиболее точно визуализировать структуры малого таза, определить патологию ГМ, СН, соседних органов, наличие локального или распространенного опухолевого роста. Проведение УЗИ и ЭНМГ СН необходимо при наличии неврологических признаков поражения нерва. Блокады местными анестетиками имеют как диагностическое, так и лечебное воздействие [18, 19].

S.K. Han et al. предложили пять критериев включения и исключения диагноза СГМ: выявление 4 и более критериев включения и отсутствие критериев исключения подтверждает СГМ. Критериями включения являются: 1) глубинная боль в ягодичной области, усиливающаяся при сидении; 2) болезненность при пальпации ГМ; 3) положительные тесты Фрайберга и Пейса; 4) наличие МРТ-данных асимметрии или усиления сигнала вокруг СН; 5) облегчение боли после инъекции анестетика и глюкокортикостероида (ГКС). К критериям исключения относятся: 1) нейрогенная перемежающаяся хромота; 2) положительный прием Ласега; 3) ЭНМГ-признаки радикулопатии; 4) облегчение боли после фораминальной, каудальной или эпидуральной блокады [20].

Однако клинические и параклинические тесты и предложенные диагностические критерии не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью. В клинической практике имеет место как гипердиагностика с широким применением различных инвазивных мероприятий, так и игнорирование данного синдрома [21, 22].

Боль в ягодичной области с иррадиацией в ногу может быть обусловлена поражением различных структур (суставы, связки, глубокие мышцы ягодичной области, спинномозговые корешки), которые имеют тесное взаиморасположение и сходную иннервацию. При этом возможна компрессия не только седалищного, но и других нервов данной зоны, а также спазм близлежащих мышц. В связи с этим McCrory и Bell в 1999 г. предложили использовать более обобщенный термин «deep gluteal syndrome», который расширяет наше понимание боли в ягодичной области и задней поверхности бедра за пределы традиционной модели СГМ [23]. Лучшими вариантами перевода на русский язык данного термина, по нашему мнению, являются «глубокий ягодичный синдром» или «синдром глубокой боли в ягодичной области».

Представляем собственный клинический пример, который иллюстрирует сложности диагностики болевого синдрома данной локализации.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Н., 28 лет, обратилась в Клинику нервных болезней (КНБ) им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета с жалобами на боли в правой ягодичной области тянущего характера до 6–7 по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), иррадиирующие по задней поверхности правого бедра, ощущение напряжения мышц правого бедра и голени. Боли усиливались при динамических физических нагрузках, уменьшались при статических нагрузках и плавных движениях. Боли в правой ягодичной области

возникли 4 мес. назад, и пациентка связывала их появление с увеличением физической нагрузки во время тренировок по фехтованию. Проводилась терапия по месту жительства (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты), на фоне которой отмечалось временное уменьшение болей. Амбулаторно была выполнена МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, на которой были выявлены признаки умеренно выраженного межпозвонкового остеохондроза, задние протрузии дисков L4-L5, L5-S1, данных за компрессию спинного мозга и спинномозговых корешков не получено. С течением времени болевой синдром усилился по интенсивности, появились иррадиирующие боли в правую нижнюю конечность. Пациентка обратилась в КНБ им. А.Я. Кожевникова, где на амбулаторном этапе был поставлен клинический диагноз «Острая правосторонняя вертеброгенная люмбоишиалгия, синдром грушевидной мышцы». Назначена терапия НПВП, выполнена лечебная инъекция местного анестетика с ГКС в проекцию правой грушевидной мышцы с положительным эффектом в виде практически полного регресса болей. Пациентка перестала заниматься фехтованием, однако через 2 нед. боли возобновились. Учитывая выраженность болевого синдрома, недостаточную эффективность амбулаторного лечения, пациентка была госпитализирована в КНБ им. А.Я. Кожевникова.

Соматический анамнез не отягощен. Гинекологический анамнез: резекция кист яичников.

При нейроортопедическом обследовании отмечалось усиление болей при глубокой пальпации в проекции правой ГМ, (+) проба Бонне – Бобровниковой – Пейса, Фрайберга справа, болезненность в зоне Fortin, усиление боли в провокационных пробах на дисфункцию крестцово-подвздошное сочленение (КПС) справа.

Данные лабораторных исследований. Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови – показатели в пределах референсных значений. Иммунологический анализ крови: С3-компонент комплемента: 1,11 г/л (N 0,9–1,8); С4 компонент комплемента: 0,35 г/л (N 0,1–0,4); ревматоидный фактор: 8 ед/мл (N 0–30); С-реактивный белок: 0,83 мг/л (N 0–5).

В связи с сохранением болевого синдрома на фоне НПВП, а также болезненности в области КПС справа пациентке была проведена компьютерная томография таза, на которой по ходу КПС справа был выявлен остеосклероз субхондральных отделов подвздошной кости с участками узурации терминальной замыкательной пластины. Заключение: признаки правостороннего сакроилеита – для уточнения характера изменений рекомендуется МРТ в STIR-режиме.

МРТ КПС: в синовиальном отделе правого КПС небольшое количество негеморрагического выпота, суставные поверхности ровные, умеренно расширена суставная щель. В субхондральных отделах боковой массы крестца и тела подвздошной кости явления отека. Другие очаговые изменения внутрикостной структуры не выявлены. Дифференцировка мягких тканей достаточная, дополнительные включения не выявлены. Межпозвонковые

отверстия крестца симметричны, обычной формы. Умеренно повышен сигнал от правого корешка S1. Заключение: правосторонний сакроилеит.

Консультация ревматолога: сакроилеит неясной этиологии. Аксиальная спондилоартропатия? Рекомендован прием нимесулида, анализ крови на HLA-B27 в плановом порядке.

Учитывая развитие глубоких болей преимущественно в правой ягодичной области, иррадирующих в правую ногу ниже колена, отсутствие радикулярной симптоматики, данные нейроортопедического обследования в виде болей при глубокой пальпации в проекции грушевидной мышцы, положительные тесты на грушевидную мышцу и КПС и (+) эффект на фоне диагностической блокады, результаты МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, указывающие на отсутствие дискордикулярного конфликта и наличие сакроилеита на МТР КПС, был поставлен клинический диагноз: Острая правосторонняя вертеброгенная люмбоишалгия на фоне синдрома грушевидной мышцы, обострение. Соп.: правосторонний сакроилеит.

Проведенное лечение: постизометрическая релаксация ГМ, кинезиотерапия, массаж. Медикаментозная терапия – Нимесил (100 мг) по 1 саше 2 р/д, миорелаксанты, омепразол; лечебная инъекция р-м дипроспана 1,0 и новокаина 0,25–10,0% в область КПС справа. На фоне лечения отмечалось уменьшение интенсивности синдрома, увеличение двигательного режима, улучшение общего самочувствия и сна.

Проведенный анализ крови на HLA-B27 выявил носительство этого гена, таким образом, ревматологом был подтвержден клинический диагноз «Анкилозирующий спондилит, HLA-B27 позитивный». Положительный эффект от лечения сохранялся в течение 6 мес., затем возникло новое обострение в виде усиления болевого синдрома, появления болей в других суставах, повышения СРБ. На МРТ КПС – признаки 2-стороннего сакроилеита. Рекомендована терапия НПВП, сульфасалазином – без выраженного эффекта, в связи с чем назначена терапия моноклональными ингибиторами ФНО-α с хорошим терапевтическим ответом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возникновение глубоких болей в ягодичной области с иррадиацией в ногу у молодой женщины требует исключения широкого круга заболеваний. Подобные боли нередко возникают при заболеваниях органов малого таза, особенно при гинекологической патологии (хронические воспалительные заболевания, эндометриоз, варикозное расширение вен малого таза, кисты яичников) [24]. Пациентка имеет отягощенный гинекологический анамнез, однако паттерн настоящих болей не соответствовал хорошо знакомым для пациентки болям гинекологического происхождения, имевшим место ранее; отсутствовала цикличность; гинекологическое обследование не выявило текущей патологии.

Особенностью анамнеза являлось появление болей на фоне занятия фехтованием. Типичная фехтовальная

стойка создает большую нагрузку на глубокие мышцы ягодичной области с развитием травматических повреждений сухожилий, мышц и появлением болей, сходных с СГМ. Наиболее распространенной травмой у спортсменов является повреждение сухожилий мышц задней поверхности (полусухожильной, полумембранозной и двуглавой мышцы бедра), т.н. Hamstring-синдром. Травмы варьируют от острого растяжения и разрывов мышц до хронической тендинопатии. Характерна боль в точке прикрепления сухожилий в области седалищного бугра при пальпации, которая усиливается при напряжении этих мышц. В тестах на растяжение поднятой ноги с разгибанием колена и сгибанием бедра характерно возникновение или усиление боли [25, 26].

В представленном нами случае боль локализовалась в проекции ГМ, кнаружи и кверху от седалищного бугра; место прикрепления сухожилий мышц задней группы бедра было безболезненным. Значительно реже встречается синдром седалищно-бедренного пространства, который возникает в результате поражения квадратной мышцы бедра, с ущемлением седалищного нерва в суженном пространстве между седалищным бугром и малым вертелом. Данный синдром характеризуется болью, усиливающейся при повторяющихся движениях бедра (разгибании, отведении и внешней ротации), которые увеличивают нагрузку на квадратную мышцу бедра и в тестах на пассивное разгибание и приведение бедра. Специфичным для этого синдрома является резкое усиление боли при ходьбе с широким шагом, при уменьшении ширины шага боль проходит [27]. Подобного паттерна боли у нашей пациентки также не отмечалось.

При дискогенной радикулопатии L5-S1 пациенты часто жалуются на боли в ягодичной области с иррадиацией в ногу, которые могут носить глубокий, ломящий характер [28]. Возможна нерезкая выраженность и даже отсутствие вертебрального синдрома, симптомов выпадения и натяжения, особенно при латеральных стенозах, обусловленных небольшими фораминальными и экстрафораминальными грыжами. Сложность диагностики усугубляется еще и тем, что патология ягодичной области приводит к изменению биомеханики, увеличению нагрузки на позвоночные структуры и развитию болевого синдрома в них. В представленном случае проведенное неврологическое, нейроортопедическое и МРТ-обследование не выявило признаков поражения межпозвонковых дисков и спинномозговых корешков.

Клиническое и нейроортопедическое обследование определило основные анатомические источники боли в области ГМ и в меньшей степени КПС. Нейроортопедическое обследование является основой диагностики данных скелетно-мышечных болевых синдромов, хотя признаются существенные ограничения надежности используемых тестов и отсутствие «золотого стандарта» их проведения. Уменьшение боли после проведения диагностических блокад этих структур, которые, по мнению большинства авторов, подтверждают правильность определения основного источника боли, также не является абсолютным доказательством [21]. Учитывая стойкий

характер болевого синдрома в ягодичной области и КПС у пациентки молодого возраста, временный эффект на фоне приема НПВП и лечебной блокады, была проведена МРТ КПС в STIR-режиме, которая выявила признаки сакроилеита. Последующее ревматологическое лабораторное обследование подтвердило диагноз аксиальной спондилоартропатии (болезни Бехтерева).

Сочетание патологии КПС и ГМ является хорошо известным фактом, о котором зачастую забывают. Д.Р. Робинсон, предложивший использование самого термина «синдром грушевидной мышцы», в качестве одного из критериев диагноза выделял патологию КПС. В силу близости анатомического расположения воспалительные процессы КПС могут вовлекать фасцию ГМ с последующим раздражением элементов поясничного и крестцового сплетений. Показана роль артрита крестцово-подвздошного сустава как триггера синдрома грушевидной мышцы [29, 30].

С другой стороны, известно, что нервные корешки L5 и S1 проходят в непосредственной близости к КПС; более того, при МРТ с контрастированием полости КПС было документировано проникновение контраста в нервные структуры (дорсальные крестцовые отверстия, пятое эпипарадикулярное влаглище L5 корешка и вентральная экстравазация в пояснично-крестцовое сплетение) [31]. Таким образом, патология КПС может вызвать боль в ягодичной области и поражение корешков, образующих седалищный нерв и без участия грушевидной мышцы. Косвенным подтверждением этого является обнаружение у нашей пациентки повышения МР-сигнала от корешка S1 справа на уровне межпозвонкового отверстия. Хороший результат лечения на первом этапе с использованием НПВП, выбором двигательного режима и применением блокад с ГКС был во многом обусловлен схожими принципами лечения спондилоартропатии. Эффект, к сожалению, был ограничен несколькими месяцами. В дальнейшем применение терапии специфическими моноклональными ингибиторами ФНО- α показало свою высокую эффективность.

Роль мышечного спазма в генезе компрессии СН остается достаточно спорной. Исследования с участием пациентов, перенесших операцию в тазовой области по другим причинам, а также изучение данной области при аутопсиях показали, что компрессия седалищного нерва, вызванная спазмированной ГМ, встречается либо редко, либо имеет крайне неспецифичные признаки [32]. Результаты ряда исследований показали, что клинические симптомы и ответ на блокаду ГМ не зависели от объема, толщины или степени асимметрии ГМ. Большее значение имела гиперинтенсивность МР-сигнала как проявление отека СН в области седалищного отверстия [33, 34].

При лечении пациентов с СГМ необходимо добиваться активного вовлечения пациента в процесс выздоровления, разъяснять этиологические факторы и доброкачественную природу заболевания, исключить постельный режим. Пациенту следует рекомендовать продолжение обычной повседневной жизни, модификацию привычек (избегать длительного положения сидя и вынужденных поз, добавить двигательную активность и занятия

спортом), исключить чрезмерные физические нагрузки и мышечное напряжение, избегать стрессовых ситуаций. Возможно применение методик йоги, акупунктуры при СГМ, когнитивно-поведенческой терапии, что особенно актуально для пациентов с хроническим болевым синдромом в сочетании с эмоциональными нагрузками и психологическими проблемами [35–41].

Препаратами первой линии в лечении скелетно-мышечной боли являются НПВП, способные быстро и эффективно снизить интенсивность боли и восстановить функциональную активность пациентов [40]. Рекомендуется назначение НПВП в минимальной эффективной дозе и на короткий срок с учетом побочных эффектов, в связи с чем целесообразно их назначение совместно с ингибиторами протонной помпы. При наличии миофасциального синдрома успешно применяются миорелаксанты, однако их назначение также должно быть осторожным с учетом седативного действия последних, рода профессиональной деятельности и особенностей образа жизни пациента [40].

Нимесулид – НПВС из класса сульфаниламидов, обладающий выраженным противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием. Нимесулид является молекулой с комплексным действием. Основным механизмом купирования болевого синдрома связан с ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Проникая в очаги воспаления, нимесулид активно накапливается так, что его концентрация в них становится выше, чем в плазме крови. Также нимесулид обладает ЦОГ-независимыми механизмами противовоспалительного действия, такими как ингибирование провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , субстанции P, фосфодиэстеразы 4-го типа и металлопротеиназы, а также блокирование выброса гистамина и активных форм кислорода [41, 42]. В настоящее время также изучается способность молекулы нимесулида индуцировать гибель клеток рака и усиливать цитотоксический эффект химиотерапевтических средств [43].

В то же время угнетающее влияние нимесулида на циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) незначительно, что позволяет говорить о низких рисках побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и хорошей переносимости [44, 45]. Безопасность и эффективность нимесулида была подтверждена на международных встречах и обсуждениях [46], а также в когортных исследованиях, проведенных на базе как иностранных, так и российских центров: были доказаны низкие риски развития гепатотоксичности [47], осложнений со стороны ЖКТ (рецидивы язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки) и сердечно-сосудистой системы (в частности, низкого риска развития острого инфаркта миокарда) [48, 49].

По данным метаанализа, большее число сообщений о гастро- и энтеропатии отмечено при назначении пироксикама, кеторолака и азапрозана в сравнении с нимесулидом, что также свидетельствует о хорошем профиле безопасности последнего. Развитие гепатотоксичности и такого тяжелого осложнения, как фульминантный гепатит, при использовании нимесулида наблюдается не чаще, чем при применении других НПВП [40, 49]. В 2012 г. по результатам комплексной оценки пользы и риска нимесулида

Европейским агентством лекарственных средств (ЕМА) сделаны выводы о том, что в случае непрерывного лечения пациентов с острой болью менее 15 дней преимущества назначения нимесулида превышают связанные с этим риски.

Лечебные блокады с ГКС в ГМ являются потенциальным вариантом купирования боли в случаях хронического болевого синдрома. Роль инъекций ботулинического токсина типа В не рекомендуется для лечения БНЧС. В редких случаях пациентам с постоянными или рецидивирующими симптомами после консервативного лечения или при обнаружении объемного образования, сдавливающего седалищный нерв, может потребоваться хирургическое лечение [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический пример и обзор литературы показывают, что из-за отсутствия валидизированных и надежных диагностических тестов СГМ должен рассматриваться как диагноз-исключение после того,

как рассмотрены все другие возможные причины болей в нижней части спины и ягодичной области с иррадиацией в ногу. Сам термин «синдром грушевидной мышцы» вводит в заблуждение и обуславливает избыточное применение инвазивных методов лечения и необоснованных хирургических вмешательств. Разумным представляется заменить термин «синдром грушевидной мышцы» на более общий термин, такой как «глубокий ягодичный синдром», не подразумевающий какую-либо конкретную анатомическую структуру. Лечение таких пациентов должно быть комплексным, включающим в себя как немедикаментозные методы лечения, такие как кинезиотерапия, постизометрическая релаксация, изменения паттерна движений и устранение факторов риска, так и медикаментозную терапию, включающую НПВП, миорелаксанты. Успех терапии зависит от включенности пациента в программу лечения.



Поступила / Received 01.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.06.2024
Принята в печать / Accepted 05.07.2024

Список литературы / References

- Fatoye F, Gebrye T, Mbada CE, Useh U. Clinical and economic burden of low back pain in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMJ Open*. 2023;13(4):e064119. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064119>.
- Chou R. Low Back Pain. *Ann Intern Med*. 2021;174(8):ITC113–ITC128. <https://doi.org/10.7326/AITC202108170>.
- Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Low Q, Ferreira ML, Genevay S et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018;391(10137):2356–2367. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X).
- Maier C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017;389(10070):736–747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30970-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30970-9).
- Bailly F, Trouvin AP, Bercier S, Dadoun S, Deneuville JP, Faguer R et al. Clinical guidelines and care pathway for management of low back pain with or without radicular pain. *Joint Bone Spine*. 2021;88(6):105227. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105227>.
- Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet*. 1999;354(9178):581–585. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01312-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01312-4).
- Medeiros FC, Costa LDCM, Costa LOP, Oliveira IS, da Silva T. Recurrence of an Episode of Low Back Pain: An Inception Cohort Study in Emergency Departments. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2022;52(7):484–492. <https://doi.org/10.2519/jospt.2022.10775>.
- da Silva T, Mills K, Brown BT, Pocovi N, de Campos T, Maher C, Hancock MJ. Recurrence of low back pain is common: a prospective inception cohort study. *J Physiother*. 2019;65(3):159–165. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2019.04.010>.
- Солоха ОА, Ахмеджанова ЛТ, Кузьминова ТИ, Лаврененко ДС. Боль в спине: от диагностики к лечению. *Медицинский совет*. 2020;(2):34–42. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-34-42>.
- Solokha OA, Akhmedzhanova LT, Kuzminova TI, Lavrenenko DS. Back pain: from diagnosis to treatment. *Meditinskiy Sovet*. 2020;(2):34–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-34-42>.
- Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА. Ведение пациентов с подострой болью в спине: как эффективно предупредить хронизацию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):62–67. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-62-67>.
- Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Management of patients with subacute back pain: how to effectively prevent chronicity. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):62–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-62-67>.
- Kean Chen C, Nizar AJ. Prevalence of piriformis syndrome in chronic low back pain patients. A clinical diagnosis with modified FAIR test. *Pain Pract*. 2013;13(4):276–281. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2012.00585.x>.
- Chang A, Ly N, Varacallo M. Piriformis Injection. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448193>.
- Larionov A, Yotovskii P, Filgueira L. Novel anatomical findings with implications on the etiology of the piriformis syndrome. *Surg Radiol Anat*. 2022;44(10):1397–1407. <https://doi.org/10.1007/s00276-022-03023-5>.
- Probst D, Stout A, Hunt D. Piriformis Syndrome: A Narrative Review of the Anatomy, Diagnosis, and Treatment. *PM R*. 2019;11(1 Suppl):S54–S63. <https://doi.org/10.1002/pmrj.12189>.
- Shah SS, Consuegra JM, Subhawong TK, Urakov TM, Manzano GR. Epidemiology and etiology of secondary piriformis syndrome: A single-institution retrospective study. *J Clin Neurosci*. 2019;59:209–212. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.069>.
- Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН, Леонтьева МС, Мандра ЕВ. Диагностика и лечение синдрома хронической тазовой боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):54–61. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-54-61>.
- Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Leontyeva MS, Mandra EV. Diagnosis and treatment of chronic pelvic pain syndrome. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):54–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-54-61>.
- Hopayian K, Danielyan A. Four symptoms define the piriformis syndrome: an updated systematic review of its clinical features. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018;28(2):155–164. <https://doi.org/10.1007/s00590-017-2031-8>.
- Jankovic D, Peng P, van Zundert A. Brief review: piriformis syndrome: etiology, diagnosis, and management. *Can J Anaesth*. 2013;60(10):1003–1012. <https://doi.org/10.1007/s12630-013-0009-5>.
- Papadopoulos EC, Khan SN. Piriformis syndrome and low back pain: a new classification and review of the literature. *Orthop Clin North Am*. 2004;35(1):65–71. [https://doi.org/10.1016/S0030-5898\(03\)00105-6](https://doi.org/10.1016/S0030-5898(03)00105-6).
- Han SK, Kim YS, Kim TH, Kang SH. Surgical Treatment of Piriformis Syndrome. *Clin Orthop Surg*. 2017;9(2):136–144. <https://doi.org/10.4055/cios.2017.9.2.136>.
- Sharma S, Kaur H, Verma N, Adhya B. Looking beyond Piriformis Syndrome: Is It Really the Piriformis? *Hip Pelvis*. 2023;35(1):1–5. <https://doi.org/10.5371/hp.2023.35.1.1>.
- McCrory P. The "piriformis syndrome" — myth or reality? *Br J Sports Med*. 2001;35(4):209–210. <https://doi.org/10.1136/bjsm.35.4.209-a>.
- McCrory P, Bell S. Nerve entrapment syndromes as a cause of pain in the hip, groin and buttock. *Sports Med*. 1999;27(4):261–274. <https://doi.org/10.2165/00007256-199927040-00005>.
- Fraga MV, Oliveira Brito LG, Yela DA, de Mira TA, Benetti-Pinto CL. Pelvic floor muscle dysfunctions in women with deep infiltrative endometriosis: An underestimated association. *Int J Clin Pract*. 2021;75(8):e14350. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14350>.
- Chu SK, Rho ME. Hamstring Injuries in the Athlete: Diagnosis, Treatment, and Return to Play. *Curr Sports Med Rep*. 2016;15(3):184–190. <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000264>.
- Martin HD, Khoury A, Schröder R, Palmer JJ. Ischiofemoral Impingement and Hamstring Syndrome as Causes of Posterior Hip Pain: Where Do We Go Next? *Clin Sports Med*. 2016;35(3):469–486. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2016.02.010>.

27. Jeyaraman M, Murugan J, Maffulli N, Jeyaraman N, Potty AG, Gupta A. Ischiofemoral impingement syndrome: a case report and review of literature. *J Orthop Surg Res*. 2022;17(1):393. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-03287-y>.
28. Ахмеджанова ЛТ, Солоха ОА, Николаев МД. Пациент с дискогенной радикулопатией: алгоритмы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2024;18(3):119–126. <https://doi.org/10.21518/ms2024-133>.
Akhmedzhanova LT, Solokha OA, Nikolaev MD. Patient with discogenic radiculopathy: diagnostic and treatment algorithms. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):119–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-133>.
29. Yih ET, Sarno DL. Sacroiliac Joint Dysfunction and Piriformis Syndrome. In: Schoenfeld AJ, Blauwet CA, Katz JN (eds.). *Principles of Orthopedic Practice for Primary Care Providers*. Springer, Cham; 2021. pp. 17–38. https://doi.org/10.1007/978-3-030-74625-4_2.
30. Leong MK, Huang P. Piriformis syndrome as the only initial manifestation of septic sacroiliac osteomyelitis. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(3):e18–e19. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0035>.
31. Fortin JD, Washington WJ, Falco FJ. Three pathways between the sacroiliac joint and neural structures. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(8):1429–1434. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10512224>.
32. Miller TA, White KP, Ross DC. The diagnosis and management of Piriformis Syndrome: myths and facts. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(5):577–583. <https://doi.org/10.1017/s0317167100015298>.
33. Hlis R, Yan K, Xi Y, Chhabra A. Piriformis syndrome: muscle thickness or volume does not correlate with response to CT-guided injection. *Skeletal Radiol*. 2022;51(7):1407–1414. <https://doi.org/10.1007/s00256-021-03970-x>.
34. Hernando MF, Cerezal L, Pérez-Carro L, Abascal F, Canga A. Deep gluteal syndrome: anatomy, imaging, and management of sciatic nerve entrapments in the subgluteal space. *Skeletal Radiol*. 2015;44(7):919–934. <https://doi.org/10.1007/s00256-015-2124-6>.
35. 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>.
36. Головачева ВА, Табеева ГР, Головачева АА. Неспецифическая боль в нижней части спины: принципы и алгоритмы успешного поведения пациентов в представлении клинической практики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):85–94. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-3-85-94>.
Golovacheva VA, Tabeeva GR, Golovacheva AA. Non-specific low back pain: principles and algorithms for successful management of patients in real clinical practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):85–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-3-85-94>.
37. Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ. Клинические принципы диагностики и лечения скелетно-мышечной (неспецифической) боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):107–112. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-107-112>.
Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateyeva TG. Clinical principles for the diagnosis and treatment of musculoskeletal (non-specific) lower back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):107–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-107-112>.
38. Головачева ВА, Головачева АА. Успешные комбинации лекарственной и нелекарственной терапии при болях в нижней части спины. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):57–67. <https://doi.org/10.17116/pain20242201157>.
Golovacheva VA, Golovacheva AA. Successful combinations of drug and non-drug therapy for low back pain. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):57–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/pain20242201157>.
39. Амелин АВ, Ахмадеева ЛР, Ачкасов ЕЕ, Баранцевич ЕР, Барулин АЕ, Бахтадзе МА и др. *Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины: клинические рекомендации*. 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/778_1.
40. Исайкин АИ, Исайкина МА, Ахмеджанова ЛТ. Остеоартрит фасеточных суставов. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(38):30–38. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/osteoartrit_fasetochnykh_sustavov.html.
Isaykin AI, Isaykina MA, Akhmedzhanova LT. Osteoarthritis of Facet Joints. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(38):30–38. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/osteoartrit_fasetochnykh_sustavov.html.
41. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr Med Chem*. 2008;15(3):278–283. <https://doi.org/10.2174/092986708783497247>.
42. Bianchi M, Broggin M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int J Clin Pract*. 2007;61(8):1270–1277. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01453.x>.
43. Vunnam N, Young MC, Liao EE, Lo CH, Huber E, Been M et al. Nimesulide, a COX-2 inhibitor, sensitizes pancreatic cancer cells to TRAIL-induced apoptosis by promoting DR5 clustering. *Cancer Biol Ther*. 2023;24(1):2176692. <https://doi.org/10.1080/15384047.2023.2176692>.
44. Rainsford KD. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006;14(3-4):120–137. <https://doi.org/10.1007/s10787-006-1505-9>.
45. Rainsford KD. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(6):1161–1170. <https://doi.org/10.1185/030079906X104849>.
46. Kress HG, Baltov A, Basiński A, Berghea F, Castellsgue J, Codreanu C et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(1):23–36. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1100986>.
47. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, Lignot S, Lassalle R, Jové J et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. *Drug Saf*. 2013;36(2):135–144. <https://doi.org/10.1007/s40264-012-0013-7>.
48. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411–420. <https://doi.org/10.2165/00002018-200427060-00005>.
49. Каратеев АЕ. Возможность применения нимесулида при неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;2(1):61–66. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2010-73>.
Karateev AE. The possibility of using nimesulide in nonspecific low back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(1):61–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2010-73>.
50. Hopyan K, Mirzaei M, Shamsi M, Arab-Zozani M. A systematic review of conservative and surgical treatments for deep gluteal syndrome. *J Bodyw Mov Ther*. 2023;36:244–250. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2022.12.003>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.Т. Ахмеджанова, А.И. Исайкин, Н.В. Вахнина

Написание текста – Л.Т. Ахмеджанова, А.И. Исайкин

Сбор и обработка материала – А.И. Исайкин, В.Н. Бусоль, Е.Т. Ефимова, М.М. Башкатова

Обзор литературы – А.И. Исайкин, В.Н. Бусоль, Е.Т. Ефимова, М.М. Башкатова

Анализ материала – А.Г. Употова

Редактирование – Л.Т. Ахмеджанова

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.Т. Ахмеджанова

Contribution of authors:

Concept of the article – Louiza T. Akhmedzhanova, Aleksei I. Isaikin, Natalia V. Vakhnina

Text development – Louiza T. Akhmedzhanova, Aleksei I. Isaikin

Collection and processing of material – Aleksei I. Isaikin, Vera N. Busol, Ekaterina T. Efimova, Margarita M. Bashkatova

Literature review – Aleksei I. Isaikin, Vera N. Busol, Ekaterina T. Efimova, Margarita M. Bashkatova

Analysis of material – Antonina G. Upatova

Editing – Louiza T. Akhmedzhanova

Approval of the final version of the article – Louiza T. Akhmedzhanova

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

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

Информация об авторах:

Ахмеджанова Луиза Талгатовна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>; akhmedzhanova_l_t@staff.sechenov.ru

Исайкин Алексей Иванович, к.м.н., врач-невролог, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4950-144X>; alexisa68@mail.ru

Вахнина Наталья Васильевна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0834-4030>; vakhnina_n_v@staff.sechenov.ru

Бусоль Вера Николаевна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; verafbmusik@yandex.ru

Башкатова Маргарита Максимовна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; m.m.bashkatova@gmail.com

Ефимова Екатерина Тимуровна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0008-5330-7619>; katys535353@gmail.com

Упатова Антонина Геннадьевна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0005-3198-1440>; upatovaantalika@gmail.com

Information about the authors:

Louiza T. Akhmedzhanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>; akhmedzhanova_l_t@staff.sechenov.ru

Aleksei I. Isaikin, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, 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, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4950-144X>; alexisa68@mail.ru

Natalia V. Vakhnina, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, 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, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0834-4030>; vakhnina_n_v@staff.sechenov.ru

Vera N. Busol, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; verafbmusik@yandex.ru

Margarita M. Bashkatova, Student, First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; m.m.bashkatova@gmail.com

Ekaterina T. Efimova, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-5330-7619>; katys535353@gmail.com

Antonina G. Upatova, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-3198-1440>; upatovaantalika@gmail.com

Цервикобрахиалгия и люмбоишиалгия: единый эффективный подход к решению проблемы

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

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

С.Д. Беляева, <https://orcid.org/0009-0000-7209-1245>, belyeva.sonya@bk.ru

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

Резюме

Описан клинический случай пациента с хронической скелетно-мышечной цервикобрахиалгией и люмбоишиалгией, которые являются одними из самых распространенных заболеваний в неврологической практике. Показаны факторы развития и хронизации скелетно-мышечной боли: катастрофизация боли, тревожность, кинезиофобия, гиподинамия, длительное пребывание за компьютером, длительные статические позы, коморбидные заболевания – хроническая инсомния, эпизодическая головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц. Ранее не отмечалось эффекта от терапии, снижения боли и возвращения к прежней повседневной активности, не оценивались и не корректировались факторы хронизации боли, не проводилась образовательная беседа о причинах заболевания и прогнозе, в качестве лечения пациенту предлагалась только фармакотерапия, не рекомендовались занятия по лечебной гимнастике, пациент не получал рекомендаций по эргономике и двигательной активности в течение дня. В Клинике нервных болезней Сеченовского Университета пациенту был предложен комплексный подход к лечению, включающий образовательную беседу, кинезиотерапию, кинезиотейпирование, курс препарата Дифендум (диклофенак калия). Кинезиотерапия – современный, доказанно эффективный метод лечения хронической скелетно-мышечной боли. Она включает лечебную гимнастику, тренинг правильных поз, рекомендации по эргономике и образу жизни. В качестве фармакотерапии препаратом выбора стал Дифендум (диклофенак калия) – нестероидное противовоспалительное средство, широко применяемое в российской неврологической практике и обладающее доказанной эффективностью и безопасностью в терапии скелетно-мышечных болей. Важно отметить, что Дифендум был назначен пациенту с первых дней лечения одновременно с началом занятий по кинезиотерапии. На фоне фармакотерапии у пациента наблюдалось быстрое облегчение болевого синдрома, что способствовало формированию приверженности к рекомендациям по повышению физической активности, эргономике и занятиям по лечебной гимнастике. В результате комплексного лечения удалось относительно быстро и эффективно помочь пациенту. Через 5 дней лечения он сообщил о снижении болевого синдрома и повышении функциональной активности. Через 3 мес. боль полностью регрессировала, нормализовался сон и эмоциональное состояние, повысилась повседневная активность. Наблюдение за пациентом в течение 6 мес. показало стойкий терапевтический эффект.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, люмбоишиалгия, боль в шее, боль в плечах, цервикобрахиалгия, головная боль напряжения, инсомния, скелетно-мышечная боль, факторы хронизации, лечение, кинезиотерапия, лечебная гимнастика, эргономика, фармакотерапия, диклофенак калия

Для цитирования: Головачева ВА, Головачева АА, Беляева СД. Цервикобрахиалгия и люмбоишиалгия: единый эффективный подход к решению проблемы. *Медицинский совет*. 2024;18(12):86–94. <https://doi.org/10.21518/ms2024-309>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cervicobrachialgia and lumboschialgia: A single effective approach to solving the problem

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

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

Sofia D. Belyaeva, <https://orcid.org/0009-0000-7209-1245>, belyeva.sonya@bk.ru

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

Abstract

The presented clinical case describes a patient with chronic musculoskeletal cervicobrachialgia and lumboschialgia, which are some of the most common neurological disorders. The authors identified the factors contributing to the onset and chronification of musculoskeletal pain: pain catastrophization, anxiety, kinesiophobia, physical inactivity, spending too much time in front of the computer, long-term static postures, comorbid diseases – chronic insomnia, episodic tension-type headache with pericranial tenderness. No therapeutic effect, pain reduction and returning to previous daily activity were earlier observed, the pain chronification factors were not assessed or corrected, no awareness conversations about the causes of the disease and prognosis were held, the patient was only offered pharmacotherapy as treatments, no therapeutic gymnastics was recommended, and no recommendations for ergonomics and motor activities for daily life were provided to the patient. A complex approach to the

treatment, including awareness conversations, kinesiotherapy, kinesiotaping, Difendum (diclofenac potassium) therapy course were offered to the patient at the Sechenov University Clinic of Nervous Diseases. Kinesiotherapy is a modern, efficient yet proven method for treating chronic musculoskeletal pain. It includes therapeutic gymnastics, an exercise program for posture correction, recommendations for ergonomics and lifestyle. Difendum (diclofenac potassium) has become a drug of choice within the pharmacotherapy course. It is a non-steroidal anti-inflammatory drug that is widely used in Russian neurological practice and has a proven efficacy and safety profile in the treatment of musculoskeletal pain. It should be noted that Difendum was prescribed to the patient from the first days of treatment at the same time as he started to take a kinesiotherapy training course. The patient experienced a rapid pain relief while taking pharmaceutical therapy, which played an important role in supporting adherence to recommendations for increasing physical activities, ergonomics and therapeutic gymnastics. The complex treatment provided a relatively quick and efficient relief to the patient. After a 5-day course of treatment, he reported a decrease in pain syndrome and an increase in functional activities. After 3 months, the pain completely regressed, sleep and emotional state returned to normal, and daily activities improved. A 6-month follow-up examination showed a persistent therapeutic effect.

Keywords: lower back pain, lumbosciatica, neck pain, shoulder pain, cervicobrachialgia, tension headache, insomnia, musculoskeletal pain, chronification factors, treatment, kinesiotherapy, therapeutic gymnastics, ergonomics, pharmacotherapy, diclofenac potassium

For citation: Golovacheva VA, Golovacheva AA, Belyaeva SD. Cervicobrachialgia and lumbosciatica: A single effective approach to solving the problem. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(12):86–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-309>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность неспецифической (скелетно-мышечной) люмбоишалгии или боли в нижней части спины (БНЧС) среди взрослого населения составляет в среднем 18,1%, неспецифической (скелетно-мышечной) боли в шее (БШ) – в среднем 14,4% [1, 2]. Важно отметить, что распространенность скелетно-мышечных болей, в частности БНЧС, увеличилась на 54% с 1990 к 2015 г., и данные показатели продолжают расти [3]. В современном мире скелетно-мышечные БНЧС и БШ чаще всего встречаются у людей, профессиональная деятельность которых связана с работой за компьютером, длительными статическими позами, гиподинамией. Важно отметить, что не сама профессия влияет на риск развития БНЧС и БШ, а несоблюдение правил двигательной активности, статические позы. Так, было выяснено, что БНЧС и БШ заболевают именно те офисные работники, которые не соблюдают правила эргономики при работе за компьютером [4–7]. Скелетно-мышечные БНЧС и БШ – одни из ведущих причин снижения трудоспособности у взрослого населения во всем мире [8]. Пик заболеваемости БШ и БНЧС приходится на возраст 35–49 лет, в последующие годы риск заболеваемости падает [9]. Особое медицинское и социально-экономическое бремя несут хронические формы скелетно-мышечных БШ и БНЧС, так как в лечении таких пациентов уже необходим междисциплинарный подход, учитывающий все факторы хронизации боли.

В связи с этим на сегодняшний день актуально рассмотрение единого эффективного подхода к ведению пациентов со скелетно-мышечной БШ и БНЧС. Данный подход включает несколько этапов:

1) диагностика скелетно-мышечной БШ и БНЧС на основании клинической картины, данных неврологического и нейроортопедического статуса, исключение красных флагов;

2) выявление и оценка факторов развития и хронизации (желтых флагов) скелетно-мышечной боли;

3) диагностика коморбидных (сочетанных) расстройств, ухудшающих течение скелетно-мышечной боли;

4) подбор фармакотерапии и нелекарственных методов лечения скелетно-мышечной БШ и БНЧС, официально рекомендуемых и научно обоснованных для применения;

5) коррекция факторов развития и хронизации скелетно-мышечной боли;

6) лечение коморбидных (сочетанных) расстройств.

Такой подход позволяет эффективно, относительно быстро и надежно помочь пациенту с хронической скелетно-мышечной БШ и БНЧС.

К эффективным лекарствам при скелетно-мышечной БШ и БНЧС относятся нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [10, 11]. Подбор препарата из группы НПВС проводится индивидуально в зависимости от наличия у пациента сопутствующих заболеваний и возможных побочных эффектов. К широко применяемым НПВС в амбулаторной практике относится диклофенак. Современным нелекарственным методом лечения является кинезиотерапия, включающая рекомендации по эргономике и двигательной активности, тренинг правильных поз, лечебную гимнастику и кинезиотейпирование [10–12].

Представляем собственный клинический опыт ведения пациента с хронической скелетно-мышечной цервикобрахиалгией и люмбоишалгией. С помощью применения описанного современного единого эффективного подхода пациенту удалось помочь относительно быстро с длительным сохранением терапевтического результата.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент С., 24 года, обратился за амбулаторной консультацией в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета с жалобами на ежедневную ноющую боль в пояснично-крестцовом, шейном отделах позвоночника и плечах умеренной интенсивности от 3 до 7 баллов по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), эпизодическую головную боль давящего характера

в теменно-затылочной области интенсивностью 5 баллов по ЧРШ, нарушение ночного сна по типу трудностей засыпания и поддержания ночного сна.

Из анамнеза известно, что БНЧС эпизодически беспокоила пациента с 17 лет, обострения возникали несколько раз в год продолжительностью от 5 до 10 дней. В течение последних 6 мес. БНЧС беспокоит пациента ежедневно, ее интенсивность увеличивается к концу рабочего дня. БШ и боль в плечах умеренной интенсивности также беспокоят в течение последних 6 мес. При опросе пациента было выявлено, что БШ и боль в плечах появляются после работы за компьютером. Также пациент отмечает ощущение тяжести и затекания шеи после пробуждения. В течение 5 мес. беспокоит описанная головная боль с частотой до 10 дней в месяц. Пациент сообщает, что головная боль купировалась самостоятельно или на фоне однократного приема НПВС.

На фоне болевого синдрома у пациента появились нарушения ночного сна. Есть трудности с засыпанием: сон наступает через 1–1,5 ч нахождения в постели. Беспокоят частые ночные пробуждения: просыпается среди ночи по 2–3 раза на 15–20 мин. Утром при пробуждении пациент не чувствует себя отдохнувшим, в течение дня испытывает ощущение усталости, сонливости. Важно отметить, что пациент засыпает в вынужденной позе с согнутыми и подтянутыми к груди ногами и округленной спиной (поза эмбриона), сон на спине ограничен из-за боли в положении лежа на спине.

За последние 6 мес. по поводу описанных жалоб пациент обращался в другие медицинские учреждения. Был консультирован врачом-неврологом и врачом-терапевтом, выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головы и всех отделов позвоночника. Устанавливался диагноз «остеохондроз позвоночника». В качестве лечения пациенту ранее предлагалась только фармакотерапия, не рекомендовались занятия лечебной гимнастикой, пациент не получал рекомендаций по эргономике и двигательной активности в течение дня.

На амбулаторной консультации в Клинике нервных болезней с пациентом была проведена подробная клиническая беседа, в ходе которой выяснялись и оценивались факторы развития и хронизации болевого синдрома. Было выяснено, что пациент сменил вид трудовой деятельности и уже 8 мес. работает в офисе в сфере торговли. Ранее в течение года пациент работал проводником в поезде и большую часть рабочего дня проводил в движении. На новом месте работы с графиком 5/2 в течение 8-часового рабочего дня большую часть времени пациент проводит за компьютером. Также на работе пациент вынужден поднимать и переносить тяжелые коробки. Сам он отмечает, что в связи с новой работой стал менее активным, много времени проводит в статических позах и свой болевой синдром связывает со сменой деятельности. Во время беседы было выявлено, что при работе проводником БНЧС и БШ не беспокоили, только в период обучения в институте.

В ходе беседы с пациентом была уточнена информация об организации рабочего места и выявлено неправильное

положение тела при работе за компьютером, наличие длительных статических поз. Рабочий компьютер пациента находится в углу стола, из-за чего он вынужден сидеть в положении с ротацией туловища. Монитор располагается выше уровня глаз, из-за чего пациент вынужденно поднимает голову вверх, запрокидывая шею назад. А также он имеет привычку вытягивать шею вперед, ближе к экрану и сидеть на стуле, выгибая спину колесом. За компьютером пациент сидит по 3–4 ч, не вставая со стула. Также были выявлены факторы, провоцирующие развитие и хронизацию скелетно-мышечных БШ и БНЧС в повседневной жизни пациента вне работы. Так, пациент спит на боку на высокой подушке, из-за чего голова и шея подняты слишком высоко. В течение дня он проводит много времени за смартфоном, смотря различные сайты в интернете, при этом шея длительно находится в согнутом положении.

При осмотре в соматическом и неврологическом статусе пациента патологии не обнаружено. При нейроортопедическом осмотре выявлено напряжение и болезненность при пальпации крестцово-подвздошных сочленений, преимущественно слева, фасеточных суставов на уровне L_4-L_5 , L_5-S_1 , верхней и средней части трапецевидной мышцы; мышцы, поднимающей лопатку; задней группы мышц шеи, дисфункция крестцово-подвздошных сочленений, преимущественно слева, фасеточных суставов на уровне L_4-L_5 , L_5-S_1 , мышечно-тонический синдром длинных мышц спины, верхней и средней части трапецевидной мышцы, задней группы мышц шеи, перикраниальных мышц. У пациента неправильное представление о причинах боли, прогнозе, выраженная катастрофизация боли – 30 баллов по шкале катастрофизации боли, страх движений и выполнения упражнений по лечебной гимнастике (кинезиофобия) – 52 балла по шкале кинезиофобии Тампа, выраженная тревога – 23 балла по шкале тревоги Бека, инвалидизация по опроснику Освестри 54%, индекс ограничения жизнедеятельности по БШ составляет 50%, индекс тяжести инсомнии – 11 баллов.

Учитывая хронический характер течения болевого синдрома, для исключения специфических причин боли в спине (красных флажков) были оценены уже проведенные ранее МРТ шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника, проведены дополнительные обследования. На МРТ шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника специфических нарушений не выявлено. На рентгенограммах пояснично-крестцового и шейного отделов позвоночника с функциональными пробами нестабильности позвонков не обнаружено. По результатам общего анализа крови, анализа крови на С-реактивный белок, ревматоидный фактор патологических изменений не выявлено. У пациента отсутствовали красные флаги по головной боли, поэтому дополнительных методов исследования для установления диагноза головной боли не требовалось.

На основании жалоб, клинической картины заболевания, данных осмотра после исключения специфических причин боли в спине на основании российских рекомендаций по боли в спине [10] пациенту поставлен диагноз «хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) БНЧС». В соответствии с диагностическими критериями

Международной классификации головных болей 3-го пересмотра головная боль пациента соответствовала диагнозу «эпизодическая головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц» [13]. На основании жалоб, клинической картины заболевания, данных осмотра, отсутствия красных флажков (симптомов и признаков специфической боли), российских рекомендаций по БШ [14] пациенту поставлен диагноз «хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) БШ и плечах». Учитывая жалобы пациента на нарушения сна и их клиническую картину, клинические рекомендации экспертов Российского общества сомнологов по диагностике и лечению хронической инсомнии [15], пациенту был поставлен сочетанный диагноз «хроническая инсомния».

Клинический диагноз пациента С.: основное заболевание – хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) БНЧС (люмбоишиалгия), БШ и плечах (цервикобрахиалгия); сочетанные заболевания – эпизодическая головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц, хроническая инсомния, тревожно-астенический синдром.

На основании российских рекомендаций по боли в спине [13], рекомендаций по БШ [11] и головной боли напряжения [14] с учетом наличия инсомнии и тревожно-астенического синдрома был составлен план лечения пациента, включающий лекарственные и нелекарственные методы:

1) образовательная беседа о причинах боли, факторах ее хронизации, методах лечения и прогнозе, влиянии лечебной гимнастики на скелетно-мышечную боль;

2) рекомендации по гигиене сна;

3) лекарственная терапия в течение 5 дней, включающая прием препарата Дифендум (диклофенак калия), которая проводилась с первого дня занятий по кинезиотерапии; дифендум был назначен в дозе 25 мг 2 раза в день.

4) индивидуальные занятия по кинезиотерапии, включающей эргономику, рекомендации по организации рабочего места, тренинг правильных поз, рекомендации по физической активности в течение дня, лечебную гимнастику, кинезиотейпирование поясничного и шейного отделов позвоночника. Занятия по кинезиотерапии проводились со специалистом в клинике с частотой 1 раз в неделю в течение 10 нед. Между занятиями со специалистом пациент занимался лечебной гимнастикой дома самостоятельно по 15 мин 3 раза в день и придерживался рекомендаций по эргономике, физической активности, соблюдал правильные позы при работе за компьютером, с телефоном, при поднятии тяжестей, положение при засыпании и во время сна, делал перерывы в работе за компьютером каждые 30 мин.

Назначение лекарственной терапии препаратом Дифендум позволило уже в первые дни лечения уменьшить интенсивность боли в покое и при движении, повысить функциональную активность пациента в течение дня. У него сформировались правильные представления о причинах боли, он был мотивирован к выполнению врачебных рекомендаций. Через 5 дней приема препарата Дифендум и занятий по кинезиотерапии у пациента уменьшилась интенсивность боли и улучшилась

функциональная активность: наблюдалось снижение интенсивности боли по ЧРШ с 7 до 3 баллов, снижение уровня инвалидизации из-за БНЧС по опроснику Освестри – с 54 до 24% и по индексу ограничения жизнедеятельности по БШ – с 50 до 22%. Благодаря снижению болевого синдрома на фоне терапии препаратом Дифендум пациенту стало легче заниматься лечебной гимнастикой, выполнять медицинские рекомендации по двигательной активности. Через 3 мес. лечения у пациента регрессировала боль в нижней части спины, шее, плечах, головная боль, повысилась работоспособность, нормализовалось эмоциональное состояние (по данным шкалы тревоги Бека – отсутствие тревоги), нормализовался сон (по данным индекса тяжести инсомнии и согласно субъективной оценке пациента). Достигнутые улучшения сохранились к 6-му месяцу наблюдения за пациентом. Пациент продолжал ежедневно выполнять упражнения по лечебной гимнастике и соблюдать рекомендации по эргономике, физической активности в течение дня.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует эффективный и патогенетически обоснованный подход к ведению пациента с БНЧС и сочетанными болевым, тревожно-астеническим синдромом, инсомнией с помощью комплексного подхода, включающего лекарственную терапию, образовательные беседы, гигиену сна и кинезиотерапию. Диагностика и лечение проводились на основании клинических рекомендаций [10, 11, 14, 15]. У пациента С. были исключены красные флаги – симптомы и признаки, настораживающие врача в отношении симптоматического, специфического генеза боли. Однако у пациента С. были обнаружены желтые флаги – катастрофизация боли, тревожность, кинезиофобия, гиподинамия, длительное пребывание за компьютером, длительные статические позы, нарушение сна. Желтые флаги и коморбидные нарушения (боли других локализаций, инсомния, тревожно-астенический синдром) способствуют хронизации БНЧС и поддерживают хроническое течение боли.

Для лечения пациента С. с хроническим болевым синдромом применялся комплексный подход, сочетающий оптимальную фармакотерапию и нелекарственные методы. Препаратом выбора для лечения пациента С. стал диклофенак калия (Дифендум) из группы НПВС. В соответствии с российскими и зарубежными рекомендациями НПВС – препараты выбора в лечении БШ и БНЧС [10, 11]. Диклофенак – это НПВС, который эффективен для лечения всех имеющихся у пациента болевых синдромов: БШ, БНЧС, а также для купирования головной боли напряжения [10, 11, 14]. Диклофенак – препарат, широко применяемый в российской и зарубежной неврологической практике, зарекомендовавший себя как эффективная и безопасная терапия скелетно-мышечной боли. Пациенту был назначен диклофенак калия в форме препарата Дифендум (ООО «НоваМедика», Россия), выпускаемый в мягких желатиновых капсулах по 12,5 и 25 мг. Препарат показан для применения в возрасте старше 14 лет при

болевым синдроме различного происхождения. Важно отметить, что препарат Дифендум содержит в своем составе диклофенак калия, обезболивающий эффект которого наступает быстрее (уже через 30 мин), чем у диклофенака натрия (через 2 ч) [16]. Калиевая соль диклофенака растворяется в воде быстрее, чем натриевая, что способствует более быстрой абсорбции диклофенака из желудочно-кишечного тракта, снижая до минимума риск контактного повреждения слизистой оболочки. Так, уже через 10 мин препарат определяется в крови и ингибирует высвобождение медиаторов воспаления, прекращая боль [17, 18].

В представленном клиническом случае ярко продемонстрированы факторы развития и хронизации боли, связанные с нарушениями в эргономике и образе жизни: неправильные позы при работе за компьютером, при использовании телефона, во время поднятия и перемещения тяжелых предметов; длительное пребывание за компьютером и телефоном; ошибки в организации рабочего места, выборе подушки для сна, малоактивный образ жизни. Данный клинический пример подчеркивает важность обучения пациента правильным позам в повседневной жизни и правилам эргономики, двигательной активности, необходимость сочетать эти правила с регулярным выполнением лечебных упражнений для эффективного лечения хронической скелетно-мышечной боли.

В лечении пациента С. применялась кинезиотерапия – нелекарственный метод лечения пациентов с хронической скелетно-мышечной БШ, БНЧС, головной болью напряжения. Кинезиотерапия имеет высокий уровень рекомендаций и доказанную эффективность в лечении перечисленных нарушений, по данным российских и зарубежных руководств [10, 12]. Она включает информирование пациента о причинах боли в спине, эргономику, тренинг правильных поз, лечебную гимнастику, кинезиотейпирование. Пациенту С. кинезиотерапия проводилась 1 раз в неделю в течение 10 нед. Между занятиями со специалистом пациент занимался лечебной гимнастикой дома самостоятельно по 15 мин 3 раза в день. Для пациента был составлен индивидуальный план лечебной гимнастики в отношении уменьшения интенсивности БНЧС и БШ. Такая продолжительность, частота и форма занятий позволяют помочь пациентам с хронической скелетно-мышечной болью, по данным клинических исследований других авторов и собственных [7, 12, 19, 20]. При ведении пациента С. использовались упражнения, имеющие доказанную эффективность в лечении хронической БНЧС и БШ: упражнения на растяжение, по методу пилатес, на стабилизацию осевой мускулатуры, на сгибание для шеи, с отягощением [5, 6, 19–21]. На каждом занятии в клинике со специалистом лечебная гимнастика сочеталась с кинезиотейпированием шейного и поясничного отдела позвоночника. Кинезиотейпирование – это метод наложения кинезиотейпов на болезненные области мышц. Кинезиотейпирование изначально использовалось в спортивной медицине. Теперь данный метод активно применяется в неврологической практике для лечения острых и хронических скелетно-мышечных болей. Кинезиотейпирование рекомендуется сочетать с лечебной

гимнастикой. Метод направлен на снижение боли в покое, при движениях, выполнении упражнений по лечебной гимнастике, помогает повысить функциональную активность в течение дня [22, 23].

Важно отметить, что хронический болевой синдром развился у пациента С. в период работы в офисе за компьютером. Авторы эпидемиологических и клинических исследований выяснили, что БНЧС и БШ широко распространены у офисных работников [4–6]. Данная проблема является социально и экономически значимой, особенно в современном мире, в котором увеличивается распространенность дистанционной и офисной работы за компьютером. Важны вопросы профилактики и лечения скелетно-мышечных болей у данной категории пациентов. По данным систематического обзора, включившего 11 исследований, лечебная гимнастика значительно уменьшает частоту и интенсивность БНЧС у офисных работников. По расчетам исследователей, клинический эффект может быть достигнут при занятиях в течение рабочего дня, при этом упражнения нужно выполнять по 10–15 мин 3–5 дней в неделю [7]. Пациентов с БНЧС и БШ важно обучить не только лечебной гимнастике, но и правилам эргономики, потому что именно сочетание эргономики и лечебных упражнений показывает высокую эффективность при лечении данной категории пациентов [4–6, 24]. По данным исследования с участием 142 офисных работников с БШ, болью в плече и БНЧС, была показана эффективность упражнений на растяжение и соблюдение правил эргономики. Авторы отметили, что наибольшую эффективность показало именно комбинированное лечение, включающее правила по эргономике и упражнения на растяжение, а не использование этих методик по отдельности или их отсутствие. Также авторы сделали вывод, что офисным работникам следует уделять внимание упражнениям не менее 15 мин в день [6]. Необходимость сочетания правил по эргономике и лечебной гимнастике продемонстрирована и при лечении БШ у офисных сотрудников. Так, в исследовании, включившем 740 офисных работников с БШ, снижение боли было значимо больше в группе, получавшей образовательные беседы, правила по эргономике и специализированные лечебные упражнения для шеи, чем в группе, которая получала только правила по эргономике и образовательные беседы без упражнений для шеи. Комплекс состоял из упражнений для улучшения осанки, на сгибание верхней части шеи (разминка для каждого занятия) и 5 основных упражнений с отягощением, выполняемых в циклах по 3 упражнения на занятие в течение 20 мин 3 раза в неделю на протяжении 12 нед. [5].

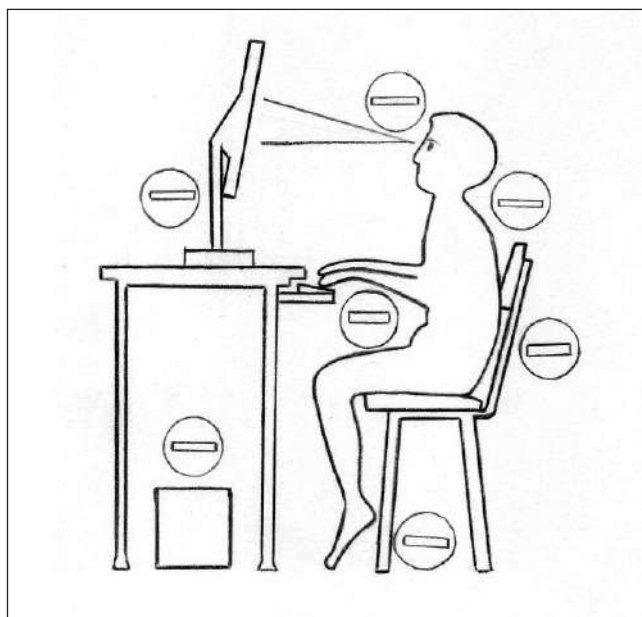
Еще одно важное направление профилактики и лечения скелетно-мышечных болей у офисных работников – это обучение навыкам правильной организации рабочего дня по двигательной активности и вынужденным статическим позам. Показано, что активные перерывы и изменения позы при работе за компьютером могут снизить частоту обострений БШ и БНЧС у офисных работников. Однако интересен тот факт, что ни продолжительность активных перерывов, ни их частота, ни изменение позы при

работе за компьютером в отдельности без соблюдения правил эргономики и лечебной гимнастики не уменьшают интенсивность боли и не повышают функциональную активность тех, кто испытывает БШ и БНЧС [25]. Поэтому помимо активных перерывов в работе за компьютером, которые также очень важно соблюдать, нужно правильно организовывать рабочее место за компьютером. Провоцирующими факторами скелетно-мышечной боли у офисных сотрудников являются именно нарушения в организации рабочего места. Для этого необходимо уделить внимание высоте и наклону спинки стула, расположению монитора, клавиатуры и компьютерной мыши, позе при работе с телефоном [26]. В связи со значимостью сочетания правил эргономики, двигательной активности и лечебной гимнастики в терапии БШ и БНЧС с пациентом С. была проведена беседа по поводу организации рабочего места. Так, как у него было выявлено множество нарушений по эргономике и двигательной активности, был проведен тренинг правильных поз, и рекомендовано делать активные перерывы в работе за компьютером каждые 20–30 мин по 2–5 мин.

На рис. 1 отмечены ошибки в положении при работе за компьютером. Монитор располагается высоко, тем самым ограничено поле зрения, из-за чего работник вынужден запрокидывать голову назад. В данном положении большая нагрузка приходится на заднюю группу мышц шеи. Стул слишком высокий и не является ортопедическим, что приводит к неправильному положению спины (округлая) и ног. Без опоры на спинку стула поясничной областью в поясничном отделе позвоночника нарушается естественный лордотический изгиб, тем самым увеличивается нагрузка на связки, сухожилия и мышцы спины.

● **Рисунок 1.** Неправильное положение при работе за компьютером, ассоциированное с риском развития боли в шее и нижней части спины

● **Figure 1.** Incorrect posture while working on the computer that is associated with the risk of developing neck and lower back pain

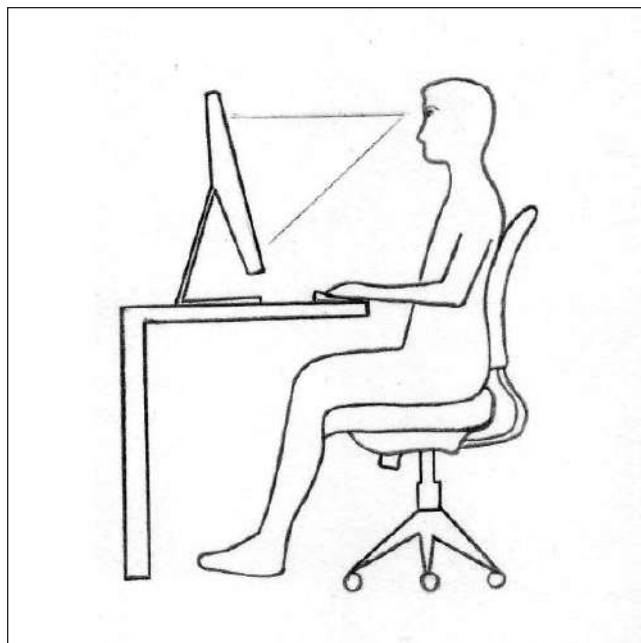


Высокое расположение клавиатуры оказывает нагрузку на мышцы верхней части спины и плеч. На рис. 2 представлено правильно организованное рабочее место. Расположение клавиатуры должно позволять работнику использовать клавиатуру с согнутыми примерно на 90° локтями, плечи должны быть в расслабленном положении, запястья также должны быть прямыми. Нейтральная поза сидящего человека – это согнутые в коленях примерно на 90° ноги, ступни стоят на полу. Следует использовать ортопедический стул и отрегулировать его спинку так, чтобы сохранить естественный изгиб поясничного отдела позвоночника. Согласно стандартам, монитор должен стоять на расстоянии 40–75 см от пользователя. Лучший способ определения правильного расстояния от монитора для работников заключается в том, чтобы расположить монитор на расстоянии вытянутой руки. Верхняя часть экрана должна располагаться на уровне глаз или чуть ниже. Нижняя часть экрана должна быть не ниже 30° от уровня глаз. Монитор должен быть расположен перед работником [26].

Согласно практическому руководству по охране труда в оценке риска, связанного с подъемом тяжестей, и в выборе эффективных мер профилактики БНЧС, грузы массой менее 3 кг не представляют риска. Грузы массой более 25 кг всегда считаются риском БНЧС. Для грузов массой от 3 до 25 кг оценка риска проводится по специализированным таблицам [27]. Однако обучение технике подъема больших грузов относится к неэффективным методам профилактики БНЧС (уровень А), а к эффективным – уменьшение массы груза (уровень С). В связи с этим с пациентом была проведена образовательная беседа об ограничении поднятия тяжестей в период болевого синдрома до 3 кг, а в случае поднятия более тяжелых предметов необходимо

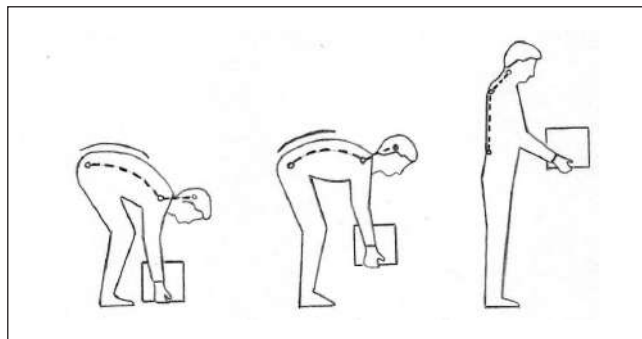
● **Рисунок 2.** Правильно организованное рабочее место, направленное на профилактику боли в шее и нижней части спины

● **Figure 2.** A properly arranged workplace aimed at preventing work-related neck and lower back pain



● **Рисунок 3.** Ошибочные способы подъема и переноса грузов, ассоциированные с риском развития боли в нижней части спины

● **Figure 3.** Poor lifting and carrying techniques associated with the risk of developing lower back pain



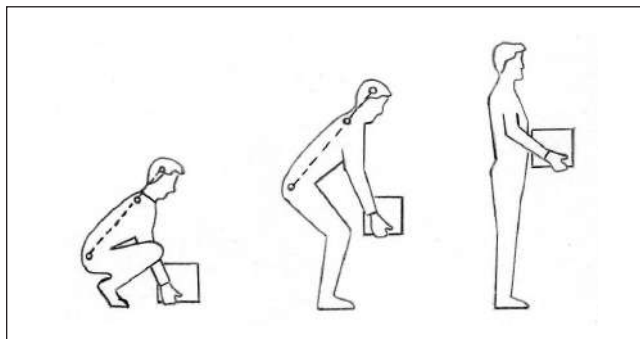
придерживаться протокола подъема грузов. На рис. 3 показаны самые частые ошибки подъема и переноса грузов – это подъем и перенос груза с округленной спиной. В таком механизме участвуют и напрягаются мышцы спины. На рис. 4 показаны правильные техники подъема грузов. Нужно поднимать и переносить груз в положении с прямой спиной, при подъеме груза колени должны быть согнуты. При таком механизме нагрузка приходится на мышцы ног, что благоприятнее для спины.

По данным исследования, в котором изучались различия в активности мышц шеи при различных углах сгибания шеи у пользователей смартфонов с БШ и без нее, авторы определили оптимальный угол сгибания шеи. Пользователи смартфонов с БШ и без нее должны стараться сохранять угол сгибания шеи от 0° до 15° при использовании смартфона. При угле сгибания шеи $0-15^\circ$ активность мышц, выпрямляющих шейный отдел позвоночника, и активность верхней части трапециевидной мышцы приемлемо низкие в равной степени. У пользователей смартфонов с БШ уровень мышечной активности немного выше, чем у пользователей смартфонов без БШ. Активность мышц, выпрямляющих шейный отдел позвоночника, увеличивается при увеличении угла сгибания шеи [28]. На рис. 5 угол сгибания шеи составляет более 15° . В данном положении большая нагрузка приходится на мышцы, выпрямляющие шейный отдел позвоночника, и данная поза способна вызвать или усилить уже имеющуюся БШ. На рис. 6 угол сгибания шеи составляет от 0° до 15° . В данной позе нагрузка распределена равномерно на мышцы, выпрямляющие шейный отдел позвоночника, и на верхнюю часть трапециевидной мышцы, что является оптимальной позой при использовании смартфоном. Так как пациент имеет привычку длительное время проводить за телефоном, а при этом голова и шея длительно находятся в согнутом положении (статическая поза), пациенту рекомендовано не проводить длительное время за телефоном, а также проведен тренинг оптимальной позы при использовании смартфоном.

Высота подушки влияет на положение шейного отдела позвоночника и тесно связана с механизмами движений в нем. Подходящая высота подушки может обеспечить адекватную поддержку головы и шеи, уменьшить нагрузку на шейный отдел позвоночника и расслабить мышцы

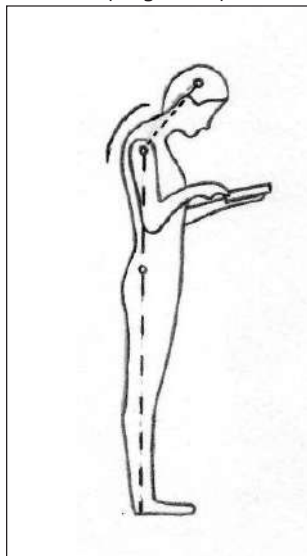
● **Рисунок 4.** Правильные способы подъема и переноса грузов, направленные на профилактику боли в нижней части спины

● **Figure 4.** Proper lifting and carrying techniques aimed at preventing lower back pain



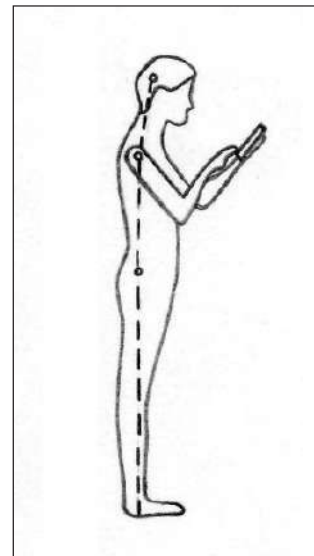
● **Рисунок 5.** Неправильное положение шеи и головы при использовании смартфоном, ассоциированное с риском развития боли в шее

● **Figure 5.** Incorrect neck and head posture during smartphone use that are associated with the risk of developing neck pain



● **Рисунок 6.** Правильное положение шеи и головы при использовании смартфоном, направленное на профилактику боли в шее

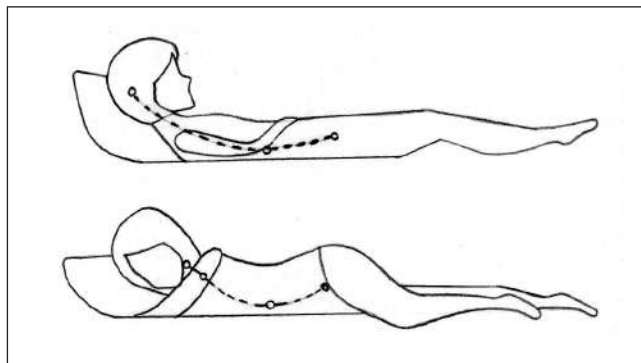
● **Figure 6.** Correct neck and head posture during smartphone use to prevent neck pain



шеи и плеч, тем самым облегчая боль и улучшая качество сна [29, 30]. Пациент С. спал на боку на высокой подушке, из-за чего голова и шея были подняты слишком высоко. На рис. 7 представлены неправильные положения шеи и спины лежа на боку и спине на высокой подушке. Такие положения оказывают нагрузку на шейный отдел позвоночника. Не следует спать на слишком высокой подушке. Также следует обратить внимание на положение ног во время сна на боку. Перекрещенные ноги приводят к скручиванию поясничного отдела позвоночника, вращению таза, искривлению позвоночника, а длительное нахождение в данной позе вызывает нагрузку на мышцы нижней части спины. На рис. 8 представлено правильное положение во время сна, которое не провоцирует

● **Рисунок 7.** Неправильные положения шеи, спины, ног во время сна, ассоциированные с риском развития боли в шее и нижней части спины

● **Figure 7.** Incorrect neck, back, legs postures during sleep that are associated with the risk of developing neck and lower back pain



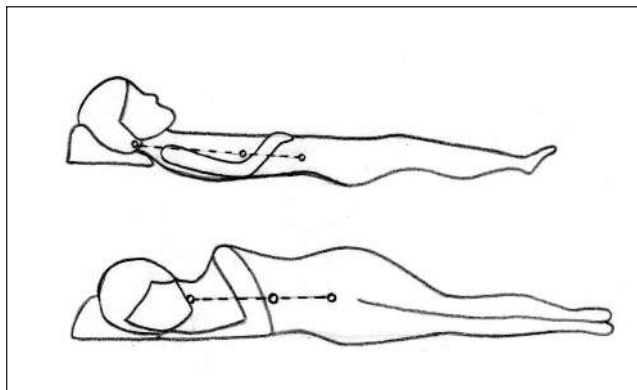
скелетно-мышечные БШ, боль в плечах, БНЧС, головную боль. Необходимо спать на невысокой подушке, чтобы голова находилась немного выше туловища, а подушка повторяла естественный шейный изгиб позвоночника. Ноги не должны быть перекрещенными. Наилучшее положение ног во время сна – параллельно кровати и друг другу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, формирование у пациента правильных представлений о причинах и прогнозе скелетно-мышечной боли, применение оптимальной и безопасной фармакотерапии (Дифендум), обучение правилам эргономики,

● **Рисунок 8.** Правильное положение шеи, спины, ног во время сна, направленное на профилактику боли в шее и нижней части спины

● **Figure 8.** Correct neck, back, legs postures during sleep aimed at preventing neck and lower back pain.



двигательной активности, тренинг правильных поз, упражнения по лечебной гимнастике с постепенным, дозированным увеличением физических нагрузок, приверженность пациента к соблюдению врачебных рекомендаций позволили успешно справиться с болевыми синдромами. Важно отметить, что снижение боли и повышение функциональной активности было достигнуто уже через 5 дней от начала лечения, полный регресс произошел через 3 мес. лечения. Наблюдение за пациентом в течение 6 мес. показало устойчивость достигнутых терапевтических результатов. MC

Поступила / Received 10.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 10.07.2024
Принята в печать / Accepted 10.07.2024

Список литературы / References

- Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, Traeger AC, Lin CC, Chenot JF et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791–2803. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>.
- Popescu A, Lee H. Neck Pain and Lower Back Pain. *Med Clin North Am*. 2020;104(2):279–292. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.11.003>.
- Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018;391(10137):2356–2367. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X).
- Johnston V, Gane EM, Brown W, Vicenzino B, Healy GN, Gilson N, Smith MD. Feasibility and impact of sit-stand workstations with and without exercise in office workers at risk of low back pain: A pilot comparative effectiveness trial. *Appl Ergon*. 2019;76:82–89. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2018.12.006>.
- Johnston V, Chen X, Welch A, Sjøgaard G, Comans TA, McStea M et al. A cluster-randomized trial of workplace ergonomics and neck-specific exercise versus ergonomics and health promotion for office workers to manage neck pain – a secondary outcome analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):68. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-03945-y>.
- Shariat A, Cleland JA, Danaee M, Kargarfard M, Sangelaji B, Tamrin SBM. Effects of stretching exercise training and ergonomic modifications on musculoskeletal discomforts of office workers: a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2018;22(2):144–153. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2017.09.003>.
- Gobbo S, Bullo V, Bergamo M, Duregon F, Vendramin B, Battista F et al. Physical Exercise Is Confirmed to Reduce Low Back Pain Symptoms in Office Workers: A Systematic Review of the Evidence to Improve Best Practices in the Workplace. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2019;4(3):43. <https://doi.org/10.3390/jfmk4030043>.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
- Hoy DG, Protani M, De R, Buchbinder R. The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):783–792. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.01.019>.
- 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(2S):7–16. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16>.
- Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Головачева ВА и др. Неспецифическая боль в шее (цервикалгия). Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):4–12. <https://doi.org/10.14412/2074-27112023-5-4-12>.
- Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ, Давыдов ОС, Чурюканов МВ, Головачева ВА и др. Non-specific neck pain (cervicalgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-27112023-5-4-12>.
- Головачева АА, Головачева ВА. Кинезиотерапия при хронической боли в спине и сочетанной головной боли напряжения. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(3):61–68. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-3-61-68>.
- Головачева АА, Головачева ВА. Kinesiotherapy in chronic back pain and combined tension type headache. *Russian Neurological Journal*. 2023;28(3):61–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-3-61-68>.
- 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>.
- 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>.

15. Полуэктов МГ, Бузунов РВ, Авербух ВМ, Вербицкий 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):41–51. Режим доступа: <https://rosssleep.ru/wp-content/uploads/2016/11/KLINICHESKIE-REKOMENDATSII-PO-INSOMNII-v.1.2.pdf>.
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):41–51. (In Russ.) Available at: <https://rosssleep.ru/wp-content/uploads/2016/11/KLINICHESKIE-REKOMENDATSII-PO-INSOMNII-v.1.2.pdf>.
16. McNeely W, Goa KL. Diclofenac-potassium in migraine: a review. *Drugs*. 1999;57(6):991–1003. <https://doi.org/10.2165/00003495-199957060-00016>.
17. Derry P, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD004768. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004768.pub2>.
18. Денисов ЛН. Место диклофенака калия в терапии болевых синдромов. *РМЖ*. 2009;(21):1434–1437. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Mesto_diklofenaka_kaliya_v_terapii_bolevyh_sindromov/.
Denisov LN. The place of diclofenac potassium in the treatment of pain syndromes. *RMJ*. 2009;(21):1434–1437. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Mesto_diklofenaka_kaliya_v_terapii_bolevyh_sindromov/.
19. Hayden JA, Ellis J, Ogilvie R, Stewart SA, Bagg MK, Stanojevic S et al. Some types of exercise are more effective than others in people with chronic low back pain: a network meta-analysis. *J Physiother*. 2021;67(4):252–262. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2021.09.004>.
20. Rasmussen-Barr E, Halvorsen M, Bohman T, Boström C, Dederig A, Kuster RP et al. Summarizing the effects of different exercise types in chronic neck pain – a systematic review and meta-analysis of systematic reviews. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023;24(1):806. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06930-9>.
21. Fernández-Rodríguez R, Álvarez-Bueno C, Cervero-Redondo I, Torres-Costoso A, Pozuelo-Carrascosa DP, Reina-Gutiérrez S et al. Best Exercise Options for Reducing Pain and Disability in Adults With Chronic Low Back Pain: Pilates, Strength, Core-Based, and Mind-Body. A Network Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2022;52(8):505–521. <https://doi.org/10.2519/jospt.2022.10671>.
22. Jung KS, Jung JH, In TS, Cho HY. Influences of Kinesio Taping with Therapeutic Exercise in Patients with Low Back Pain. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(8):927. <https://doi.org/10.3390/healthcare9080927>.
23. Toprak Celenay S, Mete O, Sari A, Ozer Kaya D. A comparison of kinesio taping and classical massage in addition to cervical stabilization exercise in patients with chronic neck pain. *Complement Ther Clin Pract*. 2021;43:101381. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101381>.
24. Tsang SMH, So BCL, Lau RWL, Dai J, Szeto GPY. Comparing the effectiveness of integrating ergonomics and motor control to conventional treatment for pain and functional recovery of work-related neck-shoulder pain: A randomized trial. *Eur J Pain*. 2019;23(6):1141–1152. <https://doi.org/10.1002/ejpp.1381>.
25. Waongenngarm P, van der Beek AJ, Akkarakittichoke N, Janwantanakul P. Effects of an active break and postural shift intervention on preventing neck and low-back pain among high-risk office workers: a 3-arm cluster-randomized controlled trial. *Scand J Work Environ Health*. 2021;47(4):306–317. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3949>.
26. Sonne M, Villalta DL, Andrews DM. Development and evaluation of an office ergonomic risk checklist: ROSA – rapid office strain assessment. *Appl Ergon*. 2012;43(1):98–108. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2011.03.008>.
27. Kuijter PP, Verbeek JH, Visser B, Elders LA, Van Roden N, Van den Wittenboer ME et al. An Evidence-Based Multidisciplinary Practice Guideline to Reduce the Workload due to Lifting for Preventing Work-Related Low Back Pain. *Ann Occup Environ Med*. 2014;26:16. <https://doi.org/10.1186/2052-4374-26-16>.
28. Namwongsa S, Puntumetakul R, Neubert MS, Boucaut R. Effect of neck flexion angles on neck muscle activity among smartphone users with and without neck pain. *Ergonomics*. 2019;62(12):1524–1533. <https://doi.org/10.1080/00140139.2019.1661525>.
29. Yamada S, Hoshi T, Toda M, Tsuge T, Matsudaira K, Oka H. Changes in neck pain and somatic symptoms before and after the adjustment of the pillow height. *J Phys Ther Sci*. 2023;35(2):106–113. <https://doi.org/10.1589/jpts.35.106>.
30. Lei JX, Yang PF, Yang AL, Gong YF, Shang P, Yuan XC. Ergonomic Consideration in Pillow Height Determinants and Evaluation. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(10):1333. <https://doi.org/10.3390/healthcare9101333>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Головачева, В.А. Головачева

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

Написание текста – А.А. Головачева, В.А. Головачева

Обзор литературы – А.А. Головачева, В.А. Головачева, С.Д. Беляева

Анализ материала – А.А. Головачева, В.А. Головачева

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

Редактирование – А.А. Головачева, В.А. Головачева

Утверждение окончательного варианта статьи –

А.А. Головачева, В.А. Головачева, С.Д. Беляева

Contribution of authors:

Concept of the article – Anzhelika A. Golovacheva, Veronika A. Golovacheva

Study concept and design – Anzhelika A. Golovacheva, Veronika A. Golovacheva

Text development – Anzhelika A. Golovacheva, Veronika A. Golovacheva

Literature review – Anzhelika A. Golovacheva, Veronika A. Golovacheva, Sofia D. Belyaeva

Material analysis – Anzhelika A. Golovacheva, Veronika A. Golovacheva

Statistical processing – Anzhelika A. Golovacheva,

Veronika A. Golovacheva

Editing – Anzhelika A. Golovacheva, Veronika A. Golovacheva

Approval of the final version of the article – Anzhelika A. Golovacheva, Veronika A. Golovacheva, Sofia D. Belyaeva

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:

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

Беляева София Денисовна, студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; belyeva.sonya@bk.ru

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); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; hoxo.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); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; angelika.golovacheva@gmail.com

Sofia D. Belyaeva, Student of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; belyeva.sonya@bk.ru

Болевые и сенсорные расстройства после удаления третьего моляра на нижней челюсти

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

Е.Т. Суанова², <https://orcid.org/0000-0002-1405-5235>, ekaterina.souanova@gmail.com

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

² Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. Удаление третьего моляра на нижней челюсти является одним из наиболее распространенных хирургических вмешательств в челюстно-лицевой хирургии.

Цель. Оценить эффективность препарата, содержащего комплекс витаминов В, для лечения болевых ощущений и сенсорных нарушений, связанных с травматизацией нижнего луночкового нерва (НЛН) при удалении третьего моляра на нижней челюсти.

Материалы и методы. В открытом сравнительном исследовании приняли участие 86 пациентов в возрасте от 45 до 54 лет с травматизацией НЛН, проявляющейся сенсорными нарушениями длительностью 72 ч после удаления третьего моляра нижней челюсти. Интенсивность боли оценивалась с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Количественное сенсорное тестирование (КСТ) проводилось на компьютеризированном термосенсорном анализаторе (TSA II, Medoc Ltd., Израиль) с контактным термодом (30 × 30 мм). Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 44 пациента, получали стандартную терапию и дополнительно препарат, содержащий комплекс витаминов В, в течение 30 дней; 2-я группа – 42 пациента, получали стандартную терапию.

Результаты. После курса терапии в 1-й группе (лечение препаратом, содержащим комплекс витаминов В) выявлены регресс онемения и болевых ощущений у 90,9% пациентов с травматизацией НЛН. Интенсивность боли по ВАШ в 1-й группе снизилась с $6,3 \pm 0,9$ до $0,8 \pm 0,2$ балла ($p = 0,02$), во 2-й группе – с $6,1 \pm 0,6$ до $4,8 \pm 0,4$ балла ($p = 0,09$). Только в 1-й группе отмечено снижение порога тепловой чувствительности при КСТ, что также подтверждает положительный терапевтический эффект препарата, содержащего комплекс витаминов В.

Выводы. Отмечена высокая эффективность применения Комбилипена в отношении алгического синдрома и сенсорных нарушений, возникающих после удаления третьего моляра на нижней челюсти.

Ключевые слова: удаление третьего моляра на нижней челюсти, травматизация нижнего луночкового нерва, количественное сенсорное тестирование, порог тепловой чувствительности, препарат, содержащий комплекс витаминов В

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ НЦН.

Для цитирования: Максимова МЮ, Суанова ЕТ. Болевые и сенсорные расстройства после удаления третьего моляра на нижней челюсти. *Медицинский совет.* 2024;18(12):96–100. <https://doi.org/10.21518/ms2024-326>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pain and sensory disorders after removal of mandibular third molars

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

Ekaterina T. Suanova², <https://orcid.org/0000-0002-1405-5235>, ekaterina.souanova@gmail.com

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

² Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. Extraction of mandibular third molars is one of the most common oral surgical procedures.

Aim. To evaluate the efficacy of B Complex Preparation on pain and sensory problems related to inferior alveolar nerve damage after surgical removal of mandibular third molars.

Materials and methods. In the open-label comparative trial 86 patients aged 45 to 54 years with sensory disturbances, lasting 72 hours, after surgical removal of mandibular third molar were included. Pain intensity was assessed using a visual analogue scale (VAS). Quantitative sensory testing (QST) was performed with the computer-controlled Thermal Sensory Analyzer (TSA type II, Medoc Ltd., Ramat Yishai, Israel) with contact thermode (30 × 30 mm). Patients with inferior alveolar nerve damage were divided into 2 groups: the first group – 44 patients received the standart therapy in combination with B Complex Preparation for 30 days, in the second group 42 patients received the standart treatment.

Results. After a course of treatment in the first group (B Complex Preparation) was determined the relieving of numbness and pain in 90.9% of patients with inferior alveolar nerve damage. The pain intensity in VAS reduced from 6.3 ± 0.9 to 0.8 ± 0.2 points ($p = 0.02$) in the first group and from 6.1 ± 0.6 to 4.8 ± 0.4 points ($p = 0.09$) in the second group. Only in the

first group there was a decrease of the warm sensation threshold during QST, which additionally confirms the positive therapeutic effect of B Complex Preparation.

Conclusion. Effectiveness of therapy with B Complex Preparation was noted in patients with algic manifestations and sensory disorders after the removal of the third molar.

Keywords: removal of the mandibular third molar, inferior alveolar nerve damage, quantitative sensory testing, warm sensation threshold, B Complex Preparation

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the state task of the Federal State Budgetary Institution of the National Research Center.

For citation: Maximova MYu, Suanova ET. Pain and sensory disorders after removal of mandibular third molars. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(12):96–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-326>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частая причина травматизации ветвей нижнего луночкового нерва – стоматологические манипуляции в полости рта [1–3].

На всем протяжении канала нижней челюсти ход нижних задних, средних и передних луночковых ветвей весьма variabelен [4, 5].

В отличие от сенсорных волокон НЛН, двигательные волокна нижнечелюстного нерва обычно не повреждаются во время удаления третьего моляра, поскольку двигательная ветвь отделяется от нижнечелюстного нерва прежде, чем он выходит из полости черепа через овальное отверстие [6].

Опасность повреждения НЛН при операции удаления третьего моляра на нижней челюсти так велика, что отдельные авторы рекомендуют всякий раз предупреждать пациентов о возможности осложнений [7, 8].

Травматизация НЛН является одним из неприятных ощущений, варьирующих от небольшого снижения до отсутствия чувствительности. В результате этого повреждения могут быть нарушены речь, прием пищи, выполнение гигиенических мероприятий (чистка зубов, бритье), нанесение макияжа [9–12].

Нейротропные витамины В1, В6 и В12 выполняют синергические нейроспецифические функции во многих метаболических путях и, как полагают, облегчают боль посредством усиления миелинизации и ускорения регенерации периферических нервных волокон [13–15].

Цель исследования – оценить эффективность препарата, содержащего комплекс витаминов В, для лечения болевых ощущений и сенсорных нарушений, связанных с травматизацией НЛН при удалении третьего моляра на нижней челюсти.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группу исследования составили 86 пациентов в возрасте от 40 до 59 лет с травматическим повреждением НЛН после экстракции третьего моляра на нижней челюсти. Пациенты предъявляли жалобы на наличие сенсорных нарушений в области лица в течение 72 ч после проведения операции.

Критерии не включения: курение, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, остеопороз,

заболевания крови, злокачественные новообразования, неудовлетворительная гигиена полости рта.

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании (протокол локального этического комитета ФГБНУ НЦН №11/4-19 от 20.11.19).

На момент включения в исследование у всех пациентов проводился сбор анамнеза, оценка гигиенического статуса полости рта, стандартный клинический и неврологический осмотр. Интенсивность орофациальной боли оценивалась с помощью 10-сантиметровой визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Оценку количественных изменений температурной и болевой чувствительности проводили с использованием стандартизованного протокола количественного сенсорного тестирования (КСТ) на компьютеризированном приборе TSAII (MedocLtd., Израиль). Датчик прибора с поверхностью 30 мм x 30 мм и температурным диапазоном от 0 до 50 °С фиксировался на ипсилатеральной стороне в области щеки и нижней челюсти. Для определения порогов температурной чувствительности стимуляцию осуществляли импульсами 1 °С в секунду, порогов болевой чувствительности – 1,5 °С в секунду. Пациент самостоятельно нажимал кнопку компьютерной мыши, когда чувствовал изменение температуры или появление/усиление болевого ощущения в точке раздражения. Все измерения проводились в кабинете с температурой воздуха от 21 до 23 °С.

Полученные значения порогов температурной чувствительности сравнивали с нормальными значениями порогов температурной чувствительности в области нижней челюсти из протокола Немецкой исследовательской ассоциации нейропатической боли (Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz – DFNS): для холодовой чувствительности – 30,99 ± 0,32 °С, для тепловой чувствительности – 34,10 ± 0,70 °С [16, 17].

После проведения скрининговых исследований пациенты были случайным образом разделены на две однородные по клиническим признакам группы. Пациенты 1-й группы (n = 44) получали препарат, содержащий комплекс витаминов В, в таблетированной форме по 1 таблетке 3 раза в день и стандартную терапию (полоскания рта хлоргексидином) в течение 30 дней. Пациентам 2-й группы (n = 42) была назначена только стандартная терапия.

● **Таблица 1.** Сравнение чувствительных расстройств между группами

● **Table 1.** Comparison of sensory disorders between groups

Чувствительные нарушения	Группа 1, (n = 44)		Группа 2, (n = 42)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гипалгезия, %	25 (56,8%)	2 (4,5%)	21 (50,0%)	11 (26,2%)
Гипалгезия с участками анальгезии, %	12 (27,3%)	2 (4,5%)	15 (35,7%)	7 (16,7%)
Гипералгезия, %	7 (15,9%)	-	6 (14,3%)	4 (9,5%)

● **Таблица 2.** Сравнение показателей количественного сенсорного тестирования между группами

● **Table 2.** Comparison of quantitative sensory testing parameters between groups

Показатели	Группа	До лечения, М±SD	После лечения, М±SD	p
Порог холодовой чувствительности (°C)	1	28,90 ± 1,30	30,38 ± 1,27	0,94
	2	30,24 ± 2,52	30,18 ± 1,53	0,67
Порог тепловой чувствительности (°C)	1	36,54 ± 0,88	33,78 ± 0,92	0,03
	2	36,37 ± 1,41	35,30 ± 0,25	0,85
Порог болевой чувствительности при холодном воздействии (°C)	1	20,54 ± 6,18	22,68 ± 7,84	0,43
	2	22,9 ± 8,05	21,77 ± 9,22	0,83
Порог болевой чувствительности при тепловом воздействии (°C)	1	41,73 ± 5,52	41,44 ± 4,57	0,97

До и после курса лечения проводился неврологический осмотр, оценка интенсивности боли с помощью шкалы ВАШ и КСТ.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 22.0. Для определения средних величин и стандартных отклонений использовался модуль «описательные статистики». Для оценки статистической значимости различий между группами использовали параметрический метод – t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основной жалобой пациентов после удаления нижнего третьего моляра было онемение в зубах, нижней губе и челюсти и постоянная сверлящая боль различной интенсивности.

Интенсивность боли по ВАШ в обеих группах до лечения не различалась (средние значения составили $6,3 \pm 0,9$ и $6,1 \pm 0,6$ балла, $p = 0,7$). В 1-й группе к концу курса лечения препаратом, содержащим комплекс витаминов В, неприятные болевые ощущения в лице составили $0,8 \pm 0,2$ ($p = 0,02$). Во 2-й группе также отмечалась положительная динамика – $4,8 \pm 0,4$, но меньшей степени выраженности ($p = 0,09$).

Таким образом, сравнивая эффективность лечения в двух группах, выявлено последовательное уменьшение болевых ощущений в течение 30 дней в обеих группах с менее выраженным анальгетическим эффектом во 2-й группе пациентов.

Пациентам также проводилась оценка чувствительных нарушений после 30-дневного курса лечения (табл. 1). В результате осмотра оказалось, что в группе 1 в 40 (90,9%)

случаев препарат оказал отчетливое, восстанавливающее чувствительность действие. Во 2-й группе регресс чувствительных нарушений отмечен в 20 случаях (47,6%).

На этапе включения пациентов в исследование выявлено повышение порога тепловой чувствительности, отражающее снижение реакции на тепловой раздражитель.

Через 30 дней терапии не было выявлено статистически значимых различий порогов тепловой чувствительности между группой пациентов, получавших препарат, содержащий комплекс витаминов В, и группой стандартного лечения (табл. 2). Снижение порога свидетельствует о повышении реакции на тепловой раздражитель на стороне болевых ощущений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Удаление третьего моляра на нижней челюсти является одним из самых распространенных хирургических вмешательств в челюстно-лицевой хирургии. Операция технически сложна из-за положения третьих моляров и их соотношения с другими зубами. Частыми послеоперационными осложнениями являются отек лица, боль, тризм, кровотечение и повреждение НЛН. Частота повреждений НЛН составляет от 0,4 до 8,1% [18–20].

Немецкая исследовательская ассоциация по изучению нейропатической боли разработала стандартизованный протокол КСТ при повреждениях периферических нервов. Этот протокол также применяется для диагностики болевых синдромов в области лица и полости рта. Тепловое тестирование в контексте реакции на температурный раздражитель включает определение порогов холодовой и тепловой чувствительности/боли и оценивает вовлеченность С- и А-дельта волокон [16, 17].

В настоящее время подтверждена высокая чувствительность метода КСТ для верификации чувствительных нарушений, обусловленных повреждением тройничного нерва [21–24].

Результаты исследования Т.Н. Salame et al. 2018 г. у пациентов с хронической орофациальной болью показали повышенную чувствительность к холодным и пониженную чувствительность к тепловым стимулам на стороне боли по сравнению с контралатеральной стороной [25]. Дисфункция теплового восприятия в виде повышения порога тепловой боли была выявлена также при КСТ пациентов с хронической лицевой болью [26]. В отличие от орофациальной боли, для головной боли напряжения характерны низкий болевой порог при тепловом воздействии и высокий болевой порог при холодном воздействии [27].

В проведенном нами исследовании пациенты после экстракции третьего моляра жаловались на болевые ощущения и чувствительные нарушения в зубах, нижней губе и челюсти. Повышение порога тепловой чувствительности, выявленное при КСТ, свидетельствовало о снижении ощущения тепла. После курса лечения препаратом,

содержащим комплекс витаминов В, отмечены прекращение чувства онемения и болевых ощущений у большинства (90,9%) пациентов. У них чувствительность восстановилась полностью, что свидетельствует о временном раздражении луночковых нервов и отсутствии их стойкого поражения. Снижение порога тепловой чувствительности в группе пациентов, получавших препарат, содержащий комплекс витаминов В, также подтверждает положительный терапевтический эффект.

ВЫВОДЫ

Выявлена высокая эффективность применения препарата, содержащего комплекс витаминов В, в отношении алгического синдрома и сенсорных нарушений, возникающих после удаления третьего моляра на нижней челюсти. Особо следует отметить положительное влияние на снижение порога тепловой чувствительности на стороне болевых ощущений.



Поступила / Received 07.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 26.06.2024

Принята в печать / Accepted 22.07.2024

Список литературы / References

- Céspedes-Sánchez JM, Ayuso-Montero R, Mari-Roig A, Arranz-Obispo C, López-López J. The importance of a good evaluation in order to prevent oral nerve injuries: a review. *Acta Odontol Scand*. 2014;72(3):161–167. <https://doi.org/10.3109/00016357.2013.812746>.
- Kushnerev E, Yates JM. Evidence-based outcomes following inferior alveolar and lingual nerve injury and repair: a systematic review. *J Oral Rehabil*. 2015;42(10):786–802. <https://doi.org/10.1111/joor.12313>.
- Kämmerer PW, Heimes D, Hartmann A, Kesting M, Khoury F, Schiegnitz E et al. Clinical insights into traumatic injury of the inferior alveolar and lingual nerves: a comprehensive approach from diagnosis to therapeutic interventions. *Clin Oral Invest*. 2024;28(4):216. <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05615-4>.
- Trzeciak M, Michalczyk M, Niziolek M, Lipski M, Musiat A, Skrzat J et al. The surgical anatomy of the inferior alveolar nerve: a meta-analysis with clinical implications. *Folia Morphol (Warsz)*. 2023. <https://doi.org/10.5603/fm.97459>.
- Nayak V, Kumar S, Madhuri S, Kannaiyan K, Mathew M, Kyaw Soe HH et al. Association of Radiographic Signs in Determining the Proximity of Mandibular Third Molar Roots to the Mandibular Canal and Postoperative Occurrence of Neurosensory Disorders: A Cohort Study. *Cureus*. 2023;15(12):e51085. <https://doi.org/10.7759/cureus.51085>.
- Weyh A, Pucci R, Valentini V, Fernandes R, Salman S. Injuries of the Peripheral Mandibular Nerve, Evaluation of Interventions and Outcomes: A Systematic Review. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr*. 2021;14(4):337–348. <https://doi.org/10.1177/19433875211002049>.
- Clauser B, Barone R, Briccoli L, Baleani A. Complications in surgical removal of mandibular third molars. *Minerva Stomatol*. 2009;58(7–8):359–366. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19633636>.
- Muhsin H, Brizuela M. Oral Surgery, Extraction of Mandibular Third Molars. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36508551>.
- Mahon N, Stassen LF. Post-extraction inferior alveolar nerve neurosensory disturbances – a guide to their evaluation and practical management. *J Ir Dent Assoc*. 2014;60(5):241–250. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25638921>.
- Leung YY. Management and prevention of third molar surgery-related trigeminal nerve injury: time for a rethink. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2019;45(5):233–240. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2019.45.5.233>.
- Daware SN, Balakrishna R, Deogade SC, Ingole YS, Patil SM, Naitam DM. Assessment of postoperative discomfort and nerve injuries after surgical removal of mandibular third molar: A prospective study. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(4):1712–1717. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_280_19.
- Kwon G, Hohman MH. Inferior Alveolar Nerve and Lingual Nerve Injury. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36943986>.
- Baltrusch S. The role of neurotropic B vitamins in nerve regeneration. *Biomed Res Int*. 2021;2021:9968228. <https://doi.org/10.1155/2021/9968228>.
- Fernández-Villa D, Jiménez Gómez-Lavín M, Abradelo C, San Román J, Rojo L. Tissue engineering therapies based on folic acid and other vitamin B derivatives functional mechanisms and current applications in regenerative medicine. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):4068. <https://doi.org/10.3390/ijms19124068>.
- Sawangjit R, Thongphui S, Chaichompu W, Phumart P. Efficacy and safety of mecobalamin on peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Altern Complement Med*. 2020;26(12):1117–1129. <https://doi.org/10.1089/acm.2020.0068>.
- Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede DR, Beyer A et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123(3):231–243. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.041>.
- Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede RD. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*. 2006;10(1):77–88. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.02.003>.
- Li Y, Ling Z, Zhang H, Xie H, Zhang P, Jiang H, Fu Y. Association of the Inferior Alveolar Nerve Position and Nerve Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(9):1782. <https://doi.org/10.3390/healthcare10091782>.
- Kalantar Motamedi MR, Heidarpour M, Siadat S, Kalantar Motamedi A, Bahreman AA. Orthodontic Extraction of High-Risk Impacted Mandibular Third Molars in Close Proximity to the Mandibular Canal: A Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(9):1672–1685. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.03.031>.
- Sifuentes-Cervantes JS, Carrillo-Morales F, Castro-Núñez J, Cunningham LL, Van Sicks JE. Third molar surgery: Past, present, and the future. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2021;132(5):523–531. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.03.004>.
- Flor H, Rasche D, Islamian AP, Rolko C, Yilmaz P, Ruppolt M et al. Subtle Sensory Abnormalities Detected by Quantitative Sensory Testing in Patients with Trigeminal Neuralgia. *Pain Physician*. 2016;19(7):507–518. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27676667>.
- Kim HK, Kim KS, Kim ME. Thermal Perception as a Key Factor for Assessing Effects of Trigeminal Nerve Injury. *J Oral Facial Pain Headache*. 2017;31(2):129–138. <https://doi.org/10.11607/ofph.1732>.
- Devine M, Hirani M, Durham J, Nixdorf DR, Renton T. Identifying criteria for diagnosis of post-traumatic pain and altered sensation of the maxillary and mandibular branches of the trigeminal nerve: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(6):526–540. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.12.020>.

24. Li Y, Yang G, Zhai X, Kang Y, Xie QF. Somatosensory and trigeminal pathway abnormalities in Chinese patients with trigeminal neuralgia. *Odontology*. 2023;111(1):217–227. <https://doi.org/10.1007/s10266-022-00737-1>.
25. Salame TH, Blinkhorn A, Karami Z. Neurological Assessment Using a Quantitative Sensory Test in Patients with Chronic Unilateral Orofacial Pain. *Open Dent J*. 2018;12:53–58. <https://doi.org/10.2174/1874210601812010053>.
26. Lang E, Kaltenhäuser M, Seidler S, Mattenklodt P, Neundörfer B. Persistent idiopathic facial pain exists independent of somatosensory input from the painful region: Findings from quantitative sensory functions and somatotopy of the primary somatosensory cortex. *Pain*. 2005;118(1-2): 80–91. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.07.014>.
27. Langemark M, Jensen K, Jensen TS, Olesen J. Pressure pain thresholds and thermal nociceptive thresholds in chronic tension-type headache. *Pain*. 1989;38(2):203–210. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(89\)90239-X](https://doi.org/10.1016/0304-3959(89)90239-X).

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.Ю. Максимова**
 Концепция и дизайн исследования – **М.Ю. Максимова**
 Написание текста – **М.Ю. Максимова, Е.Т. Суанова**
 Сбор и обработка материала – **Е.Т. Суанова**
 Анализ материала – **М.Ю. Максимова, Е.Т. Суанова**
 Статистическая обработка – **Е.Т. Суанова**
 Редактирование – **М.Ю. Максимова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Marina Yu. Maximova**
 Study concept and design – **Marina Yu. Maximova**
 Text development – **Marina Yu. Maximova, Ekaterina T. Suanova**
 Collection and processing of material – **Ekaterina T. Suanova**
 Material analysis – **Marina Yu. Maximova, Ekaterina T. Suanova**
 Statistical processing – **Ekaterina T. Suanova**
 Editing – **Marina Yu. Maximova**

Информация об авторах:

Максимова Марина Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель 2-го неврологического отделения, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; профессор кафедры неврологии Научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; Scopus Author ID: 7003900736; SPIN-код: 5389-7907; Researcher ID: C-7408-2012; ncnmaximova@mail.ru

Суанова Екатерина Таймуразовна, к.м.н., ассистент кафедры неврологии Научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ekaterina.suanova@gmail.com

Information about the authors:

Marina Yu. Maximova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 2nd Neurology Department, Scientific Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; Professor of the Department of Neurology at the N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Scopus Author ID: 7003900736; ncnmaximova@mail.ru

Ekaterina T. Suanova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Neurology at the N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ekaterina.suanova@gmail.com

Раннее применение кладрибина в таблетках при ремиттирующем рассеянном склерозе: мнение экспертов

Е.В. Попова^{1,2,✉}, ani_retake1@mail.ru, М.В. Аброськина^{3,4}, К.З. Бахтиярова^{5,6}, Я.В. Власов⁷, М.В. Давыдовская^{1,2,8}, Е.П. Евдошенко⁹, Д.С. Коробко^{10,11,12}, А.И. Нилов¹³, М.В. Сутормин¹⁴, Ю.В. Тринитатский¹⁵, Ф.А. Хабиров^{16,17}, Г.Е. Шейко¹⁸, М.В. Шумилина⁹

¹ Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

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

³ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

⁴ Краевая клиническая больница; 660049, Россия, Красноярск, ул. Карла Маркса, д. 346

⁵ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

⁶ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова; 450000, Россия, Уфа, ул. Достоевского, д. 132

⁷ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

⁸ Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области; 143403, Россия, Московская область, Красногорск, ул. Карбышева, д. 4, лит. А, пом. 20

⁹ Городская клиническая больница №31; 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3

¹⁰ Государственная Новосибирская областная клиническая больница; 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 126

¹¹ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

¹² Институт «Международный томографический центр Сибирского отделения РАН»; 630090, Россия, Новосибирск, ул. Институтская, д. 3а

¹³ Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина; 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159

¹⁴ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

¹⁵ Ростовская областная клиническая больница; 344015, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170

¹⁶ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

¹⁷ Республиканский неврологический центр; 420132, Россия, Казань, ул. Адоратского, д. 30а

¹⁸ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603155, Россия, Нижний Новгород, Верхневолжская набережная, д. 18/1

Резюме

Кладрибин в таблетках (Мавенклад®) был одобрен к применению в Российской Федерации в марте 2020 г. для лечения взрослых пациентов с высокоактивным рецидивирующим рассеянным склерозом, подтвержденным данными клинических или радиологических исследований. Спустя 3 года после регистрации были проанализированы практические аспекты применения кладрибина, включая данные исследований реальной клинической практики и собственный опыт. Обсуждались вопросы раннего начала терапии кладрибином в таблетках, назначение препарата как наивным пациентам, так и с неэффективностью предшествующих препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, возможность назначения данной терапии как препарата первого выбора при субоптимальном ответе на препараты, изменяющие течение рассеянного склероза умеренной эффективности (интерферон β-1а, интерферон β-1b, глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид), а также изменение сроков отмычки при переводе пациентов с других препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на кладрибин в таблетках. В ходе обсуждения 13 ведущим специалистам федеральных и региональных неврологических клиник Российской Федерации, имеющих большой опыт диагностики и лечения пациентов с рассеянным склерозом, было предложено ответить на ряд вопросов относительно практического использования кладрибина в таблетках и прийти к общему мнению. Консенсус считался достигнутым, если более 75% соглашались с тем или иным заключением. Эксперты пришли к выводу относительно возможности перевода пациентов с препаратов умеренной эффективности на кладрибин в таблетках при отсутствии обострений, но с наличием МРТ-активности или нейтрализующих антител с целью лучшего контроля заболевания, влияния кладрибина в таблетках на прогрессирование заболевания, не связанного с обострениями, сокращения периода отмычки при смене терапии с натализумаба на кладрибин в таблетках до 4 нед. Консенсусное экспертное мнение поможет ответить на вопросы относительно практического применения препарата кладрибин в таблетках.

Ключевые слова: рассеянный склероз, кладрибин, субоптимальный ответ, изменяющие течение рассеянного склероза препараты, не связанное с обострениями прогрессирование, период отмычки

Для цитирования: Попова ЕВ, Аброськина МВ, Бахтиярова КЗ, Власов ЯВ, Давыдовская МВ, Евдошенко ЕП, Коробко ДС, Нилов АИ, Сутормин МВ, Тринитатский ЮВ, Хабиров ФА, Шейко ГЕ, Шумилина МВ. Раннее применение кладрибина в таблетках при ремиттирующем рассеянном склерозе: мнение экспертов. *Медицинский совет*. 2024;18(12):101–107. <https://doi.org/10.21518/ms2024-321>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Early use of cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Expert opinion

Ekaterina V. Popova^{1,2,3}, ani_retake1@mail.ru, Mariia V. Abroskina^{3,4}, Klara Z. Bakhtiyarova^{5,6}, Yan V. Vlasov⁷, Maria V. Davydovskaia^{1,2,8}, Evgeniy P. Evdoshenko⁹, Denis S. Korobko^{10,11,12}, Aleksey I. Nilov¹³, Maksim V. Sutormin¹⁴, Yuriy V. Trinitatskiy¹⁵, Farit A. Khabirov^{16,17}, Gennadii E. Sheiko¹⁸, Maria V. Shumilina⁹

¹ City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistovaya St., Moscow, 127015, Russia

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

³ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

⁴ Regional Clinical Hospital; 34B, Karl Marx St., Krasnoyarsk, 660049, Russia

⁵ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

⁶ Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvатов; 132, Dostoevsky St., Ufa, 450000, Russia

⁷ Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

⁸ Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of the Ministry of Health of the Moscow Region; 4, lit. A, room 20, Karbysheva St., Moscow Region, Krasnogorsk, 143403, Russia

⁹ City Clinical Hospital No. 31; 3, Dynamo Ave., St Petersburg, 197110, Russia

¹⁰ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital; 126, Nemirovich-Danchenko St., 630087, Novosibirsk, Russia

¹¹ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

¹² Institute "International Tomography Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences"; 3A, Institutskaya St., Novosibirsk, 630090, Russia

¹³ Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin; 159, Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia

¹⁴ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov; 61/2, Shchepkin St., Moscow, 129110, Russia

¹⁵ Rostov Regional Clinical Hospital; 170, Blagodatnaya St., Rostov-on-Don, 344015, Russia

¹⁶ Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

¹⁷ Republican Neurological Center; 30A, Adoratsky St., Kazan, 420132, Russia

¹⁸ Privolzhsky Research Medical University; 18/1, Verkhnevolzhskaya Emb., Nizhny Novgorod, 603155, Russia

Abstract

In March 2020, oral cladribine was licensed in Russian Federation for the treatment of adult patients with highly active relapsing multiple sclerosis as defined by clinical or imaging features. Three years after the introduction into the Russian market, practical aspects in the use of cladribine tablets we evaluated, including data from real-world studies and the experience gained in the own routine clinical practice. Early initiation of cladribine therapy, use of cladribine in treatment naïve patients and patients with suboptimal response to previous disease-modifying therapy, use of cladribine as the treatment of choice in patients with suboptimal response to platform disease-modifying therapy and washout period while switching to cladribine from other disease-modifying therapy. During the discussion thirteen neurologists from federal and regional centers experienced in multiple sclerosis diagnosis and therapy were asked to answer several questions regarding the practical use of cladribine tablets and come to consensus opinion. Consent was reached if at least 75% of the experts agreed on a particular statement. The experts agreed on the possibility to switch patients to cladribine from platform disease-modifying therapy in case of MRI activity or neutralizing antibodies in the absence of relapses activity to achieve better disease control, potential cladribine effects on progression independent of relapses, washout period reduction while switching from natalizumab to cladribine. Consensus opinion will help to manage practical questions regarding cladribine usage

Keywords: multiple sclerosis, cladribine, suboptimal response, disease modifying therapy of multiple sclerosis, progression independent of relapses, washout period

For citation: Popova EV, Abroskina MV, Bakhtiyarova KZ, Vlasov YaV, Davydovskaia MV, Evdoshenko EP, Korobko DS, Nilov AI, Sutormin MV, Trinitatskiy YuV, Khabirov FA, Sheiko GE, Shumilina MV. Early use of cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Expert opinion. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(12):101–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-321>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, в механизмах развития рассеянного склероза (РС) основная роль отводится взаимодействию Т- и В-лимфоцитов. Кладрибин (2-хлоро-2'-дезоксиаденозин) является нуклеозидным аналогом 2'-дезоксиаденозина. За счет наличия хлора

в пуриновом кольце кладрибин обладает резистентностью к действию аденозиндезаминазы, что увеличивает время нахождения пролекарства кладрибин в клетке. Последующее фосфорилирование кладрибина в его активную трифосфатную форму 2-хлордезоксиаденозинтрифосфат (Cd-ATP) происходит преимущественно в лимфоцитах, так как для них характерен постоянно высокий

уровень дезоксицитидинкиназы (DCK) и относительно низкий уровень 5'-нуклеотидазы (5'-NTase). Высокое соотношение DCK и 5'-NTase способствует накоплению Cd-ATP в лимфоцитах, что приводит к гибели клеток. В результате более низкого соотношения DCK и 5'-NTase другие клетки, развивающиеся из костного мозга, меньше подвержены воздействию кладрибина, чем лимфоциты [1].

Механизм, с помощью которого кладрибин оказывает свои терапевтические эффекты при РС, полностью не выяснен, однако считается, что его преимущественное воздействие на Т- и В-лимфоциты прерывает каскад событий в иммунной системе, имеющих ключевое значение в развитии данного заболевания. Терапия кладрибином в таблетках вызывает стойкую деплецию В-клеток памяти, которые играют критически важную роль в поддержании патологического процесса при РС. Параллельно происходит менее выраженное, но более длительное снижение субпопуляций CD4⁺ Т-клеток. Напротив, Т-регуляторные клетки, CD8⁺ Т-клетки – супрессоры, плазматические клетки и регуляторные В-клетки деплецируются в меньшей степени и восстанавливаются быстрее [2].

Кладрибин может проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), его концентрация в ликворе составляет 25% от концентрации в плазме [3]. Кладрибин, вероятно, снижает активность заболевания при РС за счет не только уменьшения числа циркулирующих В-клеток памяти и их миграции в центральной нервной системе (ЦНС) [2], но и деплеции ЦНС-резидентных иммунных клеток *in vivo*, так как было показано, что кладрибин вызывает апоптоз клеток микроглии, тормозит их пролиферацию и снижает продукцию провоспалительных цитокинов [4].

Кладрибин в таблетках относится к терапии иммунной реконституции (ТИР), вызывает преимущественное снижение уровня Т- и В-лимфоцитов с последующим восстановлением, не оказывая существенного влияния на клетки врожденного иммунитета. ТИР кладрибином вызывает снижение CD20⁺ В-клеток уже через 2 нед. от начала приема препарата [5]. Устойчивая деплеция В-клеток памяти сохраняется в течение 2 лет, тогда как другие субпопуляции лимфоцитов восстанавливаются.

Сегодня в Российской Федерации препарат получили более 2960 пациентов. Несмотря на наличие клинических рекомендаций, утвержденных Минздравом России, и подробной инструкции по медицинскому применению, остаются вопросы, связанные с практическим применением препарата в реальной клинической практике [6].

ОБСУЖДЕНИЕ МЕСТА КЛАДРИБИНА В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ

В конце мая 2024 г. состоялся совет экспертов в области РС, в котором приняли участие 13 ведущих специалистов федеральных и региональных неврологических клиник России, имеющих большой опыт диагностики и лечения пациентов с РС. Целью совета было получить мнение экспертов о подходах к терапии препаратом кладрибин пациентов с РС с учетом возможного последующего пересмотра клинических рекомендаций по лечению данного

заболевания и обеспечения большей доступности для пациентов высокоэффективной терапии (ВЭТ).

Задачей панельной дискуссии было обсудить несколько практических аспектов использования кладрибина в рутинной практике, учитывая данные международных исследований и собственный клинический опыт. На совете обсуждались следующие вопросы:

- нерешенные задачи терапии наивных пациентов с РС;
- потенциал влияния кладрибина на прогрессирование заболевания, не связанное с обострениями;
- первое переключение на кладрибин;
- место кладрибина в таблетках в парадигме терапии ремиттирующего РС (PPC);
- практические рекомендации по переводу пациентов на кладрибин / с кладрибина.

В ходе обсуждения экспертам было предложено ответить на ряд вопросов относительно практического использования кладрибина и прийти к общему мнению. Консенсус считался достигнутым, если более 75% соглашались с тем или иным заключением.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники дискуссии отметили, что РС является хроническим, высокоинвалидизирующим заболеванием, развивающимся у лиц молодого трудоспособного возраста, в основе которого лежит комплекс аутоиммунных, воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих ко множественному очаговому и диффузному поражению ЦНС.

Большое внимание было уделено необходимости максимально раннего начала терапии пациентов, которым поставлен диагноз РС. Многочисленные исследования доказывают, что своевременно начатая терапия замедляет прогрессирование инвалидизации. Так, риск достижения необратимого EDSS (расширенная шкала нарушений жизнедеятельности) 4,0 увеличивался на 7,4% (95%-й доверительный интервал 4,8–10,1) с каждым годом отложенной терапии [7]. Отрадно, что в России, по мнению экспертов, с момента дебюта заболевания и до начала терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), в настоящее время в среднем проходит не более 3 мес., а при доступности необходимого препарата – не более 1,5 мес. Но также есть немногочисленные случаи отсроченного назначения терапии, что может быть связано как с несвоевременной постановкой диагноза в результате позднего обращения к специалисту, так и неготовностью самого пациента уже после постановки диагноза начинать длительную терапию. Среди нерешенных проблем РС было отмечено, что назначение ВЭТ, как правило, происходит позднее, чем это реально необходимо. Как показывает опыт зарубежных коллег, при начале ВЭТ в первые 2 года с момента дебюта заболевания существенно снижаются риски прогрессирования заболевания и инвалидизации в сравнении с поздним началом (через 4 года) [8]. Согласно действующей версии клинических рекомендаций по терапии РС, ВЭТ может быть назначена пациентам с высокоактивным РС не раньше, чем через год от начала

терапии ПИТРС умеренной эффективности или в случае быстропрогрессирующего РС – наивным пациентам [6].

Также было обращено внимание на тот факт, что к умеренно эффективной терапии интерферонами β могут вырабатываться нейтрализующие антитела (НАТ), являющиеся причиной отсутствия терапевтического эффекта от данной группы препаратов, проявляющегося в субоптимальном ответе (например, отсутствие обострений, но сохранение нейрорентгенологической активности), что не всегда своевременно диагностируется и, соответственно, может затягивать время перевода на ВЭТ [9–11].

По итогам первого блока обсуждения на вопрос «Считаете ли Вы возможным перевод с препаратов умеренной эффективности на кладрибин в таблетках в отсутствие обострений, но с наличием МРТ-активности с целью лучшего контроля заболевания?» был достигнут уровень согласия 100%. На вопрос «Считаете ли Вы возможным перевод с препаратов умеренной эффективности на кладрибин в отсутствие обострений, но с наличием НАТ с целью лучшего контроля заболевания?» был достигнут уровень согласия 91%.

Учитывая новые данные о роли не только периферического, но и центрального воспаления в патогенезе РС и тот факт, что каскад патологических реакций, приводящих к нейродегенерации, проходит по обе стороны ГЭБ, очень важно, чтобы препарат, назначаемый пациенту с РС, мог проникать в ЦНС. Не все зарегистрированные молекулы для терапии данного заболевания способны проникать в ЦНС. Препарат кладрибин в таблетках способен проникать через ГЭБ за счет низкой молекулярной массы (0,285 kDa) и липофильности [12]. *In vitro* было показано, что кладрибин воздействует на клетки микроглии (за счет высокой концентрации в них DCK), индуцирует апоптоз, ингибирует пролиферацию и снижает выработку провоспалительных цитокинов [13]. Доказательством действия кладрибина на центральное воспаление служит также динамика новых маркеров центрального воспаления на фоне терапии кладрибином (уровень NfL в сыворотке крови, олигоклональные IgG в спинномозговой жидкости, атрофия белого и серого вещества головного мозга), которые, однако, в настоящее время не считаются высокоспецифичными [14]. Тем не менее в исследовании MAGNIFY-MS было показано, что уровни NfL в сыворотке снижались через 12 и 24 мес. по сравнению с исходным уровнем после терапии кладрибином в таблетках, что свидетельствует о замедлении нейроаксонального повреждения [15, 16]. Также кладрибин может уменьшать выработку олигоклональных IgG у пациентов с РС: у 55% пациентов не определялись олигоклональные полосы в цереброспинальной жидкости после 1 года терапии кладрибином [17].

В завершение второго блока обсуждения на вопрос «Насколько Вы согласны с тем, что кладрибин способен замедлять прогрессирование заболевания, не связанное с обострениями (полностью согласен, согласен)» был достигнут уровень согласия 83%.

С учетом нарастания процессов нейродегенерации с самого начала болезни важно понимать, что окно возможностей воздействия на прогрессирование ограничено

временем. В связи с этим экспертами было отмечено, что необходимо назначать ВЭТ наивным пациентам с РС как можно раньше [18]. В случае старта с умеренно эффективной терапии необходимо проводить тщательный мониторинг эффективности для своевременного переключения на ВЭТ. Например, при первых признаках субоптимального ответа (одно обострение, или МРТ-активность, или НАТ) необходимо переводить пациента на ВЭТ-препарат. Экспертами обсуждалась разработка шкалы для оценки прогноза течения заболевания и обоснования назначения ВЭТ наивным пациентам.

Первое переключение по причине субоптимального ответа или резистентности к предшествующей терапии ставит врача перед выбором: хроническая иммуносупрессия или ТИР. Необходимо учитывать факторы, связанные с заболеванием (активность, длительность, прогностические факторы), препаратом (механизм действия, переносимость, эффективность и безопасность), пациентом (приверженность терапии, коморбидность, персональные потребности) [19].

Эксперты посчитали рациональным переключение на кладрибин в случае субоптимального ответа на умеренно эффективный ПИТРС, учитывая время, необходимое для проявления эффектов первого препарата. Рекомендация переключения на кладрибин обосновывается преимуществами ТИР: высокая эффективность при отсутствии рисков хронической иммунной супрессии, быстрое начало действия, низкое бремя терапии и низкая нагрузка на врача.

Экспертами активно обсуждалось место препарата кладрибин в таблетках в парадигме терапии РС. Было отмечено, что препарат начинает действовать достаточно быстро: снижение уровня CD20⁺ В-клеток достигается уже через 2 нед. от начала приема кладрибина [5], эффективность сохраняется в среднем в течение 3 лет, а именно 90,4% пациентов свободны от обострений, и достижение NEDA-3 (отсутствие признаков активности заболевания) отмечается в 80,56% случаев [20]. Также показано, что риск нежелательных явлений снижается с течением времени: так, у 53% пациентов они развивались в первые 45 дней после приема препарата [21].

Большая группа пациентов, получающих терапию препаратом натализумаб, после 2 и более лет с JCV-положительным статусом нуждается в переводе на другой ПИТРС из-за возрастания рисков развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Исследователи обсудили данные промежуточного анализа исследования CLADRINA, целью которого было собрать информацию в условиях реальной клинической практики относительно безопасности и эффективности переключения больных РС с натализумаба на кладрибин в течение 1 мес. с момента последней инфузии [22]. Анализ показал эффективность и безопасность переключения с натализумаба на кладрибин в течение 4 нед. после последней инфузии: среднегодовая частота обострений, балл по шкале EDSS и МРТ-параметры оставались стабильными, так же как и общая активность заболевания через 6, 9 и 12 мес. ($p < 0,05$). Внимания заслуживает и тот факт, что не было выявлено случаев ПМЛ или ребаунд-эффекта. Учитывая полученные результаты и международные

рекомендации [23, 24], эксперты пересмотрели текущие рекомендации Медицинской ассоциации врачей по РС по периоду отмывки в 12 нед. Все эксперты согласны, что период отмывки под контролем плана управления рисками развития ПМЛ должен быть сокращен до 4 нед. с целью минимизации рисков реактивации заболевания.

По итогам третьего блока обсуждения на вопрос «Считаете ли Вы возможным сократить период отмывки при переводе пациента на кладрибин с натализумаба до 4 нед.?» был достигнут уровень согласия экспертов 100%.

Опасения кумулятивного эффекта двух препаратов не обоснованы, что объясняется 6-недельным периодом полувыведения препарата натализумаба и началом действия препарата кладрибин через 2 нед. с момента старта терапии.

С практической точки зрения, в случае планируемого перевода пациента с натализумаба на кладрибин требуется заранее провести необходимые обследования в соответствии с критериями начала терапии кладрибином: МРТ в течение 3 мес., определение антител к вирусу ветряной оспы в случае отсутствия указания на перенесенное заболевание в анамнезе, анализ крови и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате панельной дискуссии эксперты пришли к выводу, что раннее назначение ВЭТ способствует снижению рисков прогрессирования заболевания и инвалидизации пациентов с РС. Под ранним назначением ВЭТ подразумевают не только своевременное переключение с препарата умеренной эффективности, но и высокую

доступность ВЭТ для наивных пациентов, в том числе препарата кладрибин в таблетках.

Экспертами сделаны следующие выводы:

- 1) возможен перевод с препаратов умеренной эффективности на кладрибин в отсутствие обострений, но с наличием МРТ-активности с целью лучшего контроля заболевания;
- 2) возможен перевод с препаратов умеренной эффективности на кладрибин в отсутствие обострений, но с наличием НАТ с целью лучшего контроля заболевания;
- 3) кладрибин способен замедлять прогрессирование заболевания, не связанное с обострениями;
- 4) возможно сократить период отмывки при переводе пациента с натализумаба на кладрибин до 4 нед.

Пересмотр показаний к назначению терапии препаратом кладрибин с возможностью назначения не только пациентам с высокой активностью заболевания, но и при первом эпизоде субоптимального ответа на терапию ПИТРС с умеренной эффективностью, а также наивным пациентам позволит успешно стабилизировать течение заболевания у пациентов и сохранить высокий уровень качества жизни.

Экспертами также была поднята важная тема – возможность определения прогноза заболевания для изначально правильного выбора терапии, стратификации пациентов в различные группы риска и оценки ответа на терапию.

Эксперты выражают надежду, что консенсусное экспертное мнение поможет ответить на вопросы относительно практического применения препарата кладрибин в таблетках, возникающие в рутинной практике.

Поступила / Received 30.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.07.2024
Принята в печать / Accepted 18.07.2024



Список литературы / References

1. Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34(1):28–35. <https://doi.org/10.1097/wnf.0b013e318204cd90>.
2. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, Zalewski L, Albor C, Schmierer K. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(4):e360. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000360>.
3. Liliemark J. The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32(2):120–131. <https://doi.org/10.2165/00003088-199732020-00003>.
4. Aybar F, Perez JM, Marcora SM, Samman EM, Marrodan M, Pasquini MJ, Correale J. 2-Chlorodeoxyadenosine (Cladribine) preferentially inhibits the biological activity of microglial cells. *Int Immunopharmacol.* 2022;105:108571. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108571>.
5. Gingele S, Körner GM, Hümmert MW, Seeliger T, Schwenkenbecher P, Jacobs R, Skripuletz T. Rapid onset of effect on various immune cell subpopulations after treatment initiation with cladribine and ocrelizumab. In: *ECTRIMS*. 2022. Available at: <https://ectrims.conference2web.com/resources/rapid-onset-of-effect-on-various-immune-cell-subpopulations-after-treatment-initiation-with-cladribine-and-ocrelizumab>.
6. Хачанова НВ, Евдошенко ЕП, Скоромец АА, Пронин ИИ, Гузева ВИ, Алифиорова ВМ и др. *Рассеянный склероз: клинические рекомендации*. М.; 2022. 195 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1.
7. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Ramanujam R, Agholme J, Hedström AK et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(9):1233–1240. <https://doi.org/10.1177/1352458516675039>.
8. He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):307–316. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30067-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30067-3).
9. Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K, Frederiksen JL, Jensen K et al. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet.* 2003;362(9391):1184–1191. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14541-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14541-2).
10. Farrell R, Kapoor R, Leary S, Rudge P, Thompson A, Miller D, Giovannoni G. Neutralizing anti-interferon beta antibodies are associated with reduced side effects and delayed impact on efficacy of Interferon-beta. *Mult Scler.* 2008;14(2):212–218. <https://doi.org/10.1177/1352458507082066>.
11. Dunn N, Fogdell-Hahn A, Hillert J, Spelman T. Long-Term Consequences of High Titer Neutralizing Antibodies to Interferon-β in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2020;11:583560. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583560>.
12. Yong HYF, Yong VW. Mechanism-based criteria to improve therapeutic outcomes in progressive multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2022;18(1):40–55. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00581-x>.
13. Jørgensen LØ, Hyrlov KH, Elkjaer ML, Weber AB, Pedersen AE, Svenningsen ÅF, Illes Z. Cladribine modifies functional properties of microglia. *Clin Exp Immunol.* 2020;201(3):328–340. <https://doi.org/10.1111/cei.13473>.
14. Ning L, Wang B. Neurofilament light chain in blood as a diagnostic and predictive biomarker for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2022;17(9):e0274565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274565>.
15. Wiendl H, De Stefano N, Barkhof F, Montalban X, Achiron A, Derfuss T et al. 006 Blood Biomarker Dynamics in Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis Patients Treated With Cladribine Tablets: Results of the 2-Year MAGNIFY-MS Study. In: *2023 ANN Annual Meeting, 22–27 April, 2023, Denver, 2023*. Available at: <https://www.aan.com/MSA/Public/Events/AbstractDetails/52939>.
16. Schmierer K, Wiendl H, Barkhof F, Montalban X, Achiron A, Derfuss T. 598/P1385 Reduction of Neuroaxonal Damage in Patients With Highly Active Relapsing MS Treated With Cladribine Tablets. In: *MSMilan2023 9th Joint ECTRIMS-ACRIMS Meeting, 11–13 October 2023*. Milan, Italy; 2023. Available at: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.congrex/abstracts_ectrims2023/146083.pdf.
17. Rejdak K, Stelmasiak Z, Grieb P. Cladribine induces long lasting oligoclonal bands disappearance in relapsing multiple sclerosis patients: 10-year observational study. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27:117–120. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.10.006>.
18. Bose G, Freedman MS. Precision medicine in the multiple sclerosis clinic: Selecting the right patient for the right treatment. *Mult Scler.* 2020;26(5):540–547. <https://doi.org/10.1177/1352458519887324>.
19. Apóstolos SLP, Boaventura M, Mendes NT, Teixeira LS, Campana IG. How to choose initial treatment in multiple sclerosis patients: a case-based approach. *Arg Neuropsiquiatr.* 2022;80(5 Suppl. 1):159–172. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-5128>.

20. Hodgkinson S, Wiendl H, Barkhof F, Montalbán X, Achiron A, Derfuss T et al. P073. Clinical Efficacy of Cladribine Tablets in Patients With Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis: 36-Month Interim Results From the Extension Trial to the MAGNIFY-MS Study. In: *ACTRIMS Forum 2024, West Palm Beach, February 29 – March 2, 2024*. Middleton: ACTRIMS; 2024. Available at: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/20258/presentation/240>.
21. Ziemssen T, Posevitz-Fejfar, Wagner T, Übler S, Richter J, Müller B, Penner IK. P772 Treatment Emergent Adverse Events Experienced Early and Transiently in the Treatment Course with Cladribine Tablets: Data from the CLEVER Real-World Study. *Mult Scler*. 2022;28(3 Suppl.):674. <https://doi.org/10.1177/13524585221123687>.
22. Sguigna PV, Hussain RZ, Okai A, Blackburn KM, Tardo L, Madinawala M et al. Cladribine tablets after treatment with natalizumab (CLADRINA) – rationale and design. *Ther Adv Neural Disord*. 2024;17:17562864241233858. <https://doi.org/10.1177/17562864241233858>.
23. Bigaut K, Cohen M, Durand-Dubief F, Maillart E, Planque E, Zephir H et al. How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP). *Mult Scler Relat Disord*. 2021;53:103076. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103076>.
24. Meca-Lallana V, García Domínguez JM, López Ruiz R, Martín-Martínez J, Arés Luque A, Hernández Pérez MA et al. Expert-Agreed Practical Recommendations on the Use of Cladribine. *Neurol Ther*. 2022;11(4):1475–1488. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00394-0>.

Информация об авторах:

Попова Екатерина Валериевна, д.м.н., заведующая межклубным отделением рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>; ani_retake1@mail.ru

Аброськина Мария Васильевна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней с курсом последилового образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; руководитель Центра рассеянного склероза, Краевая клиническая больница; 660049, Россия, Красноярск, ул. Карла Маркса, д. 346; <https://orcid.org/0000-0002-1454-1807>; mabroskina@yandex.ru

Бахтиярова Клара Закиевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; руководитель Республиканского центра рассеянного склероза, Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова; 450000, Россия, Уфа, ул. Достоевского, д. 132; <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>; bsmu-neuro@yandex.ru

Власов Ян Владимирович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; член СПЧ при Президенте РФ, сопредседатель Всероссийского союза пациентов, руководитель Совета общественных организаций по защите прав пациентов при Росздравнадзоре; <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>; sams99@inbox.ru

Давыдовская Мария Вафаевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заместитель главного внештатного специалиста невролога Департамента здравоохранения города Москвы, заместитель директора по науке, Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области; 143403, Россия, Московская область, Красногорск, ул. Карбышева, д. 4, лит. А, пом. 20; врач-невролог межклубного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>; mdavydovskaya@gmail.ru

Евдошенко Евгений Петрович, к.м.н., руководитель Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, Городская клиническая больница №31; 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>; e.evdoshenko@centremsc.com

Коробко Денис Сергеевич, к.м.н., заведующий Областным центром рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы, Государственная Новосибирская областная клиническая больница; 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 126; ассистент кафедры клинической неврологии и нейрогериатрии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; старший научный сотрудник лаборатории нейронаук Института «Международный томографический центр Сибирского отделения РАН»; 630090, Россия, Новосибирск, ул. Институтская, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>; denis.s.korobko@gmail.com

Нилов Алексей Иванович, врач-невролог высшей категории, Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середякина; 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159; <https://orcid.org/0000-0003-4489-3800>; colueram@yandex.ru

Сутормин Максим Викторович, главный внештатный специалист невролог Московской области, руководитель службы неврологии и реабилитации, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; <https://orcid.org/0009-0004-8742-6182>; nevromoniki@mail.ru

Тринитатский Юрий Владимирович, д.м.н., профессор, врач высшей категории, заслуженный врач Российской Федерации, директор Центра неврологии, Ростовская областная клиническая больница; 344015, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170; <https://orcid.org/0000-0001-9680-7308>; trinitatskiy.rch@gmail.com

Хабилов Фарит Ахатович, д.м.н., заслуженный деятель науки Республики Татарстан, заслуженный врач Российской Федерации, руководитель, Республиканский неврологический центр; 420132, Россия, Казань, ул. Адоратского, д. 30а; профессор, заведующий кафедрой неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>; faritkhabirolv@yandex.ru

Шейко Геннадий Евгеньевич, к.м.н., главный внештатный невролог г. Нижний Новгород, доцент кафедры медицинской реабилитации, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603155, Россия, Нижний Новгород, Верхневолжская набережная, д. 18/1; <https://orcid.org/0000-0003-0402-7430>; sheikogennadii@yandex.ru

Шумилина Мария Васильевна, к.м.н., руководитель поликлинического отделения Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, Городская клиническая больница №31; 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-7439-2690>; maria_shumillina@yahoo.com

Information about the authors:

Ekaterina V. Popova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistovaya St., Moscow, 127015, Russia; Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>; ani_retake1@mail.ru

Mariia V. Abroskina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases with a Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasensky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of the Multiple Sclerosis Center, Regional Clinical Hospital; 34B, Karl Marx St., Krasnoyarsk, 660049, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1454-1807>; mabroskina@yandex.ru

Klara Z. Bakhtiyarova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Head, Republican Center for Multiple Sclerosis, Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov; 132, Dostoevsky St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>; bsmu-neuro@yandex.ru

Yan V. Vlasov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Member of the Human Rights Council under the President of the Russian Federation, co-chairman of the All-Russian Union of Patients, head of the Council of Public Organizations for the Protection of Patients' Rights under Roszdravnadzor; <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>; sams99@inbox.ru

Maria V. Davydovskaia, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Deputy Chief Freelance Neurologist of the Moscow Department of Health, Deputy Director for Science, Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of the Ministry of Health of the Moscow Region; 4, lit. A, room 20, Karbysheva St., Moscow Region, Krasnogorsk, 143403, Russia; Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>; mdavydovskaya@gmail.ru

Evgeniy P. Evdoshenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the St Petersburg City Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital No. 31; 3, Dynamo Ave., St Petersburg, 197110, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>; e.evdoshenko@centremms.com

Denis S. Korobko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Regional Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases of the Nervous System, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital; 126, Nemirovich-Danchenko St., 630087, Novosibirsk, Russia; Assistant of the Department of Clinical Neurology and Neurogeriatrics, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; Senior Researcher of the Laboratory of Neurosciences, Institute "International Tomography Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences"; 3A, Institutskaya St., Novosibirsk, 630090, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>; denis.s.korobko@gmail.com

Aleksej I. Nilov, Neurologist of the Highest Category, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin; 159, Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4489-3800>; colueram@yandex.ru

Maksim V. Sutormin, Chief Freelance Specialist Neurologist of the Moscow Region, Head of the Neurology and Rehabilitation Service, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Shchepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-8742-6182>; neuromoniki@mail.ru

Yuriy V. Trinitatskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Doctor of the Highest Category, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the Center for Neurology, Rostov Regional Clinical Hospital; 170, Blagodatnaya St., Rostov-on-Don, 344015, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9680-7308>; trinitatskiy.rch@gmail.com

Farit A. Khabirov, Dr. Sci. (Med.), Honored Scientist of the Republic of Tatarstan, Honored Doctor of the Russian Federation, Head, Republican Neurological Center; 30A, Adoratsky St., Kazan, 420132, Russia; Professor, Head of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>; faritkhabirov@yandex.ru

Gennadii E. Sheiko, Cand. Sci. (Med.), Chief Freelance Neurologist of Nizhny Novgorod, Associate Professor of the Department of Medical Rehabilitation, Privolzhsky Research Medical University; 18/1, Verkhnevolzhskaya Emb., Nizhny Novgorod, 603155, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0402-7430>; sheikogennadii@yandex.ru

Maria V. Shumilina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Outpatient Department of the St Petersburg City Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital No. 31; 3, Dynamo Ave., St Petersburg, 197110, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7439-2690>; maria_shumillina@yahoo.com

Парентеральная анти-В-клеточная терапия рассеянного склероза: от истоков до создания российского препарата дивозилимаб

Е.В. Попова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>, ani_retake1@mail.ru

С.Р. Зейналова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9261-2159>

¹ Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

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

Резюме

Рассеянный склероз является хроническим заболеванием, которое приводит к инвалидизации в молодом трудоспособном возрасте. В качестве терапии применяются препараты, изменяющие течение рассеянного склероза. Существует две модели терапии – эскалация и индукция. В последнее время многие специалисты отдают предпочтение именно индукционному подходу в лечении и как можно раньше назначают высокоэффективные препараты. Одним из перспективных направлений является парентеральная анти-В-клеточная терапия. История разработки данной группы препаратов начинается с момента успешного применения препарата ритуксимаб для лечения пациентов с рассеянным склерозом. Результаты проведенного исследования были настолько впечатляющими, что это послужило причиной для назначения данного препарата в рутинной практике по показаниям, не утвержденным в инструкции (off-label). Сейчас мы отмечаем, что в ряде европейских стран все больше пациентов находятся на терапии препаратом ритуксимаб. В последующем был разработан препарат окрелизумаб, который стал первым и единственным для лечения первично-прогрессирующего рассеянного склероза. В 2023 г. зарегистрирован российский препарат дивозилимаб, который также считается оригинальным из-за специфической модифицированной схемы гликозилирования Fc-фрагмента. Имея достаточный выбор высокоэффективных препаратов, мы должны помнить, что в погоне за эффективностью необходимо не забывать о безопасности применяемой терапии. Обсуждаются вопросы возможного применения расширенного интервала введения и редукции дозировки при длительном назначении данного вида терапии.

Ключевые слова: рассеянный склероз, анти-В-клеточная терапия, ритуксимаб, окрелизумаб, дивозилимаб, изменяющие течение рассеянного склероза препараты

Для цитирования: Попова ЕВ, Зейналова СР. Парентеральная анти-В-клеточная терапия рассеянного склероза: от истоков до создания российского препарата дивозилимаб. *Медицинский совет.* 2024;18(12):108–112. <https://doi.org/10.21518/ms2024-318>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Parenteral anti-B cell therapy for multiple sclerosis: From origins to the creation of the Russian drug divosilimab

Ekaterina V. Popova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>, ani_retake1@mail.ru

Svetlana R. Zeynalova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9261-2159>

¹ City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia

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

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic disease that leads to disability at the young, working age. Disease-modifying treatment are used to control multiple sclerosis. There are two models of therapy: escalation and induction. Recently, many experts have given preference to an induction approach to treatment, when highly effective drugs are prescribed as early as possible. One promising direction is parenteral anti-B cell therapy. The history of the development of this drug group begins with the successful use of Rituximab for the treatment of patients with multiple sclerosis. The results of the study were so impressive that this was the reason for prescribing this therapy off-label in routine practice. And we are now noticing an increase in the number of patients on therapy with the Rituximab in European countries. Subsequently, the Ocrelizumab was developed, which became the first and only drug for the treatment of primary progressive multiple sclerosis. Divosilimab (Russian-made drug) was registered in 2023, which is also considered original due to the specific modified glycosylation scheme of the Fc-fragment. Having a sufficient selection of highly effective drugs, we must remember that in the pursuit of effectiveness we must not forget about the safety of the therapy. The issues of the possible use of an extended administration interval and reduction of the used dosage with long-term use of this type of therapy are discussed.

Keywords: multiple sclerosis, anti-B cell therapy, rituximab, ocrelizumab, divosilimab, disease modifying therapy of multiple sclerosis

For citation: Popova EV, Zeynalova SR. Parenteral anti-B cell therapy for multiple sclerosis: From origins to the creation of the Russian drug divosilimab. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(12):108–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-318>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунно опосредованное заболевание центральной нервной системы, приводящее к инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста. Наиболее распространенный тип течения заболевания на момент постановки диагноза – ремиттирующий РС (РРС), который характеризуется периодами обострений и ремиссий. С течением времени обострения развиваются реже, а неврологический дефицит продолжает медленно нарастать, что говорит о переходе во вторично-прогрессирующее течение. Также в особую немногочисленную группу выделяются пациенты с первично-прогрессирующим РС (ППРС), когда с самого начала отмечается медленное нарастание инвалидизации без обострений. Патогенез заболевания к настоящему времени до конца не изучен, так же как нет четкого понимания причин столь вариабельного течения болезни у разных пациентов. Однако к настоящему времени уже известно, что одну из ключевых ролей в каскаде иммунологических реакций, приводящих к поражению центральной нервной системы, играют CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты, а также CD20⁺ В-лимфоциты. Более детальное изучение механизмов развития заболевания открывает новые возможности для разработки лекарственных средств для пациентов с РС.

За последние 30 лет терапевтические подходы к терапии РС существенно изменились. Первыми препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), были инъекционные иммуномодуляторы (глатирамера ацетат и препараты интерферона-β), эффективность которых не превышает 30% по данным снижения среднегодовой частоты обострения. За многие годы их применения эффективность и профиль безопасности достаточно хорошо изучены, что позволяет продолжать их назначение пациентам с умеренной активностью РС и отягощенным соматическим анамнезом. Вслед за инъекционными иммуномодуляторами пришли пероральные синтетические препараты нового поколения и парентеральные биологические лекарственные средства. Однако большинство препаратов разработаны для РРС и только несколько – для прогрессирующих форм РС.

Классическим подходом к терапии считается эскалационный алгоритм, когда изначально назначаются ПИТРС 1-й линии (инъекционные иммуномодуляторы, таблетированные препараты терифлуномид и диметилфумарат) [1–4]. При неэффективности данных препаратов пациент переводится на терапию ПИТРС 2-й линии. Для пациентов же с исходно агрессивным течением заболевания предусмотрена индукционная схема терапии, когда сразу назначаются ПИТРС 2-й линии (финголимод, кладрибин, натализумаб, окрелизумаб, алемтузумаб),

которые характеризуются не только высокой эффективностью, но и большей настороженностью в отношении рисков развития побочных эффектов.

За последние несколько лет в литературе мы все больше сталкиваемся с критикой в адрес эскалационного подхода к терапии РС. Проводимые исследования показывают, что чем дольше пациенты остаются на менее эффективной терапии или теряют время при переходе с 1-й линии ПИТРС на 2-ю, тем более выражен накопленный ими необратимый неврологический дефицит [5–7]. Более активная позиция в отношении раннего назначения ПИТРС 2-й линии положительно влияет на инвалидизацию пациентов, что подтверждается накопленным международным опытом в назначении данной группы препаратов на начальных сроках заболевания [8, 9], и одна из ведущих позиций в частоте назначения во всем мире отводится инфузионной анти-В-клеточной терапии.

Целью данной публикации является проведение анализа эволюции парентеральной анти-В-клеточной терапии для лечения пациентов с РС, в том числе на территории Российской Федерации.

ПРЕПАРАТЫ АНТИ-В-КЛЕТОЧНОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИИ

История открытия направления анти-В-клеточной терапии для РС начинается в 2007 г., когда были опубликованы результаты 2-й фазы исследования препарата ритуксимаб для лечения пациентов с РРС [10–13]. В ходе данного исследования была продемонстрирована высокая эффективность, и именно с этого момента CD20⁺ В-лимфоцит стал рассматриваться как один из ключевых игроков в патогенезе РС.

Ритуксимаб представляет собой моноклональное химерное антитело IgG1, нацеленное на CD20⁺ антиген В-лимфоцита, что приводит к деплеции данных клеток. CD20⁺ представляет собой трансмембранный белок, расположенный только на пре-В-клетках, зрелых В-клетках и В-клетках памяти, регулирует инициацию клеточного цикла, дифференциацию и связывание с ритуксимабом (или другим антителом против CD20⁺), быстро вызывая гибель клеток за счет антителозависимого клеточного фагоцитоза, антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплементзависимой цитотоксичности и апоптоза. Ритуксимаб одобрен для лечения В-клеточной лимфомы, лейкомии, системного васкулита и ревматоидного артрита¹. Назначение при РС проводится по показаниям,

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Мабтера®. Номер ЛП-№(004370)-(РГ-РУ), дата регистрации 22.01.2024. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bd5c0f0d-ff97-4b74-b93c-e53c265933a1.

не утвержденным в инструкции (off-label). Исследования применения препарата ритуксимаб для лечения РС было приостановлено из-за более приоритетного направления – разработки препарата окрелизумаб. Но несмотря на это, во многих странах продолжается применение препарата ритуксимаб off-label при РС. Так, например, в ряде европейских стран с 2010 г. отмечается неуклонный рост количества пациентов, которые находятся на лечении препаратом ритуксимаб в сравнении с другими ПИТРС, зарегистрированными для РС [14]. В 2023 г. после длительных дискуссий Всемирная организация здравоохранения включила препарат ритуксимаб в список важнейших лекарственных средств для лечения РС².

Следующим в очереди линейки анти-В-клеточной терапии для инфузионного применения согласно дате регистрации в РФ стоит препарат окрелизумаб, который можно отнести к инновационным лекарственным средствам в связи с тем, что он обладает доказанной эффективностью не только при рецидивирующем РС, но и при ППРС. Окрелизумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, за счет чего достигается меньшая иммуногенность в сравнении с химерным. После связывания с CD20⁺ на поверхности В-клеток окрелизумаб селективно уменьшает их количество посредством антителозависимого клеточного фагоцитоза, антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплементзависимой цитотоксичности и апоптоза. Способность к восстановлению В-клеток и существующий гуморальный иммунитет сохраняются. Кроме того, окрелизумаб не влияет на врожденный иммунитет и общее количество Т-клеток. В ходе проведенных исследований OPERA I, II и ORATORIO была доказана эффективность препарата окрелизумаб при рецидивирующем РС и ППРС, что послужило основанием для успешной регистрации [15, 16].

К настоящему времени в мире уже большое количество пациентов с РС получают терапию препаратом окрелизумаб, проводя инфузии каждые 6 мес. в соответствии с инструкцией по применению лекарственного средства³. По мере получения практического опыта стали появляться публикации о развитии гипогаммаглобулинемии на фоне длительного применения данной терапии, что, безусловно, может приводить к повышенным рискам развития инфекционных осложнений [17, 18]. Для минимизации таких рисков обсуждаются вопросы редукции применяемой дозировки после двухлетней стандартной терапии препаратом окрелизумаб [19]. Опубликованы данные о том, что удлинение интервала введения препарата, в том числе с 9 до 72 нед., не приводит к повышению активности заболевания [20–22]. Ряд исследователей предлагают для решения вопроса об увеличении интервала введения ориентироваться на уровень субпопуляций CD19⁺ и CD27⁺ В-клеток памяти [23]. Согласно опубликованным данным проведенных исследований, применение в рутинной

практике расширенного интервала дозирования снижает риски развития гипогаммаглобулинемии [24–27].

В марте 2023 г. в РФ был зарегистрирован препарат для парентеральной анти-В-клеточной терапии дивозилимаб. Это первое моноклональное антитело российского производства для лечения пациентов с рассеянным склерозом с обострениями (PPC и вторично-прогрессирующий РС с обострениями)⁴. В ходе двухлетнего клинического исследования BCD-132-4/MIRANTIBUS было отмечено стойкое подавление клинической (значимое снижение среднегодовой частоты обострений и замедление прогрессирования) и МРТ-активности заболевания в сравнении с терифлуномидом. Зарегистрированные нежелательные реакции в виде инфузионных реакций и отклонения лабораторных показателей от нормы, такие как снижение количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, были ожидаемыми, имели легкую или умеренную степень тяжести и разрешились без негативных последствий [28].

Дивозилимаб представляет собой инновационное, следующее в классе гуманизированное моноклональное антитело против поверхностного антигена CD20⁺, который экспрессируется В-лимфоцитами – пре-В-клетками, зрелыми В-клетками и В-клетками памяти. Являясь антителом с усовершенствованной формулой и модифицированной схемой гликозилирования Fc-фрагмента, дивозилимаб обладает повышенным сродством с FcγRIII-рецепторами на поверхности эффекторных клеток иммунной системы в сравнении с моноклональными антителами без подобной модификации. Именно модифицированная схема гликозилирования Fc-фрагмента делает препарат дивозилимаб оригинальным, так как в результате этого более эффективно индуцируется антителозависимая клеточная цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз, что проявляется в более выраженном истощении пула В-клеток. Избирательно связываясь с CD20⁺ В-лимфоцитами и подавляя активность острого воспалительного заболевания, дивозилимаб представляет собой высокоэффективную опцию для лечения пациентов с РС [29].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка А., 1978 года рождения, без отягощенного соматического анамнеза, в 2017 г. отметила чувствительные нарушения в левой ноге, однако к врачам не обращалась, и симптомы самостоятельно регрессировали в течение месяца. Летом 2019 г. отметила онемение в обеих ногах с распространением на нижнюю часть корпуса. После консультации неврологом по месту жительства была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга и шейного отдела спинного мозга, на которой были выявлены очаговые изменения перивентрикулярно, юкстокортикально и субтенториально, а также очаг в спинном мозге на уровне позвонка С₆, который накапливал контраст. Пациентке поставлен диагноз PPC в соответствие с критериями McDonald

² The selection and use of essential medicines 2023. Executive summary of the report of the 24th WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines. 24–28 April 2023. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371291/WHO-MHP-HPS-EML-2023.01-eng.pdf>.

³ Государственный реестр лекарственных средств. Окревус®. Номер ЛП-№(003473)-(PF-RU), дата регистрации 20.10.2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9b21fc5a-48d6-48a7-afed-c8695d6205fa.

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. ИВЛИЗИ®. Номер ЛП-№(002035)-(PF-RU), дата регистрации 24.03.2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=588dfb7f-fdc5-4d4f-a11a-92c19f3d3bcc.

от 2017 г., проведена гормональная пульс-терапия с полным регрессом симптоматики в течение месяца и назначена терапия препаратом глатирамера ацетат 20 мг подкожно ежедневно. Однако на данной терапии отмечалось сохранение активности заболевания в виде инвалидирующих обострений (шкала EDSS (Expanded Disability Status Scale) в ремиссии 4,0 балла) с частотой до 2 раз в год, в связи с чем было принято решение о переводе на ПИТРС 2-й линии. С лета 2021 г. пациентка начала анти-В-клеточную терапию в рамках клинического исследования BCD-132-4/MIRANTIBUS (расслепление после завершения исследования подтвердило включение пациентки в группу лечения препаратом дивозилимаб). За период терапии в рамках клинического исследования у пациентки не отмечалось клинической и нейрорентгенологической активности заболевания, что позволило при завершении программы продолжить успешную терапию препаратом дивозилимаб за счет индивидуального лекарственного обеспечения по месту жительства. На сегодняшний день пациентка продолжает терапию уже 3 года и каких-либо признаков активности заболевания не отмечается, сохраняется 4,0 балла по шкале EDSS. Также отмечается хорошая переносимость и отсутствие развития возможных побочных реакций.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рутинной практике мы все чаще сталкиваемся с вариантами агрессивного течения РС, когда или исходно, или уже на терапии ПИТРС 1-й линии отмечается высокая активность болезни. В результате этого пациент имеет высокие риски быстрой инвалидизации, что и произошло с пациенткой в описанном клиническом случае. Назначение высокоэффективной терапии позволило стабилизировать течение болезни, однако накопленный к моменту начала терапии неврологический дефицит уже не подлежит

регрессу. Именно такие случаи все чаще наводят на размышления о необходимости как можно более раннего назначения высокоэффективных препаратов, в связи с чем очень актуальным становится вопрос своевременной корректировки клинических рекомендаций по лечению РС в соответствии с накопленным международным опытом терапии таких пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия ПИТРС применяется для снижения активности заболевания, и, безусловно, замечательно, что к настоящему времени в нашем арсенале есть препараты с разными механизмами действия. Однако в погоне за эффективностью не стоит забывать о безопасности применяемого лечения. Анти-В-клеточная терапия занимает одну из ведущих позиций в лечении РС, и все большему количеству пациентов назначаются препараты данной группы. Более того, мы отмечаем появление разнообразия анти-В-клеточных препаратов, разработка которых нацелена в том числе на снижение иммуногенности при сохранении высокой эффективности. Несмотря на это, с целью избегания повышения рисков развития возможных побочных эффектов необходимо четко следовать плану управления рисками. Также, вероятно, необходимо задуматься о коррекции частоты введения и дозирования у пациентов, получающих данный вид терапии длительное время. С целью получения высокого уровня доказательства необходимо проведение большего количества исследований с применением как расширенного интервала дозирования, так и уменьшенной дозировки препарата у пациентов, уже находящихся на анти-В-клеточной терапии, для инфузионного применения.



Поступила / Received 04.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 26.06.2024
Принята в печать / Accepted 19.07.2024

Список литературы / References

- Edan G, Le Page E. Escalation Versus Induction/High-Efficacy Treatment Strategies for Relapsing Multiple Sclerosis: Which is Best for Patients? *Drugs*. 2023;83(15):1351–1363. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01942-0>.
- Comi G. Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. *Neural Sci*. 2008;29(2 Suppl):S253–255. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0954-x>.
- Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(6):449–457. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.04.004>.
- Casanova B, Quintanilla-Bordás C, Gascón F. Escalation vs. Early Intense Therapy in Multiple Sclerosis. *J Pers Med*. 2022;12(1):119. <https://doi.org/10.3390/jpm12010119>.
- He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307–316. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30067-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30067-3).
- Merkel B, Butzkueven H, Traboulsee AL, Havrdova E, Kalincik T. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(6):658–665. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.04.010>.
- Trojano M, Tintore M, Montalban X, Hillert J, Kalincik T, Iaffaldano P et al. Treatment decisions in multiple sclerosis – insights from real-world observational studies. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(2):105–118. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.188>.
- Filippi M, Danesi R, Derfuss T, Duddy M, Gallo P, Gold R et al. Early and unrestricted access to high-efficacy disease-modifying therapies: a consensus to optimize benefits for people living with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2022;269(3):1670–1677. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10836-8>.
- Prosperini L, Mancinelli CR, Solaro CM, Nociti V, Haggagi S, Cordioli C et al. Induction Versus Escalation in Multiple Sclerosis: A 10-Year Real World Study. *Neurotherapeutics*. 2020;17(3):994–1004. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00847-0>.
- Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, Lauber J, Tutlam NT, Parks BJ et al. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: a 52-week phase II trial. *Neurology*. 2010;74(23):1860–1867. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e24373>.
- Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol*. 2008;63(3):395–400. <https://doi.org/10.1002/ana.21363>.
- Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol*. 2022;269(1):159–183. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10362-z>.
- Cross AH, Stark JL, Lauber J, Ramsbottom MI, Lyons JA. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2006;180(1-2):63–70. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.06.029>.
- Alping P. Disease-modifying therapies in multiple sclerosis: A focused review of rituximab. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2023;133(5):550–564. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13932>.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209–220. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>.

16. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221–234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>.
17. Nobile S, Beauchemin P. Hypogammaglobulinemia and Infection Risk in an Ocrelizumab-treated Multiple Sclerosis Cohort. *Can J Neurol Sci*. 2024;1–8. <https://doi.org/10.1017/cjn.2024.21>.
18. Seery N, Sharmin S, Li V, Nguyen AL, Meaton C, Atvars R et al. Predicting Infection Risk in Multiple Sclerosis Patients Treated with Ocrelizumab: A Retrospective Cohort Study. *CNS Drugs*. 2021;35(8):907–918. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00810-3>.
19. Tran TDQ, Hall L, Heal C, Haleagrahara N, Edwards S, Boggild M. Planned dose reduction of ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a single-centre observational study. *BMJ Neurol Open*. 2024;6(1):e000672. <https://doi.org/10.1136/bmjno-2024-000672>.
20. Novak F, Bajwa HM, Østergaard K, Berg JM, Madsen JS, Olsen DA et al. Extended interval dosing with ocrelizumab in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2024;30(7):847–856. <https://doi.org/10.1177/13524585241245296>.
21. Rodriguez-Mogeda C, van Lierop ZYG, van der Pol SMA, Coenen L, Hogenboom L, Kamermans A et al. Extended interval dosing of ocrelizumab modifies the repopulation of B cells without altering the clinical efficacy in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):215. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02900-z>.
22. Nasello M, Zancan V, Rinaldi V, Marrone A, Reniè R, Diamant S et al. Clinical and Immunological Impact of Ocrelizumab Extended Interval Dosing in Multiple Sclerosis: A Single-Center, Real-World Experience. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5353. <https://doi.org/10.3390/ijms25105353>.
23. Meng D, Sacco R, Disanto G, Widmer F, Jacober SLS, Gobbi C, Zecca C. Memory B cell-guided extended interval dosing of ocrelizumab in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2024;30(7):857–867. <https://doi.org/10.1177/13524585241250199>.
24. Allen C, Russell M, Pendlebury J, Vollmer B, Moswela O, Raza PT et al. Extended interval dosing of ocrelizumab reduces risk of developing hypogammaglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(9):e2. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-abn2.26>.
25. Schuckmann A, Steffen F, Zipp F, Bittner S, Pape K. Impact of extended interval dosing of ocrelizumab on immunoglobulin levels in multiple sclerosis. *Med*. 2023;4(6):361–372.e3. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2023.05.001>.
26. Bou Rjeily N, Fitzgerald KC, Mowry EM. Extended interval dosing of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis is not associated with meaningful differences in disease activity. *Mult Scler*. 2024;30(2):257–260. <https://doi.org/10.1177/13524585231208311>.
27. Zanghi A, Ferraro D, Callari G, Valentino P, Granella F, Patti F et al. Ocrelizumab Extended Interval Dosing in Primary Progressive Multiple Sclerosis: An Italian Experience. *Curr Neuroparmacol*. 2024;22(2):339–345. <https://doi.org/10.2174/1570159X22666231002142709>.
28. Бойко АН, Алифиров ВМ, Лукашевич ИГ, Гончарова ЗА, Грешнова ИВ, Заславский ЛГ и др. Эффективность и безопасность двухлетней терапии дивозилимабом у пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4):86–96. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404186>.
Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, Goncharova ZA, Greshnova IV, Zaslavsky LG et al. Long-term efficacy and safety of divozilimab during 2-year treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-4/MIRANTIBUS. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4):86–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404186>.
29. Бойко АН, Алифиров ВМ, Лукашевич ИГ, Гончарова ЗА, Грешнова ИВ, Заславский ЛГ и др. Эффективность и безопасность 48 недельного применения моноклонального антитела против CD20 дивозилимаба у пациентов с рассеянным склерозом: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(7-2):43–52. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312307243>.
Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, Goncharova ZA, Greshnova IV, Zaslavsky LG et al. Efficacy and safety of antiCD20 monoclonal antibody divozilimab during 48-week treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-4/MIRANTIBUS. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(7-2):43–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202312307243>.

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 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:

Попова Екатерина Валериевна, д.м.н., заведующая межклубным отделением рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ani_retake1@mail.ru

Зейналова Светлана Рустамовна, к.м.н., заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

Information about the authors:

Ekaterina V. Popova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ani_retake1@mail.ru

Svetlana R. Zeynalova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Clinical Expert Work, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia

Применение тофацитиниба при псориатическом артрите (обзор литературы)

И.А. Шафиева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0475-8391>, ifabtdf@yandex.ru

С.В. Булгакова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>, osteoporosis@gmail.com

Д.П. Курмаев², <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>, geriatry@mail.ru

Е.В. Тренева², <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>, geriatry@mail.ru

¹ Клиники Самарского государственного медицинского университета; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165б

² Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

³ Министерство здравоохранения Самарской области; 443010, Россия, Самара, ул. Ленинская, д. 73

Резюме

Введение. Псориатический артрит (ПсА) – хроническое системное иммуноопосредованное воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, представляет собой сложную воспалительную артропатию с гетерогенным спектром проявлений. Стойкое воспаление может привести к разрушению суставов и инвалидизации, которые можно предотвратить при ранней диагностике и лечении. Несмотря на обширный терапевтический арсенал, контроль заболевания у значительной части пациентов является неоптимальным. Представляет интерес оценка эффективности ингибитора янус-киназ (JAK-киназ) тофацитиниба при лечении псориаза и ПсА.

Цель. Оценить возможности применения тофацитиниба при лечении псориаза и псориатического артрита.

Материалы и методы. Выполнен поиск литературы по данной тематике в базах электронных научных медицинских библиотек PubMed, PubMed Central, Scopus, eLibrary.Ru (до 29 февраля 2024 г.). Наша обзорная научная статья основана на ранее проведенных исследованиях и не содержит каких-либо исследований с участием животных или людей, проведенных кем-либо из авторов нашей статьи.

Результаты. Рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали высокую эффективность тофацитиниба при лечении ПсА. Тофацитиниб является современным эффективным лекарственным препаратом для лечения псориаза и ПсА с хорошим профилем эффективности и приемлемым профилем безопасности. Дальнейшие долгосрочные расширенные исследования и клинические данные помогут расширить роль тофацитиниба в лечении этих заболеваний.

Заключение. Литературные данные свидетельствуют о высокой эффективности тофацитиниба при лечении псориаза и псориатического артрита. Применение тофацитиниба является многообещающим в лечении пациентов с ПсА, особенно пациентов,отягощенных остаточными явлениями заболевания и болью.

Ключевые слова: ингибиторы янус-киназы, ингибиторы JAK, псориатический артрит, спондилоартрит, тофацитиниб, псориаз

Для цитирования: Шафиева ИА, Булгакова СВ, Курмаев ДП, Тренева ЕВ. Применение тофацитиниба при псориатическом артрите (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2024;18(12):114–122. <https://doi.org/10.21518/ms2024-230>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of tofacitinib in psoriatic arthritis (literature review)

Irina A. Shafieva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0475-8391>, ifabtdf@yandex.ru

Svetlana V. Bulgakova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>, osteoporosis@gmail.com

Dmitriy P. Kurmaev², <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>, geriatry@mail.ru

Ekaterina V. Treneva², <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>, geriatry@mail.ru

¹ Clinics of the Samara State Medical University; 165b, Karl Marks St., Samara, 443079, Russia

² Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

³ Ministry of Health of the Samara Region; 73, Lenin St., Samara, 443010, Russia

Abstract

Introduction. Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic systemic immune-mediated inflammatory disease of the musculoskeletal system, and is a complex inflammatory arthropathy with a heterogeneous spectrum of manifestations. Persistent inflammation can lead to joint destruction and disability, which can be prevented with early diagnosis and treatment. Despite the extensive therapeutic arsenal, disease control in a significant proportion of patients is suboptimal. It is of interest to evaluate the effectiveness of the janus kinase inhibitor (JAK kinase) tofacitinib in the treatment of psoriasis and PsA.

Aim. Evaluate the possibilities of using tofacitinib in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis.

Materials and methods. We searched for literature on this topic in the databases of the electronic scientific medical libraries PubMed, PubMed Central, Scopus, eLibrary.Ru (until February 29, 2024). Our review scientific article is based on previously conducted research and does not contain any studies involving animals or humans conducted by any of the authors of our article.

Results. Randomized controlled trials have demonstrated the high efficacy of tofacitinib in the treatment of PsA. Tofacitinib is a modern effective drug for the treatment of psoriasis and PsA, with a good efficacy profile and an acceptable safety profile. Further long-term expanded research and clinical data will help expand the role of tofacitinib in the treatment of these diseases.

Conclusion. The literature data indicate the high efficacy of tofacitinib in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. The use of tofacitinib is promising in the treatment of patients with PsA, especially patients burdened with residual disease phenomena and pain.

Keywords: janus kinase inhibitors, JAK inhibitors, psoriatic arthritis, spondyloarthritis, tofacitinib, psoriasis

For citation: Shafieva IA, Bulgakova SV, Kurmaev DP, Treneva EV. Use of tofacitinib in psoriatic arthritis (literature review). *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(12):114–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-230>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – хроническое воспалительное заболевание кожи, поражающее до 3% населения во всем мире [1, 2]. Псориаз считается кожным фенотипом системного воспалительного заболевания, обозначаемого термином «псориатическая болезнь» (ПсБ). ПсБ имеет несколько внекожных проявлений, таких как воспалительное поражение суставов, приводящее к псориатическому артриту (ПсА), и менее частые кишечные и глазные проявления [3]. Сообщалось об увеличении частоты сопутствующих заболеваний, таких как гипертония, сахарный диабет 2-го типа (СД2), дислипидемия, ожирение, метаболический синдром на фоне ПсБ [3–7]. ПсА – хроническое системное иммуноопосредованное воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата. ПсА может наблюдаться примерно у трети пациентов с псориазом, проявляясь дактилитом, энтезитом, поражением периферических и/или аксиальных суставов [8].

Разработаны и широко применяются в практике опросники для диагностики ПсА у пациентов с псориазом. Они представляют собой полезные инструменты для скрининга ПсА: Toronto Psoriatic Arthritis Screen II (ToPAS II), Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation (PASE), Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) и Early Arthritis for Psoriatic Patients (EARP) [9]. При верификации поражения суставов используются несколько комплексных показателей активности заболевания: комплексный индекс активности псориатического заболевания (Composite Psoriatic Disease Activity Index, CPDAI), влияние заболевания на ПсА (PsA Impact of Disease, PsAID), оценка активности заболевания псориатическим артритом (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score, PASDAS), индекс активности заболевания при псориатическом артрите (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis, DAPSA) [10].

Боль является одним из наиболее распространенных симптомов у пациентов с ПсА и негативно влияет на качество жизни пациентов [11]. Боль – это один из основных признаков воспаления (наряду с покраснением, отеком, жаром и потерей функции) [12]. При прогрессировании ПсА боль может возникать в результате структурного повреждения сустава, в т. ч. из-за развития вторичного остеоартрита [13]. Однако значительный процент пациентов, достигших низкой активности заболевания или ремиссии, продолжают сообщать об «остаточной боли» даже при отсутствии структурных повреждений суставов [14].

Наличие остаточной боли, несмотря на прекращение воспаления, предполагает присутствие дополнительных невоспалительных процессов, но лежащие в основе остаточной боли механизмы до конца не изучены [13].

F.R. Nieto et al. была выдвинута гипотеза, что центральная сенситизация, обусловленная микроглией (исследованная на модели грызунов), может играть определенную роль в возникновении боли [15].

Кроме того, в развитии болевого синдрома при ПсА оказывает влияние сопутствующая фибромиалгия [16]. Следует отметить, что потенциальное воздействие местного воспаления на периферические нервные окончания может способствовать гипералгезии в пораженных суставах [13].

Современные лекарственные препараты для лечения ПсА должны купировать воспаление, болевой синдром, в т. ч. остаточную боль, и улучшать качество жизни пациентов в целом. Изучение провоспалительных внутриклеточных путей JAK/STAT, участвующих в патогенезе псориаза, облегчило идентификацию и разработку новых терапевтических молекул, способных ингибировать/уменьшать сигнальные эффекты множества цитокинов и фактора роста на клетки-мишени.

Тофацитиниб представляет собой современный лекарственный препарат из группы ингибиторов JAK-киназ, который успешно применяется в лечении ПсА [17–19]. Тофацитиниб – это синтетическая малая молекула, которая является пероральным ингибитором янус-киназ. Этот препарат был одобрен для применения Американской ассоциацией по питанию и лекарственным препаратам (FDA) в апреле 2012 г. для лечения ревматоидного артрита (РА), ПсА, язвенного колита, ювенильного идиопатического артрита с полиартикулярным течением [20]. Тофацитиниб выпускается в форме таблеток в дозировках 5 и 10 мг и в лекарственной форме пролонгированного действия (XR) в дозе 11 мг для перорального приема взрослыми, а также в виде раствора для приема внутрь в дозе 1 мг/мл для детей в возрасте 2 лет и старше [20]. **Целью** работы будет являться оценка возможности применения тофацитиниба при лечении псориаза и псориатического артрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполняли поиск литературы по данной тематике в базах электронных научных медицинских библиотек PubMed, PubMed Central, Scopus, eLibrary.Ru (до 29 февраля 2024 г.). Ключевые слова и термины MESH для поиска: Janus kinase inhibitors, JAK inhibitors, Psoriatic arthritis, Spondyloarthritis; Tofacitinib, psoriasis. После поиска были отобраны типы статей: метаанализы, обзоры литературы, клинические испытания, отчеты о клинических случаях из практики. Наша обзорная научная статья основана на ранее проведенных исследованиях и не содержит каких-либо исследований с участием животных или людей, проведенных кем-либо из авторов нашей статьи.

ПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

ПсБ имеет сложные и до сих пор окончательно не выясненные патофизиологические механизмы [3]. Отличительной чертой псориаза является длительное воспаление с вовлечением множества врожденных и адаптивных клеточных путей, которые приводят к неконтролируемой пролиферации и дисфункциональной дифференцировке кератиноцитов [21, 22].

Наиболее частым клиническим проявлением псориаза, составляющим 80–90% всех случаев, является бляшечный псориаз (обыкновенный псориаз), который характеризуется четко очерченными папуло-плоскоклеточными бляшками, поражающими чаще всего колени, локти, туловище, волосистую часть головы и ногти [23]. Псориазные поражения кожи часто сопровождаются зудом, болью, ощущением жжения, шелушением. При тяжелом течении кожные проявления псориаза могут оказывать значительное негативное влияние на качество жизни пациентов [9, 24, 25]. У пациентов с ПсА нарушение физических функций может привести к снижению трудоспособности, что усугубляет экономическое бремя заболевания [16].

На фоне ПсБ может происходить отягощение сопутствующей хронической неинфекционной патологии. Так, рядом авторов отмечены ассоциации ПсБ с метаболическим синдромом, СД2 и сердечно-сосудистой патологией [4, 5]. Еще в 2020 г., в разгар пандемии новой коронавирусной инфекции, C. Marasca et al. предположили взаимосвязь между перенесенным COVID-19 и хроническими иммуновоспалительными заболеваниями кожи [6]. В 2022 г. была опубликована работа A. Ruggiero et al. «The impact of COVID-19 infection on patients with psoriasis treated with biologics: an Italian experience», в которой подчеркивалась негативная роль новой коронавирусной инфекции в качестве триггера, запускающего каскад воспалительных реакций у пациентов с псориазом [23]. Связь между псориазом и сопутствующими заболеваниями считается долгосрочным следствием системного воспаления; следовательно, псориаз требует адекватного и своевременного лечения с целью контроля не только кожных, но и внекожных проявлений и системного воспаления [3].

Было обнаружено, что несколько цитокинов играют ключевую роль в развитии и поддержании воспалительных процессов, лежащих в основе псориазных поражений. В частности, считается, что ось IL-23/Th17 играет центральную роль [26]. W.H. Boehncke, M.P. Schön отмечено, что IL-23 стимулирует дифференцировку и пролиферацию клеток Th17, которые продуцируют высокие уровни IL-17 и IL-22, вызывая пролиферацию кератиноцитов и другие типичные признаки псориаза [1].

Однако псориаз нельзя считать заболеванием, ограниченным только поражениями кожи. Псориаз – это мультисистемное расстройство, при котором поражение кожи представляет собой наиболее клинически очевидную часть генерализованного воспалительного состояния. Современные научные данные показывают, что воспаление

при псориазе затрагивает организм на более глубоком уровне, чем кожа. При псориазе средней и тяжелой степени повышенные уровни провоспалительных маркеров и цитокинов, таких как TNF- α , IL-6, IL-17, IL-23, были обнаружены не только в кожных бляшках, но и в крови [2, 3, 10]. Цитокины действуют как стимуляторы развития кожных поражений, а также способствуют системному течению псориаза и, таким образом, связывают локальную иммунную дисрегуляцию с генерализованным воспалительным состоянием [1–3].

ПсА является наиболее распространенным сопутствующим заболеванием при псориазе, он развивается у 30% больных псориазом [8].

Важную роль в патогенезе ПсА играет семейство путей JAK/STAT. Оно состоит из четырех цитоплазматических тирозинкиназ (JAK1, JAK2, JAK3 и Tyk2) и семи сигнальных трансдукторов (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b и STAT6), регулирующих сигнальные эффекты множества цитокинов и факторов роста на клетки [22].

JAK представляют собой внутриклеточные киназы, которые опосредуют передачу сигналов ключевых цитокинов (например, IL-23 и интерферонов I типа), участвующих в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний, включая бляшечный псориаз и ПсА. Дисфункции пути JAK/STAT приводят к пролиферации и регуляции важнейших патогенетических клеток, включая кератиноциты, лимфоциты Th17 и гамма-дельта-T-клетки [27]. JAK/STAT действуют как ключевые передатчики как провоспалительных, так и противовоспалительных сигналов при иммунорегуляции, а патогенные пути прямо и косвенно опосредуются JAK-зависимыми цитокинами [28]. Нарушение регуляции нескольких молекул, включая провоспалительные интерлейкины (IL), интерфероны (IFN), факторы роста и колониестимулирующие факторы (CSF), действует как лиганды рецепторов, связанных с интрацитоплазматическими JAK. Следовательно, JAK активируют белки STAT, которые транслоцируются в ядро, тем самым вызывая экспрессию синтеза ядерного фактора воспаления [29].

Многие исследователи подчеркивают, что пути JAK/STAT играют центральную роль в развитии и патогенезе воспалительных состояний, связанных с псориазом, а также при ПсА [29–32].

S. Singh et al. считают, что ключевую роль в патогенезе псориаза играет рецептор IL-23, который использует гетеродимер JAK2 и TYK2 для передачи сигнала [29].

Существует гормональное влияние на развитие заболевания. Эстрогены оказывают провоспалительное действие, поскольку они повышают уровень цитокинов, таких как TNF, IL-6 и IL-1. Напротив, тестостерон и прогестерон оказывают противовоспалительное действие, повышая уровень IL-4, IL-5 и IL-10. Кроме того, влияние уровня тестостерона действительно обратное коррелировало с активностью заболевания ПсА у мужчин, но эстрадиол не коррелировал с активностью заболевания [30].

A. Azuaga et al. полагают, что предрасполагающий генетический фон, инфекции, ожирение или биомеханические факторы действуют как триггеры и ускоряют начало заболевания. Цитокины взаимодействуют со своими

трансмембранными рецепторами, способствуя высвобождению еще большего количества цитокинов и привлекая эндотелиальные клетки, макрофаги, фибробласты, кератиноциты, дендритные клетки, эпителиальные клетки, хондроциты, остеокласты и остеобласт-зависимые клетки. Активация иммунной системы приводит к синовиту, энтезиту, эрозиям и поражениям суставного хряща и кожи [30].

Имеются данные о повышенной активации JAK1/STAT3/STAT1, которая может стимулировать воспалительный процесс в суставах, характеризующийся увеличением количества эффекторных клеток Th17 в синовиальной жидкости суставов у пациентов с активным ПсА [33].

Механическая нагрузка является важным фактором поддержания здоровья опорно-двигательного аппарата. Сухожилиям и связкам требуются физиологические уровни механической нагрузки для развития и поддержания структуры тканей. С другой стороны, патологические уровни нагрузки представляют собой биологический (механический) стресс, который вызывает опосредованный иммунной системой путь восстановления тканей в сухожилиях и связках. В настоящее время механический стресс также считается возможным пусковым механизмом для некоторых форм хронического воспалительного артрита, включая ПсА [30].

Энтезис – это анатомическое место, где сухожилия, связки и суставная капсула прикрепляются к кости, и оно подвергается биомеханической перегрузке, будучи восприимчивым к механическому стрессу (микротравме), который вызывает высвобождение цитокинов и факторов роста, приводящих к вторичному синовиту. Энтезит характеризует группу спондилоартритов, включая ПсА. Отмечено, что пациенты с псориазом с предшествующей травмой кости имели повышенный риск развития ПсА по сравнению с пациентами с псориазом без травмы [30].

В целом патогенез ПсА очень сложен, и его понимание все еще далеко от ясности из-за гетерогенности тканей и вовлеченных патогенных путей, несопоставимых клинических проявлений, варибельного прогрессирования и различных реакций на лечение.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Терапия псориаза состоит из поэтапного подхода как местного, так и системного лечения: местная терапия в основном показана при легкой форме псориаза, системная терапия – при среднетяжелой и тяжелой формах. Местная терапия и фототерапия хотя и могут обеспечить эффективное облегчение локализованных кожных симптомов, но мало влияют на основные причины заболевания. Поэтому псориаз легкой степени обычно хорошо контролируется местной терапией, при формах средней и тяжелой степени требуется системное лечение [34]. Достижения в области патогенеза ПсА выявили несколько воспалительных путей, управляемых цитокинами, на которые были успешно нацелены специфические ингибиторы [30].

Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) доказали эффективность

и безопасность различных местных средств при псориазических поражениях кожи: синтетические противоревматические препараты, модифицирующие заболевание (synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, csDMARDs), биологические противоревматические препараты (biological disease-modifying anti-rheumatic drugs, bDMARDs), а также ингибитор фосфодиэстеразы-4 (phosphodiesterase-4, PDE-4) апремиласт, одобренный для лечения кожных и суставных проявлений псориаза [23, 35].

Рекомендации по лечению как Европейской лиги борьбы с ревматизмом (EULAR), так и Группы по исследованию и оценке псориаза и псориазического артрита (GRAPPA) рекомендуют использовать обычные синтетические противоревматические препараты, модифицирующие заболевание (csDMARDs), в качестве лечения первой линии, за которыми следует апремиласт, биологическая терапия или использование целевых синтетических DMARDs, таких как ингибиторы янус-киназы (JAK) [30].

Системные препараты включают циклоспорин, ацитретин, метотрексат и фумараты. Однако их применение часто ограничено противопоказаниями (например, сердечно-сосудистыми заболеваниями, печеночной или почечной недостаточностью и т. д.) и риском нежелательных явлений [34, 36]. Так, циклоспорин противопоказан пациентам с артериальной гипертензией и почечной недостаточностью, а также имеет ряд неблагоприятных лекарственных взаимодействий на фоне полипрагмазии; ацитретин является тератогеном и может вызывать ухудшение липидного профиля; метотрексат токсичен, может ухудшать гемопоэз и повышать активность печеночных трансаминаз [3].

Несмотря на широкий спектр доступных вариантов лечения псориазической болезни, существует несколько проблем с современными методами лечения. Во-первых, фототерапия псориаза требует нескольких процедур в неделю, что может быть неудобно для пациентов, и она не является широкодоступной. Во-вторых, пероральная системная терапия может быть связана с органной токсичностью и межлекарственными взаимодействиями. В-третьих, биологические препараты являются дорогостоящими, их эффективность со временем может снижаться, и некоторые пациенты предпочитают неинъекционные способы введения лекарств. Таким образом, существует потребность в новых методах лечения для пациентов с ПсА.

Новый класс препаратов, которые в настоящее время исследуются для лечения различных аутоиммунных заболеваний, включая псориаз и ПсА, известен как ингибиторы янус-киназы. Новые препараты обеспечивают ингибирование JAK, что может подавлять/уменьшать сигнальные эффекты множества цитокинов и фактора роста на клетки-мишени [30].

ИНГИБИТОРЫ JAK-КИНАЗ

За последние годы фармакологические стратегии лечения ПсБ значительно расширились [3, 16, 37]. Терапевтический арсенал для лечения ПсА, как и других аутоиммунных воспалительных состояний, претерпел смену парадигмы

с появлением биологических противоревматических препаратов, модифицирующих заболевание (bDMARDs). Ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО, TNF) были первыми лицензированными моноклональными антителами для лечения ПсА. Несмотря на относительное изобилие доступных одобренных терапевтических средств и относительно успешное применение ингибиторов ФНО, остается ряд сложностей в лечении ПсА. Из-за многогранного клинического спектра ПсА, до 40% пациентов не реагируют на современные методы лечения или испытывают лишь частичный ответ [16, 38].

Кроме того, bDMARDs должны вводиться либо внутривенно, либо подкожно, учитывая их большую молекулярную массу, что создает потенциальные проблемы с соблюдением требований и удобством лечения. Следовательно, существует потребность в альтернативном, эффективном и удобно вводимом средстве для лечения всех ключевых областей ПсА при сохранении переносимости и безопасности [16].

Среди достижений в лекарственной терапии особое место занимает создание препаратов нового класса – ингибиторов JAK-киназ, которые в 2022 г., по словам Е.Л. Насонова, отметили 10-летний юбилей применения в ревматологии [38]. Действительно, в терапевтический арсенал были добавлены ингибиторы янус-киназ, тофацитиниб и упадацитиниб для лечения ПсА и деквацитиниб для лечения псориаза. Эти пероральные средства воздействуют непосредственно на воспалительные механизмы, лежащие в основе заболевания, как антагонисты внутриклеточного сигнального пути JAK и путем фосфорилирования STAT ингибируют транскрипцию провоспалительных цитокинов [38–40]. Естественная роль внутриклеточных янус-киназ заключается в фосфорилировании сигнальных преобразователей и активаторов транскрипционных ферментов (STATs), которые дополнительно влияют на экспрессию генов и кроветворение и функцию иммунных клеток [41]. Янус-киназы относятся к четырем подтипам тирозинкиназ (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2) [41].

Тофацитиниб проявляет свой механизм действия путем ингибирования внутриклеточных цитоплазматических нерецепторных ферментов тирозинкиназы JAK, которые участвуют в адаптивных и врожденных иммунных реакциях в процессе иммуноопосредованных воспалительных заболеваний [41]. Тофацитиниб проявляет свои ингибирующие эффекты более избирательно в отношении ферментов JAK1 и JAK3, дополнительно ограничивая передачу внутриклеточного фактора роста и опосредованных цитокинами сигналов по пути JAK-STAT. Подобно другим ингибиторам JAK, тофацитиниб блокирует фосфорилирование и внутриклеточную активацию сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции, дополнительно уменьшая их воспалительные эффекты [41].

Рекомендуемая доза тофацитиниба при лечении ПсА составляет 5 мг два раза в день или препарата пролонгированного действия (XR) 11 мг один раз в день. Пациентам с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени или умеренной печеночной недостаточностью рекомендуется принимать 5 мг один раз в день [20, 42].

Как и другие ингибиторы JAK, тофацитиниб метаболизируется печеночной системой цитохрома P450 (CYP), главным образом ферментом CYP3A4, в печени (70%) и выводится почками (30%). Период полувыведения тофацитиниба составляет 3 ч, а период полувыведения тофацитиниба XR – 6 ч [20, 43].

Эффективность и безопасность тофацитиниба были подтверждены в 12-недельном исследовании пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени с варьированием доз препарата. Частота ответа PASI75 была значительно выше во всех группах тофацитиниба: 25,0% (2 мг; $p < 0,001$), 40,8% (5 мг; $p < 0,0001$) и 66,7% (15 мг; $p < 0,0001$) по сравнению с плацебо (2,0%) [44]. Таким образом, тофацитиниб показал свою высокую эффективность при лечении бляшечного псориаза.

Ингибиторы JAK привлекают все большее внимание ревматологов в связи с их возможным использованием при лечении спондилоартрита, в т. ч. псориатической этиологии [28]. Спондилоартропатии включают группу хронических воспалительных заболеваний, включая ПсА и аксиальный спондилоартрит [28]. Синовиальную мембрану можно считать хорошей тканью-мишенью для лечебного эффекта ингибиторов JAK. Эти препараты способны уменьшать синовиальное воспаление и применяются в лечении ПсА. Взаимодействуя с внутриклеточным доменом рецепторов, связанных с JAK и STAT, тофацитиниб модулирует передачу сигнала, опосредованную различными цитокинами, такими как IL-6, IL-22, IL-23, гамма-интерферон и др. Предварительные данные свидетельствуют о влиянии тофацитиниба на фибробластоподобные синовиоциты пациентов с ПсА, снижая их проинвазивные и провоспалительные свойства [33].

Важное значение при терапии ПсА имеет купирование болевого синдрома. Доклинические данные нескольких исследований подчеркивают роль сигнального пути JAK/STAT в ноцицепции; например, данные, полученные на моделях нейропатической боли *in vivo*, показывают, что путь JAK/STAT3 может регулировать пролиферацию астроцитов позвоночника и поддержание нейропатической боли у грызунов [45].

М. Tsuda et al. в исследовании на модели животных (лабораторные крысы) наблюдали ядерную транслокацию STAT3 в астроцитах дорсального рога спинного мозга после повреждения нерва. Было обнаружено, что индуцированная повреждением пролиферация астроцитов требует активации сигнального пути JAK/STAT3. Авторы показали, что ингибирование JAK уменьшает количество пролиферирующих астроцитов дорсального рога и восстанавливает тактильную аллодинию (признак невропатической боли) [45].

Результаты этих экспериментальных исследований подтверждают важную роль сигнального пути JAK/STAT в ноцицепции. Данные об участии пути JAK/STAT в развитии ноципластической боли отсутствуют; однако, учитывая роль JAK/STAT и их зависимых и независимых цитокинов в центральной сенсibilизации, можно предположить положительное влияние ингибиторов JAK на центральную хроническую боль [15, 45]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы продемонстрировать эту гипотезу.

По мнению пациентов, именно быстрый и стойкий контроль боли является наиболее важным показателем эффективности противовоспалительной терапии, хотя механизмы противоболевого действия ингибиторов JAK полностью не изучены [38].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ряде исследований показано благоприятное влияние тофацитиниба на болевой синдром при анкилозирующем спондилоартрите. Так, результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с использованием тофацитиниба при анкилозирующем спондилите продемонстрировали быстрое и стойкое облегчение боли [46].

Тофацитиниб был оценен A. Deodhar et al. при анализе третьей фазы двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, включавшего 269 пациентов с анкилозирующим спондилоартритом и неадекватным ответом/непереносимостью НПВП. Уже на 16-й нед. в группе тофацитиниба наблюдался более высокий ответ по критериям Международного общества по спондилоартриту (Assessment in SpondyloArthritis International Society, ASAS20) по сравнению с группой плацебо (56,4% по сравнению с 29,4%; $p < 0,001$) [47].

При оценке влияния тофацитиниба на уменьшение болевого синдрома при спондилоартрите A. Ogdie et al. проанализировали результаты исследования, в котором приняли участие 3 330 пациентов с анкилозирующим спондилоартритом. Авторы сообщили об уменьшении боли в группе тофацитиниба по сравнению с плацебо к 12-й нед. В частности, изменение по сравнению с исходным уровнем показателя телесной боли опросника SF-36 значительно улучшилось у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с группой плацебо на 12-й нед. Кроме того, по опроснику качества жизни на фоне анкилозирующего спондилита (ASQoL) доля пациентов, ответивших «да» на 9-й («У меня невыносимая боль») или 14-й вопрос («Боль всегда присутствует»), уменьшилась по сравнению с исходным уровнем к 12-й нед. [8].

M. Dougados et al. провели апостериорный (post-hoc) анализ объединенных данных девяти рандомизированных контролируемых исследований для оценки влияния тофацитиниба на остаточную боль при лечении РА и ПсА у пациентов с купированным воспалением. В аналитическую работу были включены пациенты, которые получали ≥ 1 дозы тофацитиниба по 5 мг два раза в день, адалимумаб или плацебо с применением или без применения обычных синтетических противоревматических препаратов, модифицирующих заболевание. Медиана остаточной боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) на 3-м мес. терапии составила 17,0, 19,0 и 33,5 у пациентов с РА, получавших тофацитиниб, адалимумаб или плацебо, и 24,0, 21,0 и 27,0 у пациентов с ПсА соответственно. Авторы показали, что у пациентов как с РА, так и с ПсА с купированным воспалением, получавших тофацитиниб/адалимумаб, наблюдалось большее уменьшение остаточной боли по сравнению с плацебо на 3-м мес. лечения [13]. M. Dougados et al.

доказывают, что обезболивающий эффект тофацитиниба может быть использован для купирования остаточных болевых симптомов у пациентов с РА или ПсА [13].

Большой интерес представляют опубликованные в 2024 г. P.J. Mease et al. результаты обсервационного исследования по изучению эффективности тофацитиниба у пациентов с ПсА – регистр псориатического артрита/спондилоартрита CorEvitas. В это исследование были включены пациенты с ПсА, получавшие тофацитиниб в период с декабря 2017 г. по декабрь 2021 г. в качестве монотерапии или на фоне пероральных системных препаратов (метотрексат/лефлуномид/сульфасалазин/апремиласт). Из 222 пациентов с ПсА, которым назначили тофацитиниб, 60,8% получали монотерапию тофацитинибом. Средний возраст пациентов составил 56,3 года, 59,7% – женщины; длительность ПсА с момента постановки диагноза составляла 8,2 года, а 25,7% пациентов не получали bDMARD до начала исследования CorEvitas. При применении тофацитиниба наблюдалось улучшение показателей DAPSA, PASDAS, CPDAI, количества болезненных/опухших суставов, усталости пациента, боли. Через 6 ± 3 мес. у 25,0% пациентов, получавших тофацитиниб, было достигнуто уменьшение активности заболевания; у 7,8% – ремиссия, определенная по DAPSA [16].

Действительно, рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали эффективность тофацитиниба при ПсА. Необходимы дальнейшие исследования, оценивающие влияние тофацитиниба на нонцептивные типы боли, чтобы понять различные механизмы боли при ПсА и их значимость для прогнозирования реакции на лечение.

Интересно отметить, что в исследовании K. de Vlam et al. на фоне лечения ПсА тофацитинибом более быстрые сроки улучшения наблюдались у пациентов с более высокой исходной болью [48].

P. Nash et al. в 2020 г. опубликовали результаты OPAL Balance, открытого долгосрочного расширенного исследования безопасности и эффективности тофацитиниба у пациентов с активным ПсА. Пациенты в OPAL Balance принимали тофацитиниб по 5 мг два раза в день, но, если симптомы ПсА не улучшались через 1 мес., они могли принимать по 10 мг два раза в день. Впоследствии доза тофацитиниба могла быть снижена обратно до 5 мг/сут из соображений безопасности. Пациенты также могли дополнительно принимать другие лекарства: пероральные кортикостероиды (≤ 10 мг преднизолона в день или эквивалента) или нестероидные противовоспалительные препараты, или ингибиторы циклооксигеназы-2. Эффективность тофацитиниба у пациентов с ПсА сохранялась до 30-го мес. лечения. Таким образом, результаты OPAL Balance подтверждают долгосрочную безопасность и эффективность тофацитиниба у пациентов с активным ПсА в дозе 5 и 10 мг дважды в сутки [17].

В отечественном исследовании «Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилеита у больных псориатическим артритом» (41 пациент), опубликованном Е. Губарь с соавт., была показана высокая эффективность тофацитиниба. Пациентам проводилась МРТ

крестцово-подвздошных суставов. Активный сакроилеит при МРТ диагностировался в режиме STIR при выявлении отека костного мозга (ОКМ) как минимум на двух последовательных срезах или при наличии 2 и более зон ОКМ на одном срезе. Всем больным, включенным в исследование, назначался тофацитиниб в таблетках по 5 мг два раза в сутки с возможным увеличением дозы после 12 нед. терапии до 10 мг два раза в сутки. В конце исследования, через 24 нед. после начала лечения, 35 больным повторно была проведена МРТ крестцово-подвздошных суставов. На фоне приема тофацитиниба отмечалось существенное снижение активности спондилита. Авторы доказали, что тофацитиниб оказывает значимое влияние на динамику активного сакроилеита у больных аксиальным псориатическим артритом и является эффективным препаратом для лечения пациентов с высокой активностью спондилита [49].

Таким образом, применение тофацитиниба является многообещающим в лечении пациентов с ПсА, особенно пациентов,отягощенных остаточными болевыми явлениями.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТОФАЦИТИНИБА

В рамках лекарственной терапии тофацитинибом следует отметить возможные побочные эффекты этого лекарственного препарата.

По данным R. Bissonnette et al., G. Schmieder et al., M. Megna et al., ингибиторы JAK-киназ достаточно безопасны, их побочные эффекты проявляются, как правило, назофарингитом и головной болью, без статистических различий в частоте нежелательных эффектов по сравнению с группами плацебо [3, 50, 51].

В исследовании, проведенном H. Bachelez et al., частота нежелательных явлений была одинаковой в группах тофацитиниба в дозе 5 мг, тофацитиниба в дозе 10 мг, этанерцепта и плацебо [52]. K. Papp et al. сообщают, что тофацитиниб продемонстрировал приемлемую безопасность. Иногда отмечались легкие и умеренные побочные явления: назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль и желудочно-кишечные симптомы (диарея, тошнота, рвота и запор) [53].

По данным I. Padda, R. Bhatt, M. Parmar, некоторые из зарегистрированных побочных эффектов тофацитиниба включают: инфекции верхних дыхательных путей (от 4 до 6%); назофарингит (от 4 до 14%); диарею (от 2 до 5%); гастроэнтерит (4%); тошноту (от 1 до 4%); головную боль (от 4 до 9%); повышение уровня холестерина (от 5 до 9%); повышение уровня креатинфосфокиназы в крови (от 3 до 7%); сыпь (от 3 до 6%); гипертонию (от 2 до 9%); анемию (4%); опоясывающий герпес (от 1 до 5%) [20].

Тофацитиниб в комбинации с умеренными или сильными ингибиторами CYP3A4 (кетоконазол, флуконазол) и индукторами CYP3A4 (рифампицин) следует применять с осторожностью, поскольку могут наблюдаться нарушения фармакокинетики препарата, а также повышение или понижение концентрации препарата в плазме крови [54].

Терапия тофацитинибом у беременных женщин может вызвать риск для развивающегося плода. Женщинам,

которые кормят грудью и получают лечение тофацитинибом, рекомендуется не кормить грудью в течение 18–36 ч после приема последней дозы [20]. Требуется осторожность при применении тофацитиниба у пожилых пациентов в возрасте от 50 лет при наличии повышенного сердечно-сосудистого риска [3]. Тофацитиниб не рекомендуется применять в комбинации с сильными иммунодепрессантами (циклоsporин, азатиоприн, такролимус) или биологическими препаратами (инфликсимаб, этанерцепт, ритуксимаб, абатацепт, адалимумаб). Введение живых вакцин непосредственно перед приемом тофацитиниба или одновременно с ним не рекомендуется [20].

Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) и Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) опубликовали заявление, предостерегающее от использования всех ингибиторов JAK в качестве первого варианта у пациентов старше 65 лет, курильщиков и лиц с сердечно-сосудистыми факторами риска, тромбозомболическими явлениями в анамнезе или наличием злокачественных новообразований в анамнезе [30].

Будущие исследования эффективности тофацитиниба должны оценивать не только клинические проявления ПсА, но и гистохимические. По мнению K. Winthrop et al., поскольку ПсА является сложным, системным и гетерогенным заболеванием, в которое вовлечено множество тканей и клинических областей, существует необходимость основывать диагностику, классификацию и ведение заболевания на иммунофенотипической основе клинических областей на тканевом уровне, а не только на клинических проявлениях [55].

T. Kuwert et al. рекомендуют применять современные методы позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для диагностики сложных случаев ПсА с целью т. н. молекулярной визуализации и точной диагностики псориатической патологии [56].

По мнению M. Duruöz et al., новые схемы клинических испытаний, основанных на молекулярной патологии, при ПсА могли бы улучшить результаты текущей таргетной терапии и приблизить лечение к тактике персонализированной медицины [30, 57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о высокой эффективности тофацитиниба при лечении псориаза и ПсА. Тофацитиниб (компания ООО «Аксель-Фарм») является современным эффективным лекарственным препаратом для лечения псориаза и ПсА с хорошим профилем эффективности и приемлемым профилем безопасности. Дальнейшие долгосрочные расширенные исследования и клинические данные помогут расширить роль тофацитиниба в лечении этих заболеваний. Применение тофацитиниба является многообещающим в лечении пациентов с ПсА, особенно пациентов,отягощенных остаточными явлениями заболевания и болью.



Поступила / Received 21.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 26.04.2024
Принята в печать / Accepted 15.05.2024

Список литературы / References

- Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983–994. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61909-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61909-7).
- Napolitano M, Caso F, Scarpa R, Megna M, Patri A, Balato N, Costa L. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(8):1893–1901. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3295-9>.
- Megna M, Potestio L, Ruggiero A, Cacciapuoti S, Maione F, Tasso M et al. JAK Inhibitors in Psoriatic Disease. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:3129–3145. <https://doi.org/10.2147/CCID.S433367>.
- Caso F, Del Puente A, Oliviero F, Peluso R, Girolimetto N, Bottiglieri P et al. Metabolic syndrome in psoriatic arthritis: the interplay with cutaneous involvement. Evidence from literature and a recent cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(5):579–586. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3975-0>.
- Toussiot E, Gallais-Séréal I, Aubin F. The cardiometabolic conditions of psoriatic disease. *Front Immunol*. 2022;13:970371. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.970371>.
- Marasca C, Ruggiero A, Annunziata MC, Fabbrocini G, Megna M. Face the COVID-19 emergency: measures applied in an Italian dermatologic clinic. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):e249. <https://doi.org/10.1111/jdv.16476>.
- Ruggiero A, Megna M, Fabbrocini G, Martora F. Video and telephone teledermatology consultations during COVID-19 in comparison: patient satisfaction, doubts and concerns. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(10):1863–1864. <https://doi.org/10.1111/ced.15286>.
- Ogdie A, Gelfand JM. Clinical risk factors for the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: a review of available evidence. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(10):64. <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0540-1>.
- Mishra S, Kancharla H, Dogra S, Sharma A. Comparison of four validated psoriatic arthritis screening tools in diagnosing psoriatic arthritis in patients with psoriasis (COMPAQ Study). *Br J Dermatol*. 2017;176(3):765–770. <https://doi.org/10.1111/bjd.14929>.
- Tucker LJ, Coates LC, Helliwell PS. Assessing Disease Activity in Psoriatic Arthritis: a Literature Review. *Rheumatol Ther*. 2019;6(1):23–32. <https://doi.org/10.1007/s40744-018-0132-4>.
- Gossec L, de Wit M, Kiltz U, Braun J, Kalyoncu U, Scivo R et al. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the psoriatic arthritis impact of disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1012–1019. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205207>.
- Punchard NA, Whelan CJ, Adcock I. The Journal of inflammation. *J Inflamm*. 2004;1:1. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-1-1>.
- Douglas 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>.
- Kilic G, Kilic E, Nas K, Kamanli A, Tekeoglu I. Residual symptoms and disease burden among patients with psoriatic arthritis: is a new disease activity index required? *Rheumatol Int*. 2019;39:73–81. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4201-3>.
- Nieto FR, Clark AK, Grist J, Hathway GJ, Chapman V, Malcangio M. Neuron-immune mechanisms contribute to pain in early stages of arthritis. *J Neuroinflammation*. 2016;13:96. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0556-0>.
- Mease PJ, Young P, Fallon L, Mundayat R, Dina O, Blachley T et al. Effectiveness of Tofacitinib in Patients Initiating Therapy for Psoriatic Arthritis: Results from the CorEvas Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Rheumatol Ther*. 2024;11(2):313–329. <https://doi.org/10.1007/s40744-023-00631-4>.
- Nash P, Coates LC, Kivitz AJ, Mease PJ, Gladman DD, Covarrubias-Cobos JA et al. Safety and efficacy of tofacitinib in patients with active psoriatic arthritis: interim analysis of OPAL balance, an open-label, long-term extension study. *Rheumatol Ther*. 2020;7(3):553–580. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00209-4>.
- Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(5):301–304. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00767-7>.
- Burmester GR, Nash P, Sands BE, Papp K, Stockert L, Jones TV et al. Adverse events of special interest in clinical trials of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ulcerative colitis and psoriasis with 37 066 patient-years of tofacitinib exposure. *RMD Open*. 2021;7(2):e001595. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001595>.
- Padda IS, Bhatt R, Parmar M. Tofacitinib. 2023 Jul 3. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572148>.
- Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:66–73. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.008>.
- Rendon A, Schälke K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>.
- Ruggiero A, Martora F, Picone V, Potestio L, Camela E, Battista T et al. The impact of COVID-19 infection on patients with psoriasis treated with biologics: an Italian experience. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(12):2280–2282. <https://doi.org/10.1111/ced.15336>.
- Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:35. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-35>.
- Potestio L, Camela E, Cacciapuoti S, Fornaro L, Ruggiero A, Martora F et al. Biologics for the management of erythrodermic psoriasis: an updated review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:2045–2059. <https://doi.org/10.2147/CCID.S407813>.
- Camela E, Potestio L, Fabbrocini G, Pallotta S, Megna M. The holistic approach to psoriasis patients with comorbidities: the role of investigational drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32(6):537–552. <https://doi.org/10.1080/13543784.2023.2219387>.
- Zeng R, Spolski R, Casas E, Zhu W, Levy DE, Leonard WJ. The molecular basis of IL-21-mediated proliferation. *Blood*. 2007;109(10):4135–4142. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-054973>.
- Selmi C, Chimenti MS, Novelli L, Parikh BK, Morello F, de Vlam K, Ciccia F. Pain in axial spondyloarthritis: role of the JAK/STAT pathway. *Front Immunol*. 2024;15:1341981. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1341981>.
- Singh S, Pradhan D, Puri P, Ramesh V, Aggarwal S, Nayek A, Jain AK. Genomic alterations driving psoriasis pathogenesis. *Gene*. 2019;683:61–71. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.09.042>.
- Azuaga AB, Ramírez J, Cañete JD. Psoriatic arthritis: pathogenesis and targeted therapies. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4901. <https://doi.org/10.3390/ijms24054901>.
- Ishizaki M, Muromoto R, Akimoto T, Sekine Y, Kon S, Diwan M et al. Tyk2 is a therapeutic target for psoriasis-like skin inflammation. *Int Immunol*. 2014;26(5):257–267. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxt062>.
- Caso F, Costa L, Chimenti MS, Navarini L, Punzi L. Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Crit Rev Immunol*. 2019;39(5):361–377. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2020033243>.
- Fiocco U, Accordi B, Martini V, Oliviero F, Faccio M, Cabrelle A et al. JAK/STAT/PKCδ molecular pathways in synovial fluid T lymphocytes reflect the in vivo T helper-17 expansion in psoriatic arthritis. *Immunol Res*. 2014;58(1):61–69. <https://doi.org/10.1007/s12026-013-8481-0>.
- Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgő Z, Boonen H et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):2461–2498. <https://doi.org/10.1111/jdv.16915>.
- Yang F, Lu C, Wang Y, Liu H, Leng X, Zeng X. Efficacy and safety of Janus kinase inhibitors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2023;42(6):1593–1605. <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06529-4>.
- Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgő Z, Boonen H et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):281–317. <https://doi.org/10.1111/jdv.16926>.
- Spinelli FR, Meylan F, O'Shea JJ, Gadina M. JAK inhibitors: Ten years after. *Eur J Immunol*. 2021;51(7):1615–1627. <https://doi.org/10.1002/eji.202048922>.
- Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8–16. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-8-16>.
- Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-8-16>.
- Caso F, Costa L, Triggianese P, Maione F, Bertolini N, Vastarella M et al. Recent developments for new investigational JAK inhibitors in psoriatic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32(5):361–371. <https://doi.org/10.1080/13543784.2023.2207737>.
- Navarini L, Currado D, Costa L, Tasso M, Chimenti MS, Caso F. Experimental and investigational pharmacotherapy for psoriatic arthritis: drugs of the future. *J Exp Pharmacol*. 2020;12:487–502. <https://doi.org/10.2147/JEP.S265633>.
- Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsop 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>.
- Leung YY, Korotaeva T, Candia L, Pedersen SJ, Molano WB, Ruderman EM et al. Management of peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: an updated literature review informing the 2021 GRAPPA treatment recommendations. *J Rheumatol*. 2022;49(12):1. <https://doi.org/10.3899/jrheum.220315.C1>.
- Dowty ME, Lin J, Ryder TF, Wang W, Walker GS, Vaz A et al. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a janus kinase inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(4):759–773. <https://doi.org/10.1124/dmd.113.054940>.
- Papp KA, Menter A, Strober B, Langley RG, Buonanno M, Wolk R et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):668–677. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11168.x>.

45. Tsuda M, Kohro Y, Yano T, Tsujikawa T, Kitano J, Tozaki-Saitoh H et al. JAK-STAT3 pathway regulates spinal astrocyte proliferation and neuropathic pain maintenance in rats. *Brain*. 2011;134(4):1127–1139. <https://doi.org/10.1093/brain/awr025>.
46. Navarro-Compán V, Wei JCC, Van den Bosch F, Magrey M, Wang L, Fleishaker D et al. Effect of tofacitinib on pain, fatigue, health-related quality of life and work productivity in patients with active ankylosing spondylitis: results from a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *RMD Open*. 2022;8(2):e002253. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002253>.
47. 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>.
48. de Vlam K, Ogdie A, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Fleischmann R, Taylor PC et al. Median time to pain improvement and the impact of baseline pain severity on pain response in patients with psoriatic arthritis treated with tofacitinib. *RMD Open*. 2021;7(2):e001609. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001609>.
49. 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>.
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>.
50. Bissonnette R, Luchi M, Fidelus-Gort R, Jackson S, Zhang H, Flores R et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of the safety and efficacy of INCB039110, an oral janus kinase 1 inhibitor, in patients with stable, chronic plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(4):332–338. <https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1115819>.
51. Schmieder GJ, Draelos ZD, Pariser DM, Banfield C, Cox L, Hodge M et al. Efficacy and safety of the Janus kinase 1 inhibitor PF-04965842 in patients with moderate-to-severe psoriasis: phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):54–62. <https://doi.org/10.1111/bjd.16004>.
52. Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee JH et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9993):552–561. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62113-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62113-9).
53. Papp KA, Krueger JG, Feldman SR, Langley RG, Thaci D, Torii H et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: long-term efficacy and safety results from 2 randomized phase-III studies and 1 open-label long-term extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):841–850. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.01.013>.
54. Walton A, Paik J, Quebe A, Kannowski CL, Choong C, Anderson S et al. Frequency of Prescription Claims for Drugs that May Interact with Janus Kinase Inhibitors Among Patients with Rheumatoid Arthritis in the US. *Rheumatol Ther*. 2021;8(1):599–607. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00275-8>.
55. Winthrop KL, Isaacs JD, Mease PJ, Boumpas DT, Baraliakos X, Gottenberg JE et al. Unmet need in rheumatology: reports from the Advances in Targeted Therapies meeting, 2022. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(5):594–598. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223528>.
56. Kuwert T, Schmidkonz C, Prante O, Schett G, Ramming A. FAPI PET Opens a New Window to Understanding Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *J Nucl Med*. 2022;63(8):1136–1137. <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.263922>.
57. Duruöz MT, Gezer HH, Nas K, Kılıç E, Sargın B, Kasman SA et al. Gender-related differences in disease activity and clinical features in patients with peripheral psoriatic arthritis: A multi-center study. *Joint Bone Spine*. 2021;88(4):105177. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105177>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Булгакова, И.А. Шафиева

Написание текста – Д.П. Курмаев, С.В. Булгакова

Сбор и обработка материала – Д.П. Курмаев, Е.В. Тренева

Обзор литературы – Д.П. Курмаев, И.А. Шафиева, Е.В. Тренева

Анализ материала – И.А. Шафиева, С.В. Булгакова

Редактирование – С.В. Булгакова, И.А. Шафиева

Утверждение окончательного варианта статьи – И.А. Шафиева, С.В. Булгакова, Д.П. Курмаев, Е.В. Тренева

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana V. Bulgakova, Irina A. Shafieva

Text development – Dmitriy P. Kurmaev, Svetlana V. Bulgakova

Collection and processing of material – Dmitriy P. Kurmaev, Ekaterina V. Treneva

Literature review – Dmitriy P. Kurmaev, Irina A. Shafieva, Ekaterina V. Treneva

Material analysis – Irina A. Shafieva, Svetlana V. Bulgakova

Editing – Svetlana V. Bulgakova, Irina A. Shafieva

Approval of the final version of the article – Irina A. Shafieva, Svetlana V. Bulgakova, Dmitriy P. Kurmaev, Ekaterina V. Treneva

Информация об авторах:

Шафиева Ирина Алексеевна, к.м.н., врач-ревматолог высшей квалификационной категории, заведующая отделением эндокринологии и остеопороза, Клиники Самарского государственного медицинского университета; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165б; ifabtdf@yandex.ru

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; главный внештатный специалист по гериатрии, Министерство здравоохранения Самарской области; 443010, Россия, Самара, ул. Ленинская, д. 73; osteoporosis@gmail.com

Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; geriatry@mail.ru

Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; geriatry@mail.ru

Information about the authors:

Irina A. Shafieva, Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist of the Highest Qualification Category, Head of the Department of Endocrinology and Osteoporosis, Clinics of the Samara State Medical University; 165b, Karl Marks St., Samara, 443079, Russia; ifabtdf@yandex.ru

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Chief Freelance Specialist in Geriatrics, Ministry of Health of the Samara Region; 73, Lenin St., Samara, 443010, Russia; osteoporosis@gmail.com

Dmitriy P. Kurmaev, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; geriatry@mail.ru

Ekaterina V. Treneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; geriatry@mail.ru

Подходы к диагностике и лечению остеопороза и профилактике повторных переломов у мужчин в терапевтической практике: клинические случаи

И.Б. Башкова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, innabashkova@yandex.ru

Л.Р. Кадырова³, <https://orcid.org/0000-0002-9306-2715>, lidakad@gmail.com

И.Н. Киселева², <https://orcid.org/0009-0002-3867-2358>, innakiseleva21@mail.ru

¹ Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чебоксары, Московский проспект, д. 15

² Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (г. Чебоксары); 428020, Россия, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33

³ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

Резюме

Низкоэнергетические остеопоротические переломы у мужчин, особенно проксимального отдела бедренной кости, могут стать причиной инвалидизации и преждевременной смертности. Авторы выносят на обсуждение актуальность ранней диагностики и лечения остеопороза у мужчин. В статье приводится два клинических случая тяжелого остеопороза у мужчин с детальным разбором диагностического алгоритма в соответствии с клиническими рекомендациями и обсуждением выбора препарата золедроновой кислоты для лечения этой категории пациентов. В первом клиническом случае описана история болезни пациента (58 лет), которому было проведено тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава по поводу низкоэнергетического перелома проксимального отдела бедренной кости. Специалистом кабинета профилактики и лечения остеопороза были выявлены факторы риска, способствующие развитию вторичного остеопороза (длительный стаж курения, злоупотребление алкоголем, сопутствующие заболевания). Рентгеновская остеоденситометрия подтвердила снижение минеральной плотности кости в аксиальных отделах скелета. Контроль этих показателей через год после инфузии золедроновой кислоты показал прирост минеральной плотности кости в поясничных позвонках на 7,5%, в шейке бедра – на 2,0%. Было принято решение о продолжении терапии препаратом золедроновой кислоты до 6 лет. Второй случай демонстрирует эффективность антирезорбтивной терапии (золедроновая кислота 5 мг / 100 мл) у пациента 68 лет с тяжелой формой (компрессионные переломы тел двух грудных позвонков) первичного остеопороза с отягощенным семейным анамнезом. Наблюдение за пациентом в течение последующих 2 лет продемонстрировало регресс боли, увеличение минеральной плотности кости, отсутствие новых переломов, что подтвердило правильность выбора золедроновой кислоты в качестве препарата первой линии в лечении остеопороза.

Ключевые слова: остеопороз, остеопороз у мужчин, низкоэнергетические переломы, золедроновая кислота, дженерик

Для цитирования: Башкова ИБ, Кадырова ЛР, Киселева ИН. Подходы к диагностике и лечению остеопороза и профилактике повторных переломов у мужчин в терапевтической практике: клинические случаи. *Медицинский совет.* 2024;18(12):124–134. <https://doi.org/10.21518/ms2024-274>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Approaches to diagnosis and treatment of osteoporosis and prevention of recurrent fractures in men in therapeutic practice: Clinical cases

Inna B. Bashkova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, innabashkova@yandex.ru

Lydia R. Kadyrova³, <https://orcid.org/0000-0002-9306-2715>, lidakad@gmail.com

Inna N. Kiseleva², <https://orcid.org/0009-0002-3867-2358>, innakiseleva21@mail.ru

¹ Ulianov Chuvash State University; 15, Moskovsky Ave. Cheboksary, 428015, Russia

² Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary); 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, 428020, Russia

³ Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Low-energy osteoporotic fractures in men, especially of the proximal femur, can cause disability and premature mortality. The authors bring to the discussion the relevance of early diagnosis and treatment of osteoporosis in men. The article presents two clinical cases of severe osteoporosis in men with a detailed analysis of the diagnostic algorithm in accordance with clinical guidelines and a discussion of the choice of zoledronic acid for the treatment of this category of patients. The first

clinical case describes the case history of a patient (age 58 years) who underwent total hip replacement of the right hip joint for a low-energy fracture of the proximal femur. The specialist of the Osteoporosis Prevention and Treatment Cabinet identified risk factors contributing to the development of secondary osteoporosis (long history of smoking, alcohol abuse, comorbidities). X-ray osteodensitometry confirmed a decrease in bone mineral density in axial sections of the skeleton. Monitoring of these parameters one year after zoledronic acid infusion showed a 7.5% increase in bone mineral density in the lumbar vertebrae and a 2% increase in the femoral neck. It was decided to continue therapy with zoledronic acid for up to 6 years. The second case demonstrates the efficacy of antiresorptive therapy (zoledronic acid 5 mg/100 ml) in a 68-year-old patient with a severe form (compression fractures of two thoracic vertebral bodies) of primary osteoporosis with an aggravated family history. Observation of the patient for the next two years showed regression of pain, increase of bone mineral density, absence of new fractures, which confirmed the correct choice of zoledronic acid as a first line drug in the treatment of osteoporosis.

Keywords: osteoporosis, osteoporosis in men, low-energy fractures, zoledronic acid, generic agent

For citation: Bashkova IB, Kadyrova LR, Kiseleva IN. Approaches to the diagnosis and treatment of osteoporosis and prevention of recurrent fractures in men in therapeutic practice: Clinical cases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(12):124–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-274>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Исторически сложилось, что у такого распространенного во всем мире заболевания, как остеопороз (ОП), женское лицо. Однако и данные эпидемиологических исследований, и клиническая практика показывают, что ОП у мужчин встречается достаточно часто и имеет не менее важное клиническое значение [1]. Более того, до 1/3 новых низкоэнергетических переломов проксимального отдела бедренной кости (ПОБК) происходит именно у мужчин [2–4]. Недооцененность проблемы, ее отрицание как обществом, так и пациентами, низкая диагностика и последующая недостаточная приверженность к терапии обуславливают высокий уровень инвалидизации и преждевременную смертность среди мужского населения [5]. Согласно данным исследования P.N. Kannegaard et al., летальность через год после перелома бедренной кости составляет 26,4% у женщин и 37,1% у мужчин [6]. О.Б. Ершова и др. объясняют это особенностями образа жизни мужчин, наличием тяжелой коморбидной патологии (кардиоваскулярные заболевания, энцефалопатии, хроническая обструктивная болезнь легких, онкологические заболевания), вредных привычек, тяжелыми физическими нагрузками, недостаточным потреблением кальция и витамина D с продуктами питания [7]. В связи с увеличением продолжительности жизни в России в ближайшие годы будет наблюдаться рост случаев патологических переломов, и по прогнозам исследователей к 2035 г. число случаев перелома ПОБК вырастет у женщин на 43%, а у мужчин – на 36% [8]. Такой неутешительный прогноз вынуждает практическое здравоохранение разрабатывать дополнительные меры для раннего выявления факторов риска ОП у населения, своевременной диагностики и проведения оптимального лечения. Открываются специализированные центры, проводятся школы для пациентов, привлекаются средства массовой информации [9]. Несмотря на это, количество переломов только возрастает. И если травма бедра, сопровождающаяся резкой болью, нарушением функции конечности, – проблема очевидная и пациент в короткие сроки обращается за медицинской

помощью, то значительная часть переломов позвонков протекает бессимптомно и только 20–25% пострадавших будут направлены к специалисту.

Каскад переломов позвонков (переломы, следующие один за другим в течение определенного промежутка времени) приводит к деформации позвоночника, ограничению в нем объема движений, снижению роста (один из факторов нарушения работы внутренних органов у людей пожилого возраста), хроническому болевому синдрому, депрессии, снижению работоспособности и качества жизни [10]. Эпидемиологические исследования подтверждают, что перелом позвонков – мощный предиктор последующих низкоэнергетических (остеопоротических) переломов всех типов, увеличивающий риск их возникновения в 2,8 раза. По данным Международного фонда по борьбе с ОП, клинические переломы тел позвонков ассоциированы с увеличением смертности в 8 раз, что соотносится со смертностью после перелома бедренной кости. В связи с этим представляется весьма актуальной ранняя диагностика ОП с целью выбора адекватного лечения и предупреждения риска развития повторных переломов.

Для установления у мужчин диагноза ОП и выявления причин, приведших к данному состоянию, рекомендуется провести оценку основных факторов риска заболевания и риска падений (для мужчин в возрасте 60 лет и старше), рассчитать 10-летнюю абсолютную вероятность остеопоротического перелома, собрать фармакологический анамнез, выполнить антропометрическое, лабораторное и инструментальное обследование. В *табл. 1* представлены основные этапы диагностики ОП у мужчин.

В последней версии отечественных клинических рекомендаций по ведению пациентов с ОП [11] четко обозначены основные критерии установления диагноза (достаточно одного любого критерия):

1) наличие низкоэнергетических переломов (ПОБК, тел одного или нескольких позвонков, множественных переломов) в анамнезе или обнаруженных при обследовании независимо от результатов остеоденситометрии или показателей FRAX®;

● **Таблица 1.** Основные этапы диагностики остеопороза у мужчин

● **Table 1.** The main stages of diagnosis of osteoporosis in men

Этап диагностики	Рекомендации
Оценка факторов риска ОП и переломов	Выявление факторов риска развития ОП и ассоциированных с ним переломов: • возраст – старше 65 лет; • масса тела – менее 57 кг или индекс массы тела менее 20 кг/м²; • предшествующие низкоэнергетические переломы; • вредные привычки: курение, злоупотребление алкоголем; • отягощенная наследственность (перелом ПОВК у родителей); • прием системных глюкокортикоидов на протяжении 3 мес. и более; • снижение уровня тестостерона; • заболевания или состояния, ассоциированные с низкой МПК; • лечение аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона
Объективное обследование	Мужчинам в возрасте 50 лет и старше рекомендуется проводить: • измерение роста (следует обратить внимание на уменьшение в росте на 4 см по сравнению с ростом в возрасте 25 лет или на 2 см и более за последние 1–3 года наблюдения); • оценку формы грудной клетки и осанки; • осмотр на наличие складок кожи на задней поверхности спины для выявления клинических признаков компрессионных переломов тел позвонков
Оценка 10-летней абсолютной вероятности перелома	Определение у мужчин в возрасте от 40 до 90 лет риска основных остеопоротических переломов и перелома ПОВК в ближайшие 10 лет с использованием компьютерной модели FRAX** с последующей оценкой порога диагностического (в случае когда не была проведена денситометрия с оценкой МПК в ПОВК) и терапевтического вмешательства**
Оценка риска падений	Оценка риска падений у мужчин в возрасте 60 лет и старше, у которых были случаи падений за последний год или выявлены факторы, повышающие риск их возникновения, с помощью теста «Встань и иди». Пациенту предлагают встать со стула, пройти расстояние 3 м с привычной для него скоростью, вернуться назад и сесть на стул. Риск падений считается высоким, если время на выполнение данного теста составило 14 сек и более
Учет фармакологического анамнеза	Учет приема лекарственных препаратов, ассоциирующихся со снижением МПК и риском развития вторичного ОП: • антациды, содержащий соль алюминия; • аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона; • антидепрессанты; • антикоагулянты (гепарин натрия); • барбитураты; • глюкокортикоиды (прием преднизолона в дозе 5 мг/сут и более или другой препарат в эквивалентной дозе в пересчете на преднизолон в течение 3 мес. и более); • гормоны щитовидной железы (длительный прием в супрессивных дозах); • ингибиторы ароматазы; • ингибиторы протонной помпы; • лития карбонат; • противоэпилептические препараты; • тиазолидиндионы (пиоглитазон и росиглитазон); • цитостатические препараты (метотрексат, циклоспорин)
Лабораторное обследование	Всем пациентам рекомендуется проведение общеклинического анализа крови. Обязательное определение в сыворотке крови уровня: • общего кальция; • неорганического фосфора; • креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации; • щелочной фосфатазы в крови (ее активности); • глюкозы; • общего 25-гидроксивитамина D (витамин 25(OH)D); • тестостерона. По показаниям (для установления причины развития вторичного ОП) проводится определение в сыворотке крови уровня: • железа и ферритина (для диагностики анемического состояния); • паратиреоидного гормона (для диагностики первичного и вторичного гиперпаратиреоза); • тиреотропного гормона, свободной фракции тироксина T₄ (для диагностики патологии щитовидной железы); • адренокортикотропного гормона, кортизола (для диагностики первичного и вторичного синдрома гиперкортицизма); • пролактина (для диагностики гипогонадизма у мужчин в случае гиперпролактинемии); • антител к тканевой трансглутаминазе (иммуноглобулины класса А и G для диагностики глютеновой энтеропатии); • гомоцистеина (для диагностики наследственного синдрома гомоцистинурии); • триптазы (для диагностики костного поражения при системном мастоцитозе). Проведение электрофореза белков в сыворотке крови, иммунофиксации белков сыворотки крови, определение свободных легких цепей иммуноглобулинов (для диагностики множественной миеломы)

- **Таблица 1 (окончание).** Основные этапы диагностики остеопороза у мужчин
 ● **Table 1 (ending).** The main stages of diagnosis of osteoporosis in men

Этап диагностики	Рекомендации
Инструментальное обследование	• Двухэнергетическая рентгеновская абсорбционная денситометрия аксиальных отделов скелета с оценкой Т-критерия у мужчин в возрасте 50 лет и старше и Z-критерия у мужчин моложе 50 лет; • рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника (уровень – с 4-го грудного по 5-й поясничный позвонок включительно) в боковой проекции при подозрении на компрессионный перелом тела позвонка в особых клинических ситуациях у пациентов: 1) с болевым синдромом в спине; 2) с длительно некомпенсированным сахарным диабетом 2-го типа или находящихся на инсулинотерапии; 3) со снижением роста на 4 см в течение жизни или на 2 см при регулярном медицинском наблюдении; 4) принимающих глюкокортикоиды; 5) с диагностированными переломами другой локализации; • компьютерная или магнитно-резонансная томография грудного и (или) поясничного отдела позвоночника как альтернатива рентгенографическому исследованию позвоночника

Примечание. ОП – остеопороз; МПК – минеральная плотность кости; ПОБК – проксимальный отдел бедренной кости.

* Модель FRAX® для России – инструмент для расчета. Режим доступа: <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs>.

** Пороги диагностического и терапевтического вмешательства по FRAX®. Режим доступа: <https://osteoporosis-russia.ru/frax/>.

2) высокая индивидуальная 10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов, определенная по российской модели FRAX®, соответствующая или превышающая порог терапевтического вмешательства, независимо от результатов остеоденситометрии;

3) снижение минеральной плотности кости (МПК) по показателю Т-критерия на 2,5 SD (Standard Deviation) и более в шейке бедренной кости, и (или) ПОБК (в целом), и (или) в поясничных позвонках (уровни – с 1-го или 2-го по 4-й) по результатам остеоденситометрии у женщин в менопаузе и мужчин в возрасте 50 лет и старше.

И если оценка 10-летнего абсолютного риска переломов по компьютерной модели FRAX® представляется вариантом ранней диагностики ОП, то установление диагноза после произошедшего низкоэнергетического перелома расценивается всеми экспертами как поздняя диагностика ОП. Тем не менее следует отметить, что постановка диагноза ОП даже после случившегося патологического перелома для пациента может стать благом в случае, если будет назначена эффективная антиостеопоротическая терапия для профилактики каскада повторных переломов. В подтверждение вышесказанному приводим два собственных клинических наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент М., 58 лет, впервые осмотрен специалистом кабинета профилактики и лечения ОП Федерального центра травматологии, ортопедии и эндопротезирования (ФЦТОЭ, г. Чебоксары) по рекомендации травматолога-ортопеда перед выпиской из стационара после проведения операции тотального эндопротезирования правого тазобедренного сустава по поводу перелома ПОБК.

Из анамнеза известно, что 9 января 2023 г. при падении с высоты собственного роста пациент получил низкоэнергетический перелом в области правого тазобедренного сустава. Машиной скорой помощи был доставлен в приемное отделение ФЦТОЭ с жалобами на боли в области верхней трети правого бедра (интенсивность боли по числовой рейтинговой шкале, оцененная пациентом, составила 6 баллов), резкое ограничение

активных движений в правом тазобедренном суставе и опороспособности на правую ногу. При проведении обзорной рентгенографии костей таза с захватом тазобедренных суставов был диагностирован трансвертикальный перелом правой бедренной кости со смещением отломков (большой вертел находился на уровне латерального края вертлужной впадины). При объективном осмотре обращали на себя внимание низкая масса тела (52 кг) при росте 170 см (индекс массы тела (ИМТ) составил 18 кг/м²), гипотрофия всех групп мышц, локальная болезненность в проекции правого тазобедренного сустава, резкое ограничение движений в нем, положительный синдром прилипшей пятки, укорочение правой нижней конечности на 2,5 см. По органам и системам при осмотре патологии не выявлено, за исключением бочкообразной формы грудной клетки, ослабленного дыхания с удлинением выдоха при аускультации легких, наличия сухих хрипов при форсированном дыхании. Пациент не отрицал эпизоды злоупотребления алкоголем, имел длительный стаж курения (индекс курящего человека составил 18,3 пачка/лет).

Спустя сутки пациенту было выполнено тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава, он был активизирован в течение 24 ч с момента оперативного вмешательства. Перед выпиской из стационара пациенту был проведен ряд диагностических мероприятий, направленных на диагностику ОП. Тестируемые биохимические показатели крови находились в пределах референсных значений. Так, уровень общего кальция в крови составил 2,44 ммоль/л, фосфора – 1,08 ммоль/л, креатинина – 91 мкмоль/л (расчетная скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – 80 мл/мин/1,73 м²), активность щелочной фосфатазы – 75 Ед/л, концентрация витамина 25(OH)D в сыворотке крови – 32 нг/мл. Сывороточный уровень тестостерона составил 15 нмоль/л.

Пациенту была выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия аксиальных отделов скелета (Lunar DPX) 17 января 2023 г. МПК в области поясничного отдела позвоночника, определенная как 0,825 г/см², составила 68% от пиковой костной массы (Т-критерий был

равен $-3,3$ SD) и 71% – от популяционной костной массы (Z-критерий составил $-2,8$ SD). В проксимальном отделе левой бедренной кости (шейка бедра) МПК определена как $0,832$ г/см², что составило 78% от пиковой костной массы (T-критерий составил $-1,8$ SD) и 88% – от популяционной костной массы (Z-критерий составил $-0,9$ SD). Таким образом, по результатам остеоденситометрии у пациента был диагностирован ОП. Рентгенография нижегрудного и поясничного отделов позвоночника не выявила значимых морфометрических изменений тел позвонков.

Учитывая длительный стаж курения, диагностированную ранее хроническую обструктивную болезнь легких, злоупотребление алкоголем, пациенту был установлен диагноз тяжелой формы (транскервикальный перелом правой бедренной кости от 9 января 2023 г.) вторичного ОП с преимущественным снижением МПК в поясничном отделе позвоночника (T-критерий – $-3,3$ SD). По FRAX 10-летний риск основных остеопоротических переломов составил 11%, 10-летний риск перелома ПОВК – 4,0%. Пациенту рекомендована антирезорбтивная терапия и отказ от вредных привычек.

Через 3 нед. после операции тотального эндопротезирования правого тазобедренного сустава была выполнена первая инфузия золедроновой кислоты (Остеостатикс 5,0 мг / 100 мл) в сочетании с приемом комбинированного препарата карбоната кальция и колекальциферола (800 МЕ/сут). Переносимость препарата золедроновой кислоты была удовлетворительной, острая трансфузионная реакция не наблюдалась.

В марте 2024 г. при динамическом наблюдении пациенту была выполнена контрольная денситометрия. В поясничном отделе позвоночника МПК составила $0,887$ г/см², T-критерий – $-2,8$ SD, в проксимальном отделе левой бедренной кости (шейка бедра) – $0,849$ г/см² и $-1,7$ SD соответственно. Прирост МПК в поясничных позвонках составил +7,5%, в шейке бедра – +2,0%. Принято решение о продолжении терапии препаратом золедроновой кислоты до 6 лет. Выполнена вторая инфузия препаратом Остеостатикс в дозе 5 мг / 100 мл.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент А., 68 лет, наблюдается в кабинете профилактики и лечения ОП ФЦТОЭ (г. Чебоксары) с июня 2022 г. по рекомендации нейрохирурга.

В апреле 2022 г. на фоне резкого поворота туловища пациент впервые почувствовал острую боль в нижегрудном и поясничном отделах позвоночника. Спустя несколько недель из-за боли в области нижней части спины (боль по числовой рейтинговой шкале – 4–5 баллов), провоцируемой физической нагрузкой, невозможности длительно находиться в вертикальном положении, потребности в приеме диклофенака пациент самостоятельно выполнил магнитно-резонансную томографию поясничного отдела позвоночника, по результатам которой был выявлен компрессионный перелом тела 12-го грудного позвонка. С результатами исследования обратился

на консультацию к нейрохирургу, который с учетом возраста пациента, отсутствия неврологических проявлений и прямых указаний на травму заподозрил низкоэнергетический характер перелома и рекомендовал пройти обследование для исключения ОП.

Из анамнеза известно, что низкотравматических переломов костей периферического скелета не было, у матери пациента был перелом шейки бедра в возрасте 90 лет. Пациент отрицал злоупотребление алкоголем, курит (индекс курящего человека составил 3,5 пачка/лет). Из-за плохой переносимости молока отказывается от употребления молочных продуктов. В последнее время стал отмечать снижение физической активности, указал на несколько эпизодов падений. При объективном осмотре врачом кабинета профилактики и лечения ОП выявлено снижение роста на 5 см по сравнению с ростом в молодости, ИМТ составил 23 кг/м². Обращали на себя внимание кифотическая деформация грудной клетки, умеренная болезненность при пальпации паравертебральных мышц, ограничение движений в грудном и поясничном отделах позвоночника.

При проведении лабораторного исследования уровень общего кальция в крови составил 2,14 ммоль/л, неорганического фосфора – 0,81 ммоль/л, креатинина – 89 мкмоль/л (расчетная скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI 76 мл/мин/1,73 м²), глюкозы – 5,1 ммоль/л, активность щелочной фосфатазы – 219 Ед/л. Выявлен дефицит витамина 25(OH)D в крови (19,75 нг/мл). Уровни тестостерона (13,1 нмоль/л) и тиреотропного гормона (1,47 мкМЕ/мл) определялись в пределах референсных значений. Изменений в протеинограмме не диагностировано. При проведении остеоденситометрии аксиальных отделов скелета (от 10 июня 2022 г.) выявлено снижение МПК преимущественно в поясничных позвонках (T-критерий – $-3,1$ SD) по сравнению с МПК в ПОВК (T-критерий – $-1,5$ SD). Учитывая значимое снижение в росте за жизнь, кифотическую деформацию грудной клетки, пациенту была выполнена рентгенограмма нижегрудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции, по результатам которой были обнаружены рамочная структура тел позвонков, передние клиновидные деформации тел 8-го и 12-го грудных позвонков.

После исключения возможных причин вторичного ОП пациенту был установлен диагноз тяжелой формы (компрессионные переломы тел 8-го и 12-го грудных позвонков неустановленной давности) первичного ОП с преимущественным снижением МПК в поясничных позвонках (T-критерий – $-3,1$ SD). По FRAX 10-летний риск основных остеопоротических переломов – 13%, 10-летний риск перелома ПОВК – 3,4%. Пациенту были даны рекомендации немедикаментозного характера, в том числе отказ от вредных привычек, устранение дефицита витамина D и проведение противоостеопоротической терапии. Инициирована терапия пероральным препаратом колекальциферола в дозе 50 000 МЕ (100 кап.) в виде однократного приема с последующим переходом на ежедневный прием препарата по 7000 МЕ/сут (14 кап.) на протяжении 7 нед. В дальнейшем пациент принимал

колекальциферол по 5000 МЕ/сут (10 кап.), спустя 3 мес. была проведена коррекция дозы препарата по уровню витамина D в крови. Через 2 нед. после приема нагрузочной дозы колекальциферола пациенту была выполнена первая инфузия золедроновой кислоты (Остеостатикс 5,0 мг / 100,0 мл). В первые сутки после введения препарата наблюдалось повышение температуры тела до субфебрильных значений, появление болей в суставах и мышцах. Описываемые клинические проявления были купированы на фоне приема ибупрофена в суточной дозе 1200 мг на протяжении 3 дней. Пациенту даны рекомендации по продолжению антирезорбтивной терапии на протяжении 6 лет с обязательным приемом комбинированных препаратов, содержащих соли кальция и колекальциферол (800 МЕ/сут). В последующие 2 года наблюдения в условиях кабинета профилактики и лечения ОП пациенту дважды с интервалом в 12 мес. была выполнена контрольная денситометрия аксиальных отделов скелета (табл. 2).

В табл. 3 для лучшего восприятия историй болезни представлены основные этапы диагностики ОП в описываемых клинических наблюдениях.

ОБСУЖДЕНИЕ

На рубеже веков ОП чаще рассматривался как заболевание с женским лицом, и проблеме ОП у мужчин не придавалось должного значения. Не способствовало ранней диагностике ОП и то, что заболевание в большинстве своем протекает практически бессимптомно, а его клиническая манифестация (развитие перелома при минимальном уровне травмы или отсутствии таковой, например, при тряской езде, поднятии тяжести, чихании и пр.) расценивается уже как осложнение данного состояния. Необходимо признать, что пациенту, получившему низкоэнергетический перелом, не всегда назначается или проводится патогенетическая терапия, направленная в первую очередь на вторичную профилактику повторных переломов; к тому же мужчины, как правило, получают такую терапию реже, чем женщины [12, 13]. С одной стороны, это гиподиагностика ОП у мужчин вследствие недостаточного количества усилий со стороны врачей, прилагаемых для раннего выявления пациентов с высоким риском ОП и переломов, для поиска причин вторичного ОП, а с другой стороны, это недостаточное внимание самих мужчин

к состоянию своего здоровья. В представленных нами клинических наблюдениях в обоих случаях ОП был диагностирован только после получения перелома (в первом случае – перелом шейки бедренной кости у мужчины в возрасте 58 лет, во втором – компрессионный перелом 12-го грудного позвонка, произошедший в возрасте 68 лет). Необходимо подчеркнуть, что оба перелома были получены при обстоятельствах, исключающих высокоэнергетический уровень травмы.

Ранее авторами был проведен анализ выписных эпизодов 466 мужчин, госпитализированных в ФЦТОЭ (г. Чебоксары) с переломом ПОБК [14]. Оказалось, что у 91,6% пациентов перелом носил низкоэнергетический характер (был получен при падении с высоты собственного роста или ниже). Пациентам с наличием патологического перелома был диагностирован ОП, при этом более чем в 1/3 случаев (36,3%) он носил вторичный характер, а 65,8% пациентов были в возрасте старше 65 лет. У 15,9% пациентов ИМТ составил менее 20 кг/м². Злоупотребление алкоголем отмечалось у 15,5% мужчин, на длительный стаж курения указали 60,2% пациентов. Высокая склонность к падениям выявлена в 22,0% случаев. У 14,8% мужчин в анамнезе имелось указание на перенесенные ранее множественные низкоэнергетические переломы. Гипокальциемия, связанная с дефицитом витамина 25(OH)D, выявлена у 1/4 пациентов (25,3%). В подавляющем большинстве случаев (92,3%) у тех, кому была выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия аксиального скелета, отмечалось снижение МПК, при этом у 69,2% обследованных потеря МПК соответствовала денситометрическим критериям ОП. Несмотря на то что рекомендации по проведению противоостеопоротической терапии были даны всем пациентам с переломом ПОБК, на этапе катамнеза было уточнено, что патогенетическое лечение ОП получали менее 1% пациентов. При этом авторы подчеркивают, что у 3,7% пациентов в последующие 3 года наблюдения произошел перелом ПОБК с контралатеральной стороны, который также был получен при минимальном уровне травмы.

Малую заинтересованность мужчин в состоянии своего здоровья также можно проследить на примере обращаемости лиц разного пола, проживающих на территории Чувашской Республики, для проведения периферической остеоденситометрии в рамках социальной программы «Остеоскрининг. Россия». Так, за период

● **Таблица 2.** Показатели минеральной плотности кости по данным остеоденситометрии у пациента А. при динамическом наблюдении

● **Table 2.** Indicators of bone mineral density according to osteodensitometry in patient A. under dynamic observation

Дата	МПК в поясничном отделе позвоночника		МПК в проксимальном отделе левой бедренной кости (шейка бедра)	
	Абсолютное значение, г/см ²	Т-критерий	Абсолютное значение, г/см ²	Т-критерий
10.06.2022	0,836	-3,1 SD	0,909	-1,5 SD
13.06.2023	0,898	-2,6 SD	0,925	-1,1 SD
11.06.2024	0,940	-2,2 SD	0,962	-0,8 SD

Примечание. МПК – минеральная плотность кости.

● **Таблица 3.** Основные этапы диагностики остеопороза в клинических наблюдениях 1 и 2

● **Table 3.** The main stages of the diagnosis of osteoporosis in clinical observations 1 and 2

Этап диагностики	Пояснения	Пациент М., 58 лет	Пациент А., 68 лет
Наличие перелома в момент обращения	Локализация	Перелом шейки правой бедренной кости	Компрессионный перелом тела 12-го грудного позвонка
Оценка факторов риска ОП и переломов	Возраст старше 65 лет	–	+
	Индекс массы тела <20 кг/м ²	+	–
	Семейный анамнез ОП	–	+
	Предшествующий перелом	+	+
	Низкая МПК	+	+
	Курение	+	+
	Недостаточное потребление кальция	+	+
	Дефицит витамина D	–	+
	Злоупотребление алкоголем	+	–
	Низкая физическая активность	+	+
Оценка данных объективного осмотра	Индекс массы тела, кг/м ²	18	23
	Снижение роста за жизнь	На 2 см	На 5 см
	Кифотическая деформация грудной клетки	–	+
Оценка 10-летней абсолютной вероятности перелома с использованием модели FRAX®	Риск основных остеопоротических переломов, %	11	13
	Риск перелома ПОБК, %	4,0	3,4
Оценка риска падений у пациентов старше 60 лет	Время выполнения теста «Встань и иди», сек	–	15
Лабораторное обследование (определение тестируемых показателей в сыворотке крови)	Общий кальций, ммоль/л	2,44	2,14
	Неорганический фосфор, ммоль/л	1,08	0,81
	Креатинин, мкмоль/л	91	89
	СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	80	76
	Активность щелочной фосфатазы, Ед/л	74	219
	Витамин 25(ОН)D, нг/мл	32,10	19,78
	Тестостерон, нмоль/л	15,4	13,1
Рентгенологическое обследование	Компрессионные переломы тел позвонков	Не выявлены	8-го и 12-го грудных позвонков
Остеоденситометрия в начале терапии	Т-критерий в поясничном отделе позвоночника	–3,3 SD	–3,1 SD
	Т-критерий в шейке бедра	–1,8 SD	–1,5 SD
Остеоденситометрия при динамическом наблюдении	Изменение МПК в поясничных позвонках, %	+7,5	+12,4
	Изменение МПК в шейке бедра, %	+2,0	+5,8

Примечание. ОП – остеопороз; МПК – минеральная плотность кости; ПОБК – проксимальный отдел бедренной кости; СКФ – скорость клубочковой фильтрации;

проведения программы в регионе для выполнения диагностической процедуры обратился 2181 чел., при этом мужчины составили только 1/10 часть (11,1%). В возрастной группе 50 лет и старше (1390 чел.) соотношение женщин и мужчин также составило 9 : 1 (89,2% женщин против 10,8% мужчин). При проведении рентгеновской абсорбциометрии дистального отдела костей предплечья выявлено снижение МПК различной степени выраженности у 49,0% женщин и 44,2% мужчин в возрасте 50 лет

и старше. Обращает на себя внимание тот факт, что количество мужчин с низкоэнергетическим переломом в анамнезе оказалось несколько выше, чем женщин (29,3 против 27,6%, $p = 0,67$) [15].

Таким образом, наличие неучтенных факторов риска ОП (в обоих клинических наблюдениях), вредные привычки и хроническая обструктивная болезнь легких (в первом случае), отягощенная наследственность (во втором случае), низкая МПК по данным денситометрии,

отсутствие настороженности врачей к лицам мужского пола, имеющим высокий риск низкоэнергетических переломов, на допереломной стадии, небрежное отношение к состоянию своего здоровья самих пациентов стали причинами происшедших остеопоротических (патологических) переломов.

В случае как ранней, так и поздней диагностики ОП в обязательном порядке должны быть назначены противоостеопоротические препараты, направленные не только на улучшение состояния МПК, но и на профилактику первичных или повторных (как в наших клинических наблюдениях) переломов.

Патогенетическая терапия ОП у мужчин проводится с помощью бисфосфонатов (золедроновая, алендроновая кислота), деносумаба и терипаратида [16]. В описываемых нами клинических случаях препаратом выбора явилась золедроновая кислота. Согласно российским клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ОП, бисфосфонаты (в частности, золедроновая кислота) являются препаратами первой линии в лечении ОП у мужчин в отсутствие противопоказаний к их применению (некомпенсированная гипокальциемия, снижение клиренса креатинина ниже 35 мл/мин и др.) [11]. По мнению членов Экспертного совета Российской ассоциации по ОП, в случае высокого риска переломов (компрессионный перелом тела позвонка, перелом ПОБК, два и более перелома костей периферического скелета при любых значениях МПК и FRAX) предпочтение следует отдавать парентеральным бисфосфонатам. Необходимо учитывать, что использование ибандроновой кислоты для лечения ОП у мужчин не прописано в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. При значительном снижении МПК (Т-критерий – ниже $-3,5$ SD) можно рассмотреть возможность назначения деносумаба [17].

В обоих клинических случаях применение золедроновой кислоты в дозе 5 мг / 100 мл с интервалом в 12 мес., наряду с соблюдением немедикаментозных рекомендаций, регулярным приемом комбинированных препаратов солей кальция и колекальциферола, способствовало улучшению МПК и снижению риска повторных переломов. Правильность нашего терапевтического подхода демонстрирует прирост МПК в анализируемых отделах аксиального скелета по данным остеоденситометрии при динамическом наблюдении, что совпадает с результатами, полученными другими авторами в ходе исследований на больших когортах пациентов [18–20]. Достоверный прирост МПК как в поясничных позвонках, так и в ПОБК по результатам остеоденситометрии в ходе двухлетнего применения золедроновой кислоты в дозе 5 мг с интервалом в 12 мес. был продемонстрирован E.S. Orwoll et al. в многоцентровом двойном слепом активно контролируемом исследовании с включением 302 мужчин с ОП [19].

T.C. Wu et al. провели анализ эффективности непрерывного (на протяжении 5 лет) лечения у 175 мужчин, получавших золедроновую кислоту в дозе 5 мг каждые 12 мес., и у 366 мужчин, получавших деносумаб в дозе

60 мг каждые 6 мес. В исследование были включены пожилые пациенты мужского пола с низкой МПК и наличием низкоэнергетических переломов в анамнезе [20]. Анализ показателей денситометрии аксиальных отделов скелета при динамическом наблюдении продемонстрировал улучшение МПК в группе пациентов, как получающих золедроновую кислоту, так и находящихся на терапии деносумабом. Так, регулярные инфузии золедроновой кислоты способствовали значительному увеличению МПК и в поясничном отделе позвоночника – от $-2,06 \pm 0,74$ SD до $-1,75 \pm 0,91$ SD ($p < 0,001$), и в целом по бедру – от $-2,11 \pm 0,45$ SD до $-1,99 \pm 0,54$ SD ($p < 0,001$). Регулярные инъекции деносумаба также способствовали статистически значимому повышению МПК в анализируемых отделах центрального скелета: в поясничном отделе позвоночника – с $-2,29 \pm 0,74$ SD до $-1,69 \pm 1,10$ SD ($p < 0,001$), в целом по бедру – с $-2,31 \pm 0,49$ SD до $-2,03 \pm 0,48$ SD ($p < 0,001$). Риск основных остеопоротических переломов, рассчитываемый по шкале FRAX, уменьшился в 1,65 раза на фоне лечения золедроновой кислотой и в 1,76 раза – на терапии деносумабом. В период лечения ни в одной из обследуемых групп не наблюдалось развития новых низкоэнергетических переломов. При дальнейшем наблюдении инцидентность случаев переломов ПОБК оказалась сопоставимой и составила 4,6% случаев переломов шейки бедра в группе пациентов, получающих лечение золедроновой кислотой, и 4,4% – в группе пациентов на деносумабе и была связана только с возрастом пациентов (относительный риск (ОР) 1,06; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,003–1,12, $p = 0,037$). Таким образом, T.C. Wu et al. показали, что повышение МПК у пациентов с исходным значением Т-критерия ниже $-2,5$ SD было сходным среди пациентов, как находящихся на лечении деносумабом, так и получающих золедроновую кислоту [20].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включившем 1199 мужчин с ОП (из них 495 пациентов получали внутривенные инфузии золедроновой кислоты по 5 мг с интервалом в 12 мес.), в качестве первичной конечной точки была оценена доля пациентов с новыми переломами тел позвонков в течение 24 мес. [21]. Частота любых новых патологических переломов позвонков составила 1,6% в группе золедроновой кислоты и 4,9% – в группе плацебо за 2-летний период наблюдения, что соответствовало снижению на 67% риска при применении золедроновой кислоты (ОР 0,33; 95% ДИ 0,16–0,70; $p = 0,002$). По сравнению с мужчинами, получавшими плацебо, у мужчин, получавших золедроновую кислоту, было меньше переломов позвонков средней и тяжелой степени ($p = 0,03$) и меньше потери роста ($p = 0,002$).

Метаанализ, проведенный P. Li et al., показал, что снижение риска переломов позвонков у мужчин с ОП на фоне терапии золедроновой кислотой сопоставимо с лечением деносумабом (ОР 0,66; 95% ДИ 0,19–2,32; $p > 0,05$) [22]. Аналогичные результаты были получены и в исследовании J. Everts-Graber et al. Авторами не было обнаружено различий между золедронатом и деносумабом в снижении риска переломов как ПОБК

- **Таблица 4.** Показания к применению отечественного дженерического препарата золедроновой кислоты
- **Table 4.** Indications for the use of the domestic generic drug zoledronic acid

Показания к применению у женщин	Показания к применению у мужчин
Постменопаузальный остеопороз	Остеопороз у мужчин
Профилактика последующих (новых) остеопоротических переломов с переломами проксимального отдела бедренной кости	
Профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикоидов	
Костная болезнь Педжета	
Профилактика постменопаузального остеопороза в случае выявления остеопении по результатам денситометрии	—

(ОР 1,72; 95% ДИ 0,81–3,64; $p = 0,158$), так и тел позвонков (ОР 0,9; 95% ДИ 0,65–1,25; $p = 0,52$) [23]. S. Voonen et al. продемонстрировали эффективность ежегодного введения золедроновой кислоты в дозе 5 мг в повышении МПК у мужчин с недавним переломом ПОБК (препарат вводился в течение 90 дней после хирургического лечения по поводу перелома) [24]. Разница МПК в области шейки бедра по сравнению с исходным уровнем на 24-м месяце терапии оказалась значительно выше при применении золедроновой кислоты, чем при приеме плацебо (3,8%, $p = 0,003$). Метаанализ 16 рандомизированных клинических плацебо-контролируемых исследований (включены 5022 пациента с ОП и ассоциированным с ним переломом) показал, что терапия бисфосфонатами не оказывала существенного влияния на время заживления переломов. При этом препараты увеличивали МПК и снижали маркеры остеосинтеза и резорбции костной ткани [25]. Это и другие исследования дают основания рекомендовать применение бисфосфонатов в ранние сроки (до 3 мес.) после перелома [17, 26, 27].

Продemonстрирована эффективность золедроновой кислоты в профилактике повторных переломов у пациентов с тяжелой формой ОП. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включившем 2172 пациента (из них 24% – мужчины) с низкоэнергетическими переломами ПОБК, введение препарата золедроновой кислоты в интервале от 2 до 12 нед. после хирургического лечения остеопоротического перелома способствовало значительному приросту МПК в области проксимального отдела неоперированной бедренной кости, статистически значимое снижение риска позвоночных (на 53%), внепозвоночных (на 44%) и переломов шейки бедра (на 48%) за практически двухлетний период наблюдения. Немаловажным является тот факт, что снижение смертности в группе пациентов, получающих

терапию золедроновой кислотой, по сравнению с группой плацебо составило 28% ($p < 0,05$) [28].

В июне 2019 г. в России зарегистрирован новый отечественный дженерический препарат золедроновой кислоты – Остеостатикс¹ (производитель – ООО «Фарм-Синтез») в виде готового раствора для инфузий в дозе 5 мг / 100 мл. Одним из достоинств препарата является то, что Остеостатикс может применяться как у женщин, так и у мужчин. Показания к применению препарата представлены в *табл. 4*. Еще одним из преимуществ Остеостатикса является меньшая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом золедроновой кислоты и деносумабом [29], что делает терапию для пациентов с ОП более доступной. И.А. Шафиева и др. в своем исследовании показали, что переносимость Остеостатикса была сопоставима с оригинальным препаратом золедроновой кислоты [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для улучшения состояния МПК и с целью профилактики первичных и повторных переломов пациентам с ОП необходимо проведение противоостеопоротической терапии и в первую очередь – назначение бисфосфонатов. Дженерический препарат золедроновой кислоты Остеостатикс в дозе 5 мг / 100 мл, вводимый с интервалом в 12 мес., продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в лечении ОП с патологическими переломами у мужчин.



Поступила / Received 07.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2024
Принята в печать / Accepted 28.06.2024

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Остеостатикс. Номер ЛП-005585, дата регистрации 13.06.2019. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=85bfc1bc-d3d3-4628-aedd-022804a172aa.

Список литературы / References

- Wu H, Sun Z, Tong L, Wang Y, Yan H, Sun Z. Bibliometric analysis of global research trends on male osteoporosis: a neglected field deserves more attention. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):154. <https://doi.org/10.1007/s11657-021-01016-2>.
- Гладкова ЕН, Лесняк ОМ, Александров НО, Безлюдная НВ, Белая ЖЕ, Гребенникова ТА и др. Тяжелый остеопороз у мужчин в российской Федерации (исследование ОСТЕО-РФ). *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(1):74–75. Режим доступа: <https://www.osteo-endojournals.ru/jour/article/view/12757>. Gladkova EN, Lesnyak OM, Alexandrov NO, Bezlyudnaya NV, Belaya ZhE, Grebennikova TA et al. Severe osteoporosis in men in Russian Federation (OSTEO-RF study). *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(1):74–75. (In Russ.) Available at: <https://www.osteo-endojournals.ru/jour/article/view/12757>.
- Бирюкова ЕВ, Шинкин МВ. Мужское здоровье и остеопороз: современные возможности лечения и профилактики. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):120–129. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-120-129>. Biryukova EV, Shinkin MV. Men's health and osteoporosis: modern treatment and prevention options. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(21-1):120–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-120-129>.
- Родионова СС, Колондаев АФ, Торгашин АН, Соломяник ИА. Золедроновая кислота при остеопорозе и низкоэнергетических переломах,

- осложняющих его течение. *Медицинский совет*. 2022;16(21):163–173. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-163-173>.
- Rodionova SS, Kolondaev AF, Torgashin AN, Solomyannik IA. Zoledronic acid for osteoporosis and associated low-energy fractures. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(21):163–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-163-173>.
5. Kanis JA, Bianchi G, Bilezikian JP, Kaufman JM, Khosla S, Orwoll E, Seeman E. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011;22(11):2789–2798. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1632-z>.
 6. Kannegaard PN, van der Mark S, Eiken P, Abrahamsen B. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival. *Age Ageing*. 2010;39(2):203–209. <https://doi.org/10.1093/ageing/afp221>.
 7. Ершова ОБ, Белова КЮ, Барышева ЮВ, Ганерт ОА, Калугина ВВ, Назарова АВ и др. Многофакторность развития остеопороза: обзор научных исследований кафедры терапии Института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):187–190. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2215>.
 - Ershova OB, Belova KYu, Barysheva YuV, Ganert OA, Kalugina VV, Nazarova AV et al. The multifactorial pattern of osteoporosis: a review of the researches of the department of therapy, institute of postgraduate education, Yaroslavl State Medical University. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):187–190. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2215>.
 8. Lesnyak O, Ershova O, Belova K, Gladkova E, Sinitsina O, Ganert O et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2012;7:67–73. <https://doi.org/10.1007/s11657-012-0082-3>.
 9. Марченкова ЛА, Добрыцина МА, Герасименко МЮ. Исследование информированности населения об остеопорозе и влияющих на него факторах как основа формирования обучающих программ. *Профилактическая медицина*. 2016;19(2):43–50. <https://doi.org/10.17116/profmed201619243-50>.
 - Marchenkova LA, Dobritsyna MA, Gerasimenko MYu. Investigation of the population's awareness of osteoporosis and its influencing factors as the basis for forming training programs. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2016;19(2):43–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed201619243-50>.
 10. Кадырова ЛР, Башкова ИБ, Киселева ИН, Безлюдная НВ, Хабарова ОЮ, Бурцев АК. Пациент с болью в спине: что скрыто под диагнозом «остеохондроз». *РМЖ*. 2016;(14):886–893. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Patient_s_bolyu_v_spine_chno_sokryto_pod_diagnozom_osteohondroz/.
 - Kadyrova LR, Bashkova IB, Kiseleva IN, Bezlyudnaya NV, Khabarova OYu, Burtsev AK. A patient with back pain: what is hidden under the diagnosis "osteochondrosis". *RMJ*. 2016;(14):886–893. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Patient_s_bolyu_v_spine_chno_sokryto_pod_diagnozom_osteohondroz/.
 11. Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ, Дедов ИИ, Дзеранова ЛК, Драпкина ОМ и др. *Остеопороз: клинические рекомендации*. М.; 2023. 105 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/87_4.
 12. Rinonapoli G, Ruggiero C, Meccariello L, Bisaccia M, Ceccarini P, Caraffa A. Osteoporosis in Men: A Review of an Underestimated Bone Condition. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):2105. <https://doi.org/10.3390/ijms22042105>.
 13. Narla RR, Hirano LA, Lo SHY, Anawalt BD, Phelan EA, Matsumoto AM. Suboptimal osteoporosis evaluation and treatment in older men with and without additional high-risk factors for fractures. *J Investig Med*. 2019;67(4):743–749. <https://doi.org/10.1136/jim-2018-000907>.
 14. Башкова ИБ, Безлюдная НВ, Шутова ИИ, Киндякова НВ, Тарасов АН. Оперативная активность по поводу перелома проксимального отдела бедренной кости у мужчин. *Остеопороз и остеопатии*. 2022;25(3):16–17. <https://doi.org/10.14341/osteo12980>.
 - Bashkova IB, Bezlyudnaya NV, Shutova II, Kindyakova NV, Tarasov AN. Surgical activity for fractures of the proximal femur in men. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2022;25(3):16–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo12980>.
 15. Башкова ИБ, Мадьянов ИВ, Маркова ТН, Семенова ОН. Распространенность остеопороза и остеопении дистального отдела предплечья и риск остеопоротических переломов у жителей г. Чебоксары в возрасте старше 50 лет. *Вестник Чувашского университета*. 2012;(3):296–303. Режим доступа: https://www.chuvsu.ru/wp-content/uploads/2020/04/2012_3.pdf.
 - Bashkova IB, Madyanov IV, Markova TN, Semenova ON. Prevalence of osteoporosis and osteopenia distal part of forearm and the risk of osteoporotic fractures among residents of Cheboksary aged over 50 years. *Vestnik Chuvashskogo Universiteta*. 2012;(3):296–303. (In Russ.) Available at: https://www.chuvsu.ru/wp-content/uploads/2020/04/2012_3.pdf.
 16. Gennari L, Bilezikian JP. New and developing pharmacotherapy for osteoporosis in men. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(3):253–264. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1428559>.
 17. Мазуров ВИ, Лесняк ОМ, Белова КЮ, Ершова ОБ, Зоткин ЕГ, Марченкова ЛА и др. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция. *Профилактическая медицина*. 2019;22(1):57–65. <https://doi.org/10.17116/profmed20192201157>.
 - Mazurov VI, Lesnyak OM, Belova KYu, Ershova OB, Zotkin EG, Marchenkova LA et al. Algorithm for selection of drug for osteoporosis treatment in primary care and in organization of provision with medicinal products of citizens eligible for state social assistance. Review of the literature and position of Russian Association on Osteoporosis Expert Council. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(1):57–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20192201157>.
 18. Lesnyak O, Gladkova E, Aleksandrov N, Belaya Z, Belova K, Bezlyudnaya N et al. Treatment of high fracture risk patients in routine clinical practice. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):184. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00851-z>.
 19. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. Infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res*. 2010;25(10):2239–2250. <https://doi.org/10.1002/jbmr.119>.
 20. Wu TC, Tsou YJ, Wu WT, Lee RP, Wang JH, Yeh KT. Five-Year Outcomes of Continuous Treatment with Zoledronic Acid Versus Denosumab in Older Men with High Fracture Risk: Risk Factor Analysis of Bone Density Improvement and Incidence of New Fracture. *J Clin Pharmacol*. 2024;64(4):469–477. <https://doi.org/10.1002/jcph.2378>.
 21. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1714–1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1204061>.
 22. Li P, Wu X, Li Y, Huang J. Denosumab Versus Bisphosphonates for the Prevention of the Vertebral Fractures in Men with Osteoporosis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Invest Med*. 2022;45(3):E14–22. <https://doi.org/10.25011/cim.v45i3.38875>.
 23. Everts-Graber J, Bonel H, Lehmann D, Gahl B, Häuselmann H, Studer U et al. Comparison of anti-fracture effectiveness of zoledronate, ibandronate and alendronate versus denosumab in a registry-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2023;34(11):1961–1973. <https://doi.org/10.1007/s00198-023-06863-y>.
 24. Boonen S, Orwoll E, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Adachi JD, Bucci-Rechtweg C et al. Once-yearly zoledronic acid in older men compared with women with recent hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(11):2084–2090. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03666.x>.
 25. Gao Y, Liu X, Gu Y, Song D, Ding M, Liao L et al. The Effect of Bisphosphonates on Fracture Healing Time and Changes in Bone Mass Density: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:688269. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.688269>.
 26. Hegde V, Jo JE, Andreopoulou P, Lane JM. Effect of osteoporosis medications on fracture healing. *Osteoporos Int*. 2016;27(3):861–871. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3331-7>.
 27. Silverman SL, Kupperman ES, Bukata SV. Fracture healing: a consensus report from the International Osteoporosis Foundation Fracture Working Group. *Osteoporos Int*. 2016;27(7):2197–2206. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3513-y>.
 28. Eriksen EF, Lyles KW, Colón-Emeric CS, Pieper CF, Magaziner JS, Adachi JD et al. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res*. 2009;24(7):1308–1313. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090209>.
 29. Сивордова ЛЕ, Полякова ЮВ, Папичев ЕВ, Ахвердян ЮР, Заводовский БВ. Преимущество золедроновой кислоты в терапии остеопороза в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2023;17(3):136–145. <https://doi.org/10.21518/ms2023-066>.
 - Sivordova LE, Polyakova YuV, Papichev EV, Akhverdyan YuR, Zavadovskii BV. Advantages of zoledronic acid in the therapy of osteoporosis in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):136–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-066>.
 30. Шафиева ИА, Булгакова СВ, Шафиева АВ. Оценка переносимости препаратов золедроновой кислоты для парентерального введения. *Медицинский совет*. 2022;16(11):96–101. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-96-101>.
 - Shafieva IA, Bulgakova SV, Shafieva AV. Evaluation of the tolerability of zoledronic acid preparations for parenteral administration. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(11):96–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-96-101>.

Вклад авторов:*Концепция статьи – И.Б. Башкова**Концепция и дизайн исследования – И.Б. Башкова**Написание текста – И.Б. Башкова, Л.Р. Кадырова, И.Н. Киселева**Сбор и обработка материала – И.Б. Башкова, И.Н. Киселева**Обзор литературы – И.Б. Башкова, Л.Р. Кадырова**Анализ материала – И.Б. Башкова**Статистическая обработка – И.Б. Башкова**Редактирование – И.Б. Башкова, Л.Р. Кадырова**Утверждение окончательного варианта статьи – И.Б. Башкова, Л.Р. Кадырова, И.Н. Киселева***Contribution of authors:***Concept of the article – Inna B. Bashkova**Study concept and design – Inna B. Bashkova**Text development – Inna B. Bashkova, Lydia R. Kadyrova, Inna N. Kiseleva**Collection and processing of material – Inna B. Bashkova, Inna N. Kiseleva**Literature review – Inna B. Bashkova, Lydia R. Kadyrova**Material analysis – Inna B. Bashkova**Statistical processing – Inna B. Bashkova**Editing – Inna B. Bashkova, Lydia R. Kadyrova**Approval of the final version of the article – Inna B. Bashkova, Lydia R. Kadyrova, Inna N. Kiseleva***Информация об авторах:**

Башкова Инна Борисовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; врач-ревматолог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (г. Чебоксары); 428020, Россия, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33; innabashkova@yandex.ru

Кадырова Лидия Ринадовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; lidakad@gmail.com

Киселева Инна Николаевна, врач-эндокринолог, врач кабинета профилактики и лечения остеопороза, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (г. Чебоксары); 428020, Россия, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33; innakiseleva21@mail.ru

Information about the authors:

Inna B. Bashkova, Cand. Sci (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Ulianov Chuvash State University; 15, Moskovsky Ave. Cheboksary, 428015, Russia; Rheumatologist, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary); 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, 428020, Russia; innabashkova@yandex.ru

Lydia R. Kadyrova, Cand. Sci (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; lidakad@gmail.com

Inna N. Kiseleva, Endocrinologist, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary); 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, 428020, Russia; innakiseleva21@mail.ru

Прогностическая ценность гематологических индексов при системных воспалительных заболеваниях соединительной ткани

А.В. Манзюк[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4087-3351>, aleksej-manzjuk@yandex.ru

Т.Е. Морозова, <https://orcid.org/0000-0002-3748-8180>, morozova_t_e@staff.sechenov.ru

А.А. Герцог, <https://orcid.org/0000-0002-3324-5472>, gertsog_a_a@staff.sechenov.ru

М.А. Литвинова, <https://orcid.org/0000-0002-3136-2755>, litvinova_m_a@staff.sechenov.ru

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

Резюме

Введение. Отсутствие доступных и эффективных лабораторных маркеров делает прогнозирование обострений и прогрессирования при системных воспалительных заболеваниях соединительной ткани трудноразрешимой задачей для врачей-ревматологов и специалистов первичного звена, наблюдающих за пациентами. Гематологические индексы, рассчитываемые по общему анализу крови, продемонстрировали эффективность в прогнозировании течения ряда заболеваний.

Цель. Определить прогностическую ценность гематологических индексов общего анализа крови (RDW, MPV, PLR, NLR, LMR, PMR, PNR, SII) в прогнозировании обострений и прогрессирования системных воспалительных заболеваний соединительной ткани.

Материалы и методы. Для ретроспективного наблюдательного исследования по типу случай-контроль отбирались пациенты с системной красной волчанкой (СКВ) и АНЦА-ассоциированными васкулитами (микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом). Пациенты с возникшим в течение 3–12 мес. обострением или прогрессированием заболевания определялись в основную группу, пациенты со стабильным заболеванием – в контрольную группу.

Результаты. Было отобрано 60 пациентов, из которых у 25 в течение ближайших 3–12 мес. наблюдалось обострение или прогрессирование, 35 имели стабильное течение заболевания. Исходные клинико-демографические характеристики пациентов не имели значимых различий, в том числе между подгруппами с АНЦА-ассоциированными васкулитами ($n = 35$) и СКВ ($n = 25$). Пациенты в основной группе имели более высокую исходную ширину распределения эритроцитов ($p < 0,001$). Между группами наблюдались статистически значимые отличия в исходном уровне тромбоцитарно-лимфоцитарного, нейтрофильно-лимфоцитарного, тромбоцитарно-нейтрофильного отношений и индекса системного воспаления, но в подгруппах СКВ и АНЦА-ассоциированных васкулитов отличия были разнонаправленными.

Заключение. Ширина распределения эритроцитов демонстрировала более высокую прогностическую ценность в отношении обострений и прогрессирования АНЦА-ассоциированных васкулитов и СКВ по сравнению с СОЭ и С-РБ и представляется наиболее универсальной среди изучаемых маркеров прогноза системных воспалительных заболеваний соединительной ткани.

Ключевые слова: эритроцитарные индексы, гематологический тест, системная красная волчанка, АНЦА-ассоциированный васкулит, прогностические маркеры, прогноз

Для цитирования: Манзюк АВ, Морозова ТЕ, Герцог АА, Литвинова МА. Прогностическая ценность гематологических индексов при системных воспалительных заболеваниях соединительной ткани. *Медицинский совет.* 2024;18(12):136–142. <https://doi.org/10.21518/ms2024-290>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The prognostic value of hematological indices in systemic inflammatory diseases of connective tissue

Aleksey V. Manzyuk[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4087-3351>, aleksej-manzjuk@yandex.ru

Tatiana E. Morozova, <https://orcid.org/0000-0002-3748-8180>, morozova_t_e@staff.sechenov.ru

Anna A. Gertsog, <https://orcid.org/0000-0002-3324-5472>, gertsog_a_a@staff.sechenov.ru

Mariia A. Litvinova, <https://orcid.org/0000-0002-3136-2755>, litvinova_m_a@staff.sechenov.ru

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

Abstract

Introduction. The lack of available and effective laboratory markers makes predicting exacerbations and progression in systemic inflammatory diseases of connective tissue an intractable task for rheumatologists and primary care specialists who monitor patients. Hematological indices calculated from a complete blood count have demonstrated effectiveness in predicting the course of several diseases.

Aim. To determine the prognostic value of hematological indices of complete blood count (RDW, MPV, PLR, NLR, LMR, PMR, PNR, SII) in predicting exacerbations and progression of systemic inflammatory diseases of connective tissue

Materials and methods. For a retrospective observational case-control study, patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and ANCA-associated vasculitis (microscopic polyangiitis, granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) were selected. Patients with an exacerbation or progression of the disease that occurred within 3–12 months were assigned to the main group, patients with stable disease were assigned to the control group.

Results. 60 patients were selected, of which 25 had an exacerbation or progression over the next 3–12 months, 35 had a stable course of the disease. The initial clinical and demographic characteristics of patients had no significant differences, including between the subgroups with ANCA-associated vasculitis ($n = 35$) and systemic lupus erythematosus ($n = 25$). Patients in the main group had a higher initial erythrocyte distribution width ($p < 0.001$). Statistically significant differences were observed between the groups in the baseline level of platelet-lymphocytic, neutrophil-lymphocytic, platelet-neutrophil ratios and the index of systemic inflammation, but in the subgroups of SLE and ANCA-associated vasculitis, the differences were divergent.

Conclusion. The red blood cell distribution width demonstrated a higher prognostic value in relation to exacerbations and progression of ANCA-associated vasculitis and SLE compared with ESR and C-reactive protein and appears to be the most universal among the studied markers of prognosis of systemic inflammatory diseases of connective tissue.

Keywords: erythrocyte indices, hematological test, systemic lupus erythematosus, ANCA-associated vasculitis, prognostic markers, prognosis

For citation: Manzyuk AV, Morozova TE, Gertsog AA, Litvinova MA. The prognostic value of hematological indices in systemic inflammatory diseases of connective tissue. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(12):136–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-290>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Для прогнозирования тяжести течения системных воспалительных заболеваний соединительной ткани на данный момент не существует общепринятого инструмента, но многие специалисты в практике опираются на уровень С-реактивного белка (С-РБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) [1, 2]. Однако эти показатели могут быть недостаточно точны в прогнозе будущей активности системных воспалительных заболеваний из-за подверженности воздействию инфекционных осложнений [3], поэтому в качестве альтернативных прогностических маркеров был предложен ряд гематологических индексов, рассчитываемых по общему анализу крови [4–6]. Использование результатов общего анализа крови в качестве источника данных для расчета таких индексов значительно повышает их доступность для использования специалистами широкого профиля.

Наиболее крупной группой среди таких гематологических индексов являются тромбоцитарно-лейкоцитарные индексы, в том числе тромбоцитарно-лимфоцитарное (PLR), тромбоцитарно-нейтрофильное (PNR), тромбоцитарно-моноцитарное соотношения (PMR), а также индекс системного иммунного воспаления (SII), рассчитываемый как отношение произведения уровня нейтрофилов и тромбоцитов к уровню лимфоцитов. Одним из наиболее часто упоминаемых гематологических маркеров воспаления является ширина распределения эритроцитов (red blood cell distribution width, RDW), а также средний объем тромбоцитов (MPV) и лейкоцитарные индексы: нейтрофильно-лимфоцитарное (NLR) и лимфоцитарно-моноцитарное соотношение (LMR).

Эти гематологические индексы демонстрировали связь с активностью воспалительных заболеваний соединительной ткани, воспалительными заболеваниями кишечника,

злокачественными новообразованиями. Изучается применение индексов в прогнозировании течения кардиологических заболеваний и оценке риска послеоперационных осложнений [7–14].

Предполагаемым механизмом связи гематологических индексов с активностью системных воспалительных заболеваний является их способность отражать интенсивность цитокиновых взаимодействий, а именно уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, интерферон-альфа) [7, 15]. Провоспалительные цитокины, в частности интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-альфа, ограничивают эритропоэз, стимулируют деградацию и фагоцитоз эритроцитов, усиливают рекрутирование и миграцию лейкоцитов [16–19]. Таким образом, гематологические индексы воспаления рассматриваются в качестве косвенных маркеров воспаления, аналогичных СОЭ.

Ранее опубликованные в зарубежной литературе исследования оценивали корреляцию уровня активности системных воспалительных заболеваний с отдельными гематологическими маркерами, что не позволяет оценить их прогностические возможности в отношении обострений и прогрессирования заболеваний [4, 20, 21]. Отсутствие сравнительных исследований с несколькими гематологическими индексами также не позволяет определить наиболее подходящий для выделения пациентов повышенного риска с системными воспалительными заболеваниями соединительной ткани.

Целью исследования было определение прогностической ценности гематологических индексов, вычисляемых по общему анализу крови (RDW, MPV, PLR, NLR, LMR, PMR, PNR, SII), в прогнозировании обострений и прогрессирования системных воспалительных заболеваний соединительной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные для анализа были получены из электронного архива медицинских карт пациентов, госпитализированных в клинику ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева Университетской клинической больницы № 3 Сеченовского Университета Минздрава России в период с 2021 по 2023 г. Для анализа были отобраны электронные медицинские карты пациентов в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом системной красной волчанки (СКВ) или АНЦА-ассоциированного васкулита, повторно обращавшихся в клинику через 3–12 мес. после проведенного лабораторного обследования, включавшего общий анализ крови и измерение уровня С-реактивного белка.

В основную группу определялись пациенты, у которых при повторном обращении в клинику было зарегистрировано обострение или клиническое прогрессирование основного заболевания, проявляющееся повышением активности ≥ 1 уровень по специфичному для заболевания индексу активности (SLEDAI-2K для СКВ, BVAS для АНЦА-ассоциированных васкулитов) после ремиссии / низкой активности заболевания или вовлечение новых органов и систем. Для группы сравнения были отобраны пациенты, у которых активность заболевания сохранялась на исходном уровне или наблюдалось ее снижение, которое также оценивалось по специфичному для заболевания индексу активности. Пациенты в обеих группах получали базисную терапию на основании актуальных клинических рекомендаций по соответствующему заболеванию. Критерием невключения было наличие онкологического или психического заболевания в период наблюдения или в анамнезе, инфекционного заболевания в период наблюдения, а также других хронических заболеваний в стадии обострения или декомпенсации, беременность и период лактации, наличие приобретенного иммунодефицита.

Основным исходом, оцениваемым в исследовании, были различия в исходном уровне гематологических индексов (RDW, MPV, PLR, NLR, LMR, PMR, PNR, SII) между основной и контрольной группами. В качестве вторичных исходов оценивалась корреляция показателей гематологических индексов с маркерами воспалительной активности (СОЭ, С-реактивный белок) и со специфичными шкалами активности заболеваний (SLEDAI-2K для СКВ, BVAS и VDI для АНЦА-ассоциированных васкулитов). Исходы отдельно оценивались в подгруппах пациентов с СКВ и АНЦА-ассоциированными васкулитами. Анализ исходов проводился на основании данных медицинских карт пациентов из электронного архива. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета.

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Непрерывные переменные представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение, категориальные переменные представлены в виде числа (%). Сравнения между группами были проанализированы с использованием t-критерия Стьюдента для независимой выборки. Для оценки связи гематологических индексов с другими

переменными использовался коэффициент корреляции Пирсона. Статистический анализ проводился в программе SPSS (версия 23.0; IBM Corp). Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате сбора и анализа данных медицинских карт были отобраны 60 пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, 35 из которых имели установленный диагноз АНЦА-ассоциированного васкулита, еще у 25 пациентов был установлен диагноз СКВ. Средний срок наблюдения после получения результатов лабораторного обследования составил 9,1 мес., 76,7% пациентов были женщинами. Основная и контрольная группы, а также подгруппы с АНЦА-ассоциированными васкулитами и СКВ не имели значимых отличий в исходных клинико-демографических характеристиках, в том числе в принимаемой терапии, более подробные данные приведены в *табл. 1*.

Пациенты с системными воспалительными заболеваниями соединительной ткани, у которых в течение 12 мес. наблюдалось обострение или прогрессирование заболевания, имели статистически значимо более высокий исходный уровень RDW и более низкий исходный уровень PNR, при этом отличия по другим показателям, в том числе по уровню С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов, не были статистически значимы в общей группе. В *табл. 2* представлены подробные данные о показателях гематологических индексов.

В подгруппе пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами среди пациентов, у которых наблюдалось обострение или прогрессирование в течение 12 мес., помимо более высокого уровня RDW наблюдались также более высокий исходный уровень PLR, NLR, более высокий индекс SII и более низкий уровень LMR.

Среди пациентов с СКВ, у которых были обострение или прогрессирование в течение 12 мес., наблюдался более низкий уровень PLR и NLR, более низкий уровень индекса SII, а также более высокие PNR и LMR.

В подгруппе пациентов с СКВ средней взаимосвязью с количеством баллов по шкале SLEDAI-2K обладали PLR и SII, а также С-РБ, СОЭ и NLR, в то же время корреляция с уровнем С-РБ средней силы наблюдалась только для PMR и LMR. Сильной корреляцией с уровнем СОЭ обладали 3 индекса – PLR, SII и NLR, обратной связью средней силы обладал также LMR.

В подгруппе с АНЦА-ассоциированными васкулитами все рассмотренные гематологические индексы, а также СОЭ и С-РБ слабо коррелировали с уровнем активности заболевания как по шкале BVAS, так и по шкале VDI. Связь с уровнем С-РБ и СОЭ также была слабой, за исключением средней силы связи PNR и PMR с СОЭ.

Наиболее высокий уровень корреляции с возникновением обострения или прогрессирования заболевания наблюдался для RDW и тромбоцитарно-нейтрофильного соотношения, значение коэффициента корреляции составило 0,46 и 0,38, что соответствует средней силе корреляции.

● **Таблица 1.** Исходные клинико-демографические характеристики пациентов с системной красной волчанкой и АНЦА-ассоциированными васкулитами

● **Table 1.** Initial clinical and demographic characteristics of patients with systemic lupus erythematosus and ANCA-associated vasculitides

Характеристики групп	Общая группа			Системная красная волчанка			АНЦА-ассоциированные васкулиты		
	Основная группа	Контрольная группа	р	Основная группа	Контрольная группа	р	Основная группа	Контрольная группа	р
Возраст	50,3 ± 13,7	47,7 ± 16,2	>0,05	45,2 ± 14,8	41,5 ± 15,9	>0,05	53,7 ± 12,4	52,4 ± 15,2	>0,05
Пол (доля женщин)	18 (72%)	28 (80%)	>0,05	9 (90%)	14 (93%)	>0,05	9 (60%)	14 (70%)	>0,05
ИМТ	26,4 ± 5,6	26,3 ± 4,8	>0,05	26,8 ± 7,0	25,6 ± 5,0	>0,05	26,2 ± 4,6	26,9 ± 4,6	>0,05
Гемоглобин крови	129,8 ± 18,5	130,0 ± 16,9	>0,05	125,3 ± 7,9	128,4 ± 15,3	>0,05	132,7 ± 22,9	133,1 ± 13,8	>0,05
Исходный BVAS	-	-	-	-	-	-	6,0 ± 2,3	5,1 ± 2,2	>0,05
Исходный VDI	-	-	-	-	-	-	3,1 ± 1,4	2,5 ± 1,6	>0,05
Исходный SLEDAI-2K	-	-	-	3,7 ± 2,1	3,7 ± 2,0	>0,05	-	-	-
Принимаемая терапия									
Ритуксимаб	9 (36%)	8 (23%)	>0,05	1 (10%)	1 (7%)	>0,05	8 (53%)	7 (35%)	>0,05
Белимумаб	0 (0%)	2 (6%)	>0,05	0 (0%)	2 (13%)	>0,05	-	-	-
Циклофосфамид	1 (4%)	2 (6%)	>0,05	-	-	-	1 (7%)	2 (10%)	>0,05
Глюкокортикостероиды	22 (88%)	24 (69%)	>0,05	9 (90%)	11 (73%)	>0,05	13 (87%)	13 (65%)	>0,05
Гидроксихлорохин	11 (44%)	15 (43%)	>0,05	9 (90%)	15 (100%)	>0,05	2 (13%)	0 (0%)	>0,05
Метотрексат	5 (20%)	5 (14%)	>0,05	2 (20%)	1 (7%)	>0,05	3 (20%)	4 (20%)	>0,05
Лефлуномид	1 (4%)	0 (0%)	>0,05	1 (10%)	0 (0%)	>0,05	-	-	-
Азатиоприн	2 (8%)	3 (9%)	>0,05	-	-	-	2 (13%)	3 (15%)	>0,05
Микофенолата мофетил	5 (20%)	8 (23%)	>0,05	4 (40%)	7 (47%)	>0,05	1 (7%)	1 (5%)	>0,05
Внутривенный IgG	1 (4%)	2 (6%)	>0,05	0 (0%)	1 (7%)	>0,05	1 (7%)	1 (5%)	>0,05

● **Таблица 2.** Воспалительные индексы у пациентов с системной красной волчанкой и АНЦА-ассоциированными васкулитами за 3–12 мес. до обострения или прогрессирования заболевания и в контрольной группе со стабильным заболеванием

● **Table 2.** Inflammatory indices in patients with systemic lupus erythematosus and ANCA-associated vasculitides 3–12 months before the onset of an exacerbation of the disease and in the control group with stable disease

Название индекса	Общая группа			Системная красная волчанка			АНЦА-ассоциированные васкулиты		
	Основная группа	Контрольная группа	р	Основная группа	Контрольная группа	р	Основная группа	Контрольная группа	р
RDW	14,2 ± 1,4	12,9 ± 1,2	<0,01	13,7 ± 1,5	12,9 ± 1,0	>0,05	14,5 ± 1,2	13,1 ± 1,4	<0,01
MPV	8,6 ± 1,0	9,1 ± 1,1	>0,05	8,6 ± 0,7	8,4 ± 0,9	>0,05	8,6 ± 1,1	9,4 ± 1,2	>0,05
PLR	154,0 ± 105,0	137,0 ± 62,4	>0,05	108,2 ± 41,6	181,5 ± 124,8	<0,05	185,1 ± 123,1	119,8 ± 57,7	<0,05
NLR	1,9 ± 1,4	1,8 ± 1,0	>0,05	1,1 ± 0,7	2,6 ± 2,0	<0,05	2,5 ± 1,5	1,5 ± 0,5	<0,05
LMR	5,0 ± 2,4	5,7 ± 2,7	>0,05	6,5 ± 2,1	4,5 ± 2,4	<0,05	3,9 ± 2,1	5,7 ± 2,7	<0,05
PMR	624,0 ± 349,0	678 ± 389,0	>0,05	717,4 ± 480,1	630,8 ± 225,7	>0,05	561,3 ± 223,3	566,7 ± 221,8	>0,05
PNR	96,2 ± 48,0	58,1 ± 46,3	<0,01	118,3 ± 57,7	30,0 ± 51,7	<0,01	81,4 ± 35,1	79,1 ± 27,8	>0,05
SII	501,0 ± 432,0	457,0 ± 310,0	>0,05	274,0 ± 172,4	664,8 ± 564,7	<0,05	652,1 ± 489,5	359,6 ± 174,1	<0,05
С-реактивный белок	4,9,0 ± 11,2	2,4 ± 2,4	>0,05	9,8 ± 17,0	2,4 ± 1,8	>0,05	1,7 ± 1,2	2,4 ± 2,8	>0,05
СОЭ	13,5 ± 7,7	17,8 ± 22,9	>0,05	12,8 ± 8,0	18,7 ± 19,1	>0,05	14,0 ± 7,8	13,8 ± 12,9	>0,05

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показали, что описанные гематологические индексы обладают неоднородностью в отношении прогноза течения системных воспалительных заболеваний соединительной ткани. Ни один из предложенных маркеров не демонстрировал возможности одновременно использования в качестве маркера воспалительной активности и прогностического маркера течения СКВ и АНЦА-ассоциированных васкулитов.

Одной из наиболее важных проблем использования гематологических маркеров является ограниченная универсальность их использования для прогноза течения при разных системных воспалительных заболеваниях. Значительные различия между подгруппами пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами и СКВ в исходном уровне и в силе корреляции отдельных маркеров предполагают два варианта возможного применения в клинической практике: выделение универсального маркера для прогноза нескольких воспалительных заболеваний соединительной ткани с одним или несколькими пороговыми значениями для разных нозологических форм или выделение разных маркеров для прогноза отдельных заболеваний.

В качестве наиболее универсального маркера при системных воспалительных заболеваниях соединительной ткани может рассматриваться ширина распределения эритроцитов (RDW). Как в общей группе, так и в подгруппах АНЦА-ассоциированных васкулитов и СКВ, уровень RDW был выше у пациентов, у которых в течение 12 мес. наблюдалось обострение или прогрессирование основного заболевания, однако различия не достигли порога значимости в подгруппе пациентов с СКВ. Для выделения группы повышенного риска возникновения обострения или прогрессирования заболеваний соединительной ткани пороговым значением RDW может быть $RDW > 14,0$, но в подгруппе пациентов с СКВ возможно рассмотрение более низких пороговых значений $RDW > 13,5$ для повышения чувствительности.

Исследования, изучавшие применение RDW для оценки воспалительной активности заболеваний соединительной ткани, в качестве возможных пороговых значений для выявления активного заболевания предлагали значения RDW от 14,4 до 15,4 [22–23]. Результаты проведенного исследования показывают, что пороговые значения для использования в качестве прогностического маркера могут быть близки к пороговым значениям для выявления активного заболевания соединительной ткани, однако для определения оптимальных с точки зрения соотношения чувствительности и специфичности значений RDW необходимо проведение дальнейших исследований в более крупной группе пациентов.

Важно отметить, что в исследовании не было пациентов со среднетяжелой и тяжелой анемией. Исходя из методики расчета коэффициента вариации RDW, можно предположить возможность искажения показателя RDW у анемических пациентов, однако в исследованиях такое влияние не подтверждалось [24]. Также гематологические маркеры могут быть подвержены влиянию долгосрочного применения противоревматических препаратов, сезонным колебаниям гемограммы, воздействию других сопутствующих

заболеваний [25–30]. Интерпретация показателей гематологических индексов при оценке прогноза обострений и прогрессирования заболеваний требует учета этих факторов.

Применение традиционных воспалительных маркеров для прогнозирования обострений и прогрессирования заболеваний не было достаточно эффективным, т.к. ни в одной из исследованных групп и подгрупп исходный уровень С-реактивного белка и СОЭ не имел значимых отличий между пациентами с обострением или прогрессированием заболевания и пациентами со стабильным течением. Таким образом, ценность традиционных воспалительных маркеров в качестве доступных и эффективных прогностических инструментов, позволяющих выявлять пациентов с повышенным риском обострения или прогрессирования заболеваний соединительной ткани, сомнительна.

Среди гематологических индексов общего анализа крови – одного из наиболее доступных лабораторных обследований, наиболее значимые различия демонстрировал показатель RDW. Несмотря на то что показатели диагностической точности данного маркера невелики, он может применяться в качестве вспомогательного инструмента для выделения группы повышенного риска, требующей особого внимания в наблюдении в краткосрочной перспективе и более продуманного изменения схемы лечения, особенно в условиях отсутствия альтернативного диагностического инструмента.

Примечательны различия, возникающие между подгруппами пациентов с СКВ и АНЦА-ассоциированными васкулитами. Несмотря на статистически значимые различия в подгруппах, наблюдавшиеся для PLR, NLR, LMR и системного иммунного воспалительного индекса, в общей группе никаких значимых различий обнаружено не было, несмотря на отсутствие различий между подгруппами по всем клинико-демографическим показателям, кроме среднего возраста (52,9 года в подгруппе системных васкулитов против 43,0 года в подгруппе СКВ). Противоположная направленность наблюдавшихся отклонений индексов PLR, NLR, LMR, SII может быть обусловлена как особенностями течения заболевания, так и применяемой терапией. Такая дискордантность ограничивает универсальность использования этих индексов для прогноза при системных воспалительных заболеваниях соединительной ткани, что может сделать их менее удобными для специалистов широкого профиля.

Ограничениями исследования является небольшой размер выборки и использование в качестве модели системных воспалительных заболеваний соединительной ткани только двух групп пациентов с СКВ и АНЦА-ассоциированными васкулитами. Расширение спектра исследования пациентами с другими нозологиями может прояснить возможность универсального использования гематологических индексов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гематологические индексы, вычисляемые по общему анализу крови, коррелировали с активностью системных воспалительных заболеваний соединительной ткани в ранее проведенных исследованиях, однако их прогностическая ценность в отношении обострений и прогрессирования заболеваний не изучалась. Двумя важными проблемами,

ограничивающими практическое применение таких гематологических индексов, являются отсутствие универсального маркера, способного прогнозировать течение целого ряда системных воспалительных заболеваний соединительной ткани, и избыток описанных гематологических индексов. Выделение одного или нескольких гематологических индексов с наиболее высокой прогностической эффективностью, подтвержденной при нескольких системных воспалительных заболеваниях соединительной ткани, может значительно упростить их использование как специалистами широкого профиля, так и врачами-ревматологами.

Наиболее универсальным гематологическим индексом, который может применяться для прогнозирования обострений или прогрессирования при системных воспалительных заболеваниях соединительной ткани, является показатель ширины распределения эритроцитов (RDW), однако его точные пороговые значения с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности должны быть установлены в крупных исследованиях.



Поступила / Received 29.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2024

Принята в печать / Accepted 28.06.2024

Список литературы / References

1. Авдеева АС. Маркеры воспаления при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):561–569. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-561-569>.
Avdeeva AS. Inflammatory markers in rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):561–569. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-561-569>.
2. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний. *Лабораторная служба*. 2015;4(2):44–58. <https://doi.org/10.17116/labs20154244-58>.
Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Laboratory diagnosis of rheumatic diseases. *Laboratory Service*. 2015;4(2):44–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/labs20154244-58>.
3. Xie S, Chen X. Red blood cell distribution width-to-platelet ratio as a disease activity-associated factor in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(39):e12342. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012342>.
4. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitaz GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med*. 2019;39(4):345–357. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.4.345>.
5. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6212–6222. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>.
6. Chen JB, Tang R, Zhong Y, Zhou YO, Zuo X, Luo H et al. Systemic immune-inflammation index predicts a reduced risk of end-stage renal disease in Chinese patients with myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A retrospective observational study. *Exp Ther Med*. 2021;22(3):989. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10421>.
7. Hao X, Li D, Wu D, Zhang N. The Relationship between Hematological Indices and Autoimmune Rheumatic Diseases (ARDs), a Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):10833. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11398-4>.
8. Song CS, Park DI, Yoon MY, Seok HS, Park JH, Kim HJ et al. Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Dis Dig Sci*. 2012;57(4):1033–1038. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1978-2>.
9. Lolli C, Basso U, Derosa L, Scarpi E, Sava T, Santoni M et al. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Oncotarget*. 2016;7(34):54564–54571. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10515>.
10. Lei H, Xu S, Mao X, Chen X, Chen Y, Sun X, Sun P. Systemic immune-inflammation index as a predictor of lymph node metastasis in endometrial cancer. *J Inflamm Res*. 2021;14:7131–7142. <https://doi.org/10.2147/jir.S345790>.
11. Demir M, Özbek M. A novel predictor in patients with coronary chronic total occlusion: systemic immune-inflammation index: a single-center cross-sectional study. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2022;68(5):579–585. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20211097>.
12. Li H, Zhou Y, Ma Y, Han S, Zhou L. The prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Kardiol Pol*. 2017;75(7):666–673. <https://doi.org/10.5603/KP.a.2017.0068>.
13. Karaçalılar M, Demir M. A novel predictor in patients undergoing heart valve surgery: systemic inflammation response index: a single center cross-sectional study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(3):1016–1022. https://doi.org/10.26355/eurrev_202302_31196.
14. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*. 2012;17(3):216–222. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2012.656705>.
15. Ozister C, Sandikci SC. Evaluation of red blood cell distribution width in patients with psoriatic arthritis. *The Egyptian Rheumatologist*. 2020;42(4):309–312. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2019.06.001>.
16. Fraenkel PG. Anemia of Inflammation: A Review. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):285–296. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.005>.
17. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40–50. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>.
18. Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol*. 2002;168(9):4620–4627. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.9.4620>.
19. Tecer D, Sezgin M, Kanik A, İncel NA, Çimen ÖB, Biçer A, Şahin G. Can mean platelet volume and red blood cell distribution width show disease activity in rheumatoid arthritis? *Biomark Med*. 2016;10(9):967–974. <https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0148>.
20. Hong J, Zhu B, Cai X, Liu S, Liu S, Zhu Q et al. Assessment of the association between red blood cell distribution width and disease activity in patients with systemic vasculitis. *Exp Ther Med*. 2021;22(1):691. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10123>.
21. Vayá A, Alis R, Hernández JL, Calvo J, Micó L, Romagnoli M, Ricarte JM. RDW in patients with systemic lupus erythematosus. Influence of anaemia and inflammatory markers. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;54(3):333–339. <https://doi.org/10.3233/CH-131738>.
22. Kim HJ, Yoo J, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Red Blood Cell Distribution Width Can Predict Vasculitis Activity and Poor Prognosis in Granulomatosis with Polyangiitis. *Yonsei Med J*. 2018;59(2):294–302. <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.2.294>.
23. Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS. Clinical utility of red blood cell distribution width in inflammatory and non-inflammatory joint diseases. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(1):47–54. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13332>.
24. Moreno-Torres V, Castejón R, Mellor-Pita S, Tutor-Ureta P, Durán-Del Campo P, Martínez-Urbistondo M et al. Usefulness of the hemogram as a measure of clinical and serological activity in systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun*. 2022;5:100157. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2022.100157>.
25. Harigai M. Lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis in the era of widespread use of methotrexate: A review of the literature and current perspective. *Mod Rheumatol*. 2018;28(1):1–8. <https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1352477>.
26. Bromberg L, Roufosse F, Pradier O, Delporte C, Van Antwerpen P, De Maertelaer V, Cogan E. Methylprednisolone-Induced Lymphocytosis in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Disorders. *Am J Med*. 2016;129(7):746–752.e3. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.02.013>.
27. Hu ZD, Chen Y, Zhang L, Sun Y, Huang YL, Wang QQ et al. Red blood cell distribution width is a potential index to assess the disease activity of systemic lupus erythematosus. *Clin Chim Acta*. 2013;425:202–205. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.08.007>.
28. Tatsi C, Boden R, Sinaii N, Keil M, Lyssikatos C, Belyavskaya E et al. Decreased lymphocytes and increased risk for infection are common in endogenous pediatric Cushing syndrome. *Pediatr Res*. 2018;83(2):431–437. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.278>.
29. Crawford VL, McNerlan SE, Stout RW. Seasonal changes in platelets, fibrinogen and factor VII in elderly people. *Age Ageing*. 2003;32(6):661–665. <https://doi.org/10.1093/ageing/afg113>.
30. Subhashree AR, Paramaswari PJ, Shanthi B, Revathy C, Parijatham BO. The reference intervals for the haematological parameters in healthy adult population of Chennai, Southern India. *J Clin Diagn Res*. 2012;6(10):1675–1680. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2012/4882.2630>.

Вклад авторов:*Концепция статьи* – А.В. Манзюк, Т.Е. Морозова, А.А. Герцог, М.А. Литвинова*Концепция и дизайн исследования* – А.В. Манзюк, Т.Е. Морозова, А.А. Герцог*Написание текста* – А.В. Манзюк*Сбор и обработка материала* – А.В. Манзюк, М.А. Литвинова*Обзор литературы* – А.В. Манзюк*Анализ материала* – А.В. Манзюк*Статистическая обработка* – А.В. Манзюк*Редактирование* – А.В. Манзюк, Т.Е. Морозова, А.А. Герцог*Утверждение окончательного варианта статьи* – А.В. Манзюк, Т.Е. Морозова, А.А. Герцог, М.А. Литвинова**Contribution of authors:***Concept of the article* – **Aleksey V. Manzyuk, Tatiana E. Morozova, Anna A. Gertsog, Mariia A. Litvinova***Study concept and design* – **Aleksey V. Manzyuk, Tatiana E. Morozova, Anna A. Gertsog,***Text development* – **Aleksey V. Manzyuk***Collection and processing of material* – **Aleksey V. Manzyuk, Mariia A. Litvinova***Literature review* – **Aleksey V. Manzyuk***Material analysis* – **Aleksey V. Manzyuk***Statistical processing* – **Aleksey V. Manzyuk***Editing* – **Aleksey V. Manzyuk, Tatiana E. Morozova, Anna A. Gertsog***Approval of the final version of the article* – **Aleksey V. Manzyuk, Tatiana E. Morozova, Anna A. Gertsog, Mariia A. Litvinova****Информация об авторах:****Манзюк Алексей Васильевич**, ординатор, кафедра общей врачебной практики, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; aleksej-manzyuk@yandex.ru**Морозова Татьяна Евгеньевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; morozova_t_e@staff.sechenov.ru**Герцог Анна Алексеевна**, ассистент, кафедра общей врачебной практики, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; gertsog_a_a@staff.sechenov.ru**Литвинова Мария Александровна**, ассистент, кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; litvinova_m_a@staff.sechenov.ru**Information about the authors:****Aleksey V. Manzyuk**, Resident, Department of General Medical Practice, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; aleksej-manzyuk@yandex.ru**Tatiana E. Morozova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Medical Practice, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; morozova_t_e@staff.sechenov.ru**Anna A. Gertsog**, Assistant, Department of General Medical Practice, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; gertsog_a_a@staff.sechenov.ru**Mariia A. Litvinova**, Assistant, Department of Internal Diseases, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; litvinova_m_a@staff.sechenov.ru

Лечение функциональных неврологических расстройств на примере пациента с кардионеврозом, головной болью напряжения, скелетно-мышечной болью и бессонницей

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

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

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Резюме

Представлен клинический случай пациентки с кардионеврозом, частой эпизодической головной болью напряжения с вовлечением перикраниальных мышц, хронической скелетно-мышечной цервикалгией, торакалгией, хронической бессонницей и повышенной тревогой. Перечисленные нарушения – одни из самых частых причин обращения за амбулаторной помощью к врачу-неврологу. Большинство пациентов с данными нарушениями – лица молодого, трудоспособного и репродуктивного возраста. В связи с этим, актуально рассмотрение эффективного, современного подхода к лечению таких пациентов в условиях амбулаторной неврологической практики. Лечение данной категории пациентов – непростая задача, требующая от врача знаний, опыта и внимательного отношения к пациенту. Трудности лечения таких пациентов связаны с тем, что у них формируются неправильные представления о своем заболевании, катастрофизация симптомов, избегающие формы поведения, длительно существуют неправильный образ жизни и дистресс, наблюдается повышенная эмоциональность к происходящим событиям, выявляются стрессовые события, которые предшествовали заболеванию. В реальной неврологической практике, несмотря на повышенный уровень тревоги и психосоматический характер жалоб, многие пациенты отказываются от консультации психиатра и приема антидепрессантов. В клинике нервных болезней Сеченовского Университета пациентке был предложен комплексный подход к лечению, включающий образовательную беседу, рекомендации по гигиене сна и образу жизни, валокордин кратким курсом, когнитивно-поведенческую терапию, упражнения по релаксации и майндфулнессу, кинезиотерапию. На основании детальной клинической беседы с пациенткой, данных осмотра были выявлены все факторы, которые спровоцировали и поддерживали кардионевроз, болевые синдромы, бессонницу – стрессовые события в анамнезе, неправильные представления о своем состоянии и методах лечения, катастрофизация симптомов, ошибочные стратегии преодоления боли, тревоги и бессонницы, гиподинамия, длительные статические нагрузки. В процессе лечения проводилась терапевтическая работа со всеми перечисленными факторами. В результате комплексного лечения у пациентки регрессировали боли и кардионевротические симптомы, нормализовался сон и эмоциональное состояние, пациентка вернулась к прежнему активному образу жизни.

Ключевые слова: кардионевроз, тревога, головная боль напряжения, скелетно-мышечная боль, торакалгия, цервикалгия, стресс, бессонница, лечение, фенобарбитал, когнитивно-поведенческая терапия, кинезиотерапия, майндфулнесс, релаксация

Для цитирования: Головачева ВА, Головачева АА. Лечение функциональных неврологических расстройств на примере пациента с кардионеврозом, головной болью напряжения, скелетно-мышечной болью и бессонницей. *Медицинский совет.* 2024;18(12):144–151. <https://doi.org/10.21518/ms2024-285>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of functional neurological disorders by example of a patient with cardiac neurosis, tension headache, musculoskeletal pain and insomnia

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

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

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

Abstract

The article presents a clinical case of a patient with cardioneurosis, frequent episodic tension headaches involving the pericranial muscles, chronic musculoskeletal cervicgia, thoracalgia, chronic insomnia and increased anxiety. The above disorders are listed among the most common reasons for seeking outpatient care from a neurologist. The majority of patients with these disorders are young people of working and reproductive age. For this reason, it is important to consider an effective, modern approach to the treatment of such patients in outpatient neurological settings. Treatment of this category of patients is quite a challenge that requires the expert knowledge, experience and attentive attitude of the doctor towards the patient. Difficulties in treating such

patients are associated with the fact that they have misconceptions about their disease, catastrophic thinking about their symptoms, avoidance behaviours, unhealthy lifestyle and distress for a long time, increased emotional sensitivity to current events, and stressful events that preceded their disease. Despite the increased level of anxiety and the psychosomatic nature of the complaints, many patients refuse to consult a psychiatrist and take antidepressants in real neurological practice. The Sechenov University Clinic of Nervous Diseases offered the patient a comprehensive approach to the treatment that comprises awareness conversations, recommendations on sleep hygiene and lifestyle, the short-term use of Valocordin, cognitive-behavioural therapy, relaxation and mindfulness, and kinesiotherapy. The detailed clinical conversations with the patient and examination data allowed to identify all factors that provoked and supported cardioneurosis, pain syndromes, insomnia that was caused by stressful events in the anamnesis, misconceptions about her condition and treatment methods, catastrophizing of symptoms, erroneous strategies for overcoming pain, anxiety and insomnia, physical inactivity, prolonged static load. The treatment process included therapeutic dealing with all of the listed factors. The complex treatment resulted in a decrease in patient's pain and cardioneurotic symptoms, improvement of her sleep and emotional state, and returning to her previous active lifestyle.

Keywords: cardioneurosis, anxiety, tension headache, musculoskeletal pain, thoracalgia, cervicalgia, stress, insomnia, treatment, phenobarbital, cognitive behavioural therapy, kinesiotherapy, mindfulness, relaxation

For citation: Golovacheva VA, Golovacheva AA. Treatment of functional neurological disorders by example of a patient with cardiac neurosis, tension headache, musculoskeletal pain and insomnia. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(12):144–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-285>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные неврологические нарушения (в том числе ощущение сердцебиения, тяжести в области сердца, нехватки воздуха, несистемного головокружения), головная боль напряжения, скелетно-мышечные боли в шее, в спине, инсомния – это самые частые причины обращения пациентов за амбулаторной помощью в современной неврологической практике [1–10]. Часто все перечисленные нарушения сочетаются у одного пациента, и обычно такие пациенты уже проходили различные обследования, консультации у специалистов и безуспешные курсы лечения [3–9]. В большинстве случаев в основе перечисленных нарушений лежит длительное воздействие какого-либо стрессового события из профессиональной, социальной, семейной или сферы личной жизни [2–9]. Функциональные неврологические нарушения, головная боль напряжения, скелетно-мышечные боли в шее, в спине, инсомния относятся к стресс-индуцированным нарушениям [2, 11–13]. Повышенный уровень тревоги обычно провоцирует и поддерживает хроническое течение данных расстройств [14–18].

Пациенты, пришедшие на амбулаторный прием с сочетанием вышеперечисленных нарушений, относятся к категории «трудных пациентов» [3–9, 19]. Это связано с несколькими факторами. Во-первых, многие пациенты не рассказывают врачу о предшествующих стрессовых событиях или отрицают связь между стрессом и имеющимися симптомами. Во-вторых, практически у всех пациентов с такими нарушениями есть неправильные представления о своем состоянии: пациенты считают, что причина симптомов – органическое заболевание, которое может прогрессировать и привести к негативным последствиям. У пациентов формируется катастрофизация имеющихся симптомов. В-третьих, обычно такие пациенты длительное время поддерживают неправильный образ жизни – гиподинамию, нерегулярное и бесполезное питание, нарушенный режим труда и отдыха, нарушенный режим сна. В-четвертых, несмотря на высокий уровень тревоги, пациенты могут отказываться от консультации психиатра и приема антидепрессантов. Все

перечисленные трудности в ведении пациентов с функциональными неврологическими нарушениями, болями и инсомнией можно преодолеть с помощью современного комплексного подхода к лечению [3–10, 14–16, 20].

Представляем собственный клинический случай успешного ведения пациентки с головной болью напряжения, скелетно-мышечной болью, кардионеврозом и инсомнией с помощью комплексного подхода, включающего лекарственную терапию, образовательную беседу, рекомендации по гигиене сна и образу жизни, когнитивно-поведенческую терапию (КПТ), кинезиотерапию.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Н. 42 лет обратилась в Клинику нервных болезней (КНБ) Сеченовского Университета за амбулаторной консультацией с жалобами на ощущение сердцебиения, тяжести, напряжения, сдавления, боль в области грудной клетки, на тревожность, эмоциональную лабильность, головную боль, боль в шее, повышенную утомляемость, нарушения ночного сна.

С пациенткой была проведена клиническая беседа, детально выяснены анамнез заболевания и анамнез жизни. Новая информация, новые детали истории заболевания и жизни, которые были важны с диагностической точки зрения, выявлялись и в дальнейшем, уже в ходе проведения индивидуальных сессий по КПТ. Подобная ситуация вполне стандартна при ведении пациентов с функциональными расстройствами. Приводим структурированную историю заболевания и жизни пациентки Н., которая является ярким примером того, как развивается и течет функциональное расстройство.

Пациентка отмечает, что вышеописанные ощущения сердцебиения, тяжести, напряжения, спазма, сдавления, боли в области грудной клетки впервые появились в 37 лет, симптомы возникали эпизодически, продолжительностью по 10–15 мин, с частотой 1–2 раза в мес. Пациентка была обеспокоена данными симптомами, обращалась за консультацией к кардиологу, прошла лабораторные

и инструментальные обследования (суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления, эхокардиография (ЭхоКГ), дуплексное сканирование сосудов шеи, общий и биохимический анализ крови), сердечно-сосудистой патологии выявлено не было. Проводилась КТ легких, патологии не обнаружено. Пациентка была консультирована эндокринологом, была исключена эндокринная патология по данным ультразвукового исследования щитовидной железы, анализов крови на гормоны щитовидной железы и надпочечников. Пациентка сообщает, что после перечисленных обследований и консультаций, заверений врачей об отсутствии сердечно-сосудистой и эндокринной патологии беспокоящие симптомы не возникали в течение 1,5 мес., но затем возобновились. Пациентка продолжала беспокоиться о возможном развитии заболевания сердца в дальнейшем, о том, что «вдруг врачи не смогли выявить заболевание сердца, но на самом деле оно уже развилось». Пациентка продолжала работать, не брала больничные, старалась отвлекаться от тревожных мыслей профессиональной деятельностью (стала больше сидеть за компьютером) и домашними делами. Но тревожность продолжала нарастать, появились частые головные боли, повысилась утомляемость, снизилось настроение, нарушился ночной сон. Пациентка сообщает, что до 37 лет головные боли были редкие (1–2 раза в 1–2 мес.), двусторонней лобно-височно-затылочной локализации, давящие, интенсивностью 4–6 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), продолжительностью от нескольких часов до суток. После 37 лет головные боли остались прежними по клинической картине, но участились до 8–10 дней в мес. Пациентка принимала обезболивающие препараты для купирования головной боли (ибупрофен, комбинированные анальгетики), с эффектом. Дозы принимаемых обезболивающих препаратов за месяц никогда не превышали 8 дней в мес. Постепенно к беспокоящим симптомам добавилась ноющая, тянущая, умеренная по интенсивности боль в шее, усиливающаяся после длительных статических поз. Качество ночного сна у пациентки прогрессивно ухудшалось, и за последние 1,5 года практически каждую ночь у пациентки отмечались трудности с засыпанием (1–2 часа требуется, чтобы уснуть), частые ночные пробуждения (по 3–4 раза за ночь), ранние утренние пробуждения (в 4–5 часов утра), отсутствие ощущения отдыха после сна, дневная сонливость. Когда пациентка не могла заснуть, то она продолжала лежать в постели, смотрела по телефону сериалы. Вечером старалась пораньше лечь в постель, чтобы общее время пребывания в постели было не менее 9 часов. В выходные дни проводила в постели до 10 часов, а также спала по 1–2 часа днем.

Пациентка сообщает, что в течение 5 лет продолжала регулярно посещать кардиолога, ежегодно самостоятельно проходила обследования – Эхо-КГ, ЭКГ, дуплексное сканирование сосудов шеи. Патологии со стороны сердечно-сосудистой системы не обнаруживалось, но эпизоды таких симптомов, как ощущение сердцебиения, тяжести, напряжения, спазма в области грудной клетки усиливалось по своей выраженности: данные эпизоды стали более продолжительными (до 40–50 мин), более частыми (до 10 раз в мес.) и более интенсивными, стали сопровождаться ощущением

нехватки воздуха и трудностью сделать вдох, ощущением кома в горле, страхом смерти. По поводу данных эпизодов за последний год пациентка трижды вызывала бригаду скорой помощи. В вечерние часы, перед сном, у пациентки регулярно появлялись тревожные мысли о своем состоянии, которые мешали ей засыпать. Пациентка стала беспокоиться, что из-за ухудшающегося состояния она не сможет работать, ее уволят, из-за чего существенно снизится доход в семье и качество жизни всей семьи, она не сможет воспитывать сына и заботиться о нем. У пациентки не получалось избавиться от тревожных мыслей по поводу вышеперечисленных симптомов. Эмоциональное состояние пациентки ухудшалось. У пациентки развилось избегающее, ограничительное поведение: на работу и с работы пациентка ездила вместе с мужем, из дома старалась не выходить одна (даже в магазин), прекратила ездить на общественном транспорте, всегда носила с собой в сумке тонометр для измерения артериального давления, ежедневно измеряла артериальное давление по 2–3 раза в день.

Кардиологи, к которым пациентка обращалась, рекомендовали проконсультироваться у невролога, психотерапевта. Пациентка ранее консультировалась у невролога, выполнялось МРТ головы, шейного и грудного отдела позвоночника. По данным МРТ головы патологии не обнаружено, по МРТ шейного и грудного отдела позвоночника были выявлены неспецифические изменения – остеохондроз, протрузии межпозвонковых дисков на уровне C5–C6, C6–C7, Th4–Th5 позвонков. Данные изменения в шейном отделе позвоночника врач ошибочно расценил как причину головной боли, боли в шее. У пациентки сформировались неправильные представления об органической природе головной боли и боли в шее, связанной с якобы возрастными изменениями позвоночника. Пациентка ранее не обращалась к психотерапевту или психологу, т. к. не видела смысла обращения к данным специалистам. Пациентка считала, что ее тревога и сниженное настроение связаны исключительно с вышеописанными физическими симптомами. Пациентка ошибочно полагала, что главное и первоочередное – это избавиться от данных физических симптомов, после чего ее эмоциональное состояние и сон улучшатся, повысится повседневная активность. Также пациентка ошибочно полагала, что необходимо контролировать и отслеживать состояние своего сердца, регулярно проходить повторные исследования, чтобы не упустить дебют заболевания сердца. Пациентка ошибочно считала, что повторные исследования сердца помогают ей снижать уровень тревоги.

Важно отметить, что до дебюта вышеописанных жалоб у пациентки произошло несколько стрессовых событий в жизни. Так, 10 лет назад мама пациентки внезапно умерла от тромбоэмболии легочной артерии в возрасте 63 лет. А 7 лет назад у папы пациентки было обнаружено злокачественное образование легкого, причем правильный диагноз был поставлен только после обращения к третьему врачу-пульмонологу, папа перенес 2 операции по поводу новообразования легкого, было осложнение в виде кровотечения в зоне операции. В дальнейшем на работе пациентки один из ее коллег умер от внезапной остановки сердца в возрасте 45 лет. У пациентки сложилось

впечатление, что «угрожающее жизни заболевание может развиться внезапно», «врачи могут упустить дебют серьезного заболевания». Также представляет интерес ситуация пациентки в семье. Пациентка живет вместе с мужем 50 лет, сыном 8 лет и папой 72 лет в благоустроенной квартире. По будним дням, пока пациентка и ее муж находятся на работе, с ребенком находится папа пациентки. Из-за того что папу беспокоили несистемное головокружение, повышенное артериальное давление (2 раза вызывали скорую помощь по поводу гипертонического криза), в анамнезе у него было онкологическое заболевание, то пациентка боялась, что с папой внезапно может стать плохо, она не успеет помочь папе, и ребенок останется без присмотра взрослого. Кроме того, пациентка беспокоилась, что ее сын «может испытать сильный, травмирующий его страх при виде смерти бабушки». В связи с таким страхом, пациентка, находясь на работе, несколько раз в течение дня звонила папе и интересовалась, где они находятся или куда пошли.

На момент обращения в КНБ в неврологическом и соматическом статусе нарушений не выявлено. Пациентка нормального телосложения, нормальный индекс массы тела. При нейроортопедическом осмотре выявлены миофасциальный синдром перикраниальных мышц, особенно выраженный слева, болезненность при пальпации фасеточных суставов на уровне C6–C7, C7–C8 слева, болезненность при пальпации грудино-реберных сочленений, грудных мышц, преимущественно выраженная слева. По данным тестирования были выявлены высокий уровень тревоги (41 балл по Шкале тревоги Бека (ШТБ)) и легкая выраженность симптомов депрессии (26 баллов по Шкале депрессии центра эпидемиологических исследований (ШДЦЭИ)), умеренные нарушения сна (18 баллов по Индексу тяжести инсомнии (ИТИ)).

У пациентки отсутствовали красные флажки по головной боли, поэтому дополнительных методов исследования для установления диагноза головной боли не требовалось. В соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3), головная боль пациентки соответствовала диагнозу «Частая эпизодическая головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц» [21].

На основании клинических рекомендаций экспертов по диагностике и лечению боли в шее пациентке был установлен диагноз «Хроническая скелетно-мышечная цервикалгия» [14]. Учитывая жалобы на боль и болезненные ощущения в области грудной клетки, клиническую картину, отсутствие «красных флажков», нейроортопедический статус, был поставлен диагноз «Хроническая скелетно-мышечная торакалгия» [13, 22].

В соответствии с диагностическими критериями российских и европейских клинических рекомендаций по инсомнии, был поставлен диагноз «хроническая инсомния» [16, 20].

Пациентка отказалась от консультации психиатра. Так как у нее отсутствовали суицидальные мысли и попытки суицида в анамнезе, отсутствовали психотические симптомы (бред, галлюцинации), по своему поведению она не представляла опасности для себя и окружающих,

то абсолютных показаний к консультации психиатра не было. Учитывая жалобы пациентки на функциональные неврологические нарушения, клиническую картину заболевания, высокий уровень тревоги и легкий уровень симптомов депрессии по данным тестирования, пациентке был установлен тревожно-астенический синдром.

Клинический диагноз пациентки Н. – «Хроническая скелетно-мышечная торакалгия, цервикалгия. Частая эпизодическая головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц. Хроническая инсомния. Тревожно-астенический синдром». Пациентка сообщила, что желает посещать сессии по психотерапии, пока не хочет принимать антидепрессанты, но готова принимать какой-либо седативный препарат кратким курсом для снижения уровня тревоги. С учетом клинического диагноза и пожеланий пациентки, рекомендаций по лечению головной боли напряжения [23], бессонницы [16, 20], скелетно-мышечных болей [14, 15], невротических расстройств [24, 25] был предложен следующий план лечения:

1) Образовательная беседа о заболевании пациентки, о взаимосвязи неприятных ощущений в грудной клетке, головной боли, инсомнии и тревоги, о современном и эффективном подходе к лечению расстройства пациентки, о благоприятном прогнозе заболевания.

2) Рекомендации по гигиене сна и образу жизни.

3) Лекарственная терапия – валокордин по 25 капель 3 раза в день в течение 3 нед., далее рекомендован прием валокордина ситуативно, при интенсивной тревоге, также по 25 капель.

4) КПТ в форме индивидуальных сессий по 1,5 ч с частотой 1 раз в нед. в течение 6 мес. КПТ включала техники работы с тревожными мыслями, избегающим и гиперконтролирующим поведением пациентки, а также упражнения по релаксации и майндфулнессу. КПТ была направлена на лечение кардионевротических симптомов, тревоги, инсомнии, боли.

5) Кинезиотерапия, включающая лечебную гимнастику, рекомендации по физической активности в течение дня и тренинг правильных поз, в форме 8 индивидуальных занятий.

Все вышеперечисленные методы лечения применялись одновременно с первого дня лечения. Назначение лекарственной терапии в виде препарата валокордин позволило уже в первые дни лечения снизить уровень тревоги, выраженность кардионевротических симптомов и улучшить качество сна у пациентки. Благодаря этому пациентка смогла быть более внимательной к рекомендациям врачей; повысилась приверженность к лечению; пациентка смогла самостоятельно, пользуясь такси, приезжать в клинику на занятия по КПТ и по кинезиотерапии; не наблюдалось вызовов скорой помощи по поводу вышеописанных психовегетативных симптомов. На фоне снижения уровня тревоги пациентка стала лучше понимать и усваивать новую информацию, в том числе во время образовательной беседы и сессий по КПТ. Пациентке было разъяснено, что снижение психовегетативных симптомов на фоне приема препарата валокордин – еще один аргумент, подтверждающий наличие у пациентки функционального, а не органического

расстройства. Пациентка хорошо переносила терапию вальпрокордином, побочных эффектов не отмечалось.

На сессиях по КПТ с пациенткой была обсуждена связь негативных, катастрофичных мыслей с тревогой и неприятными физическими ощущениями. Проводилась работа с негативными автоматическими мыслями пациентки, представленными в вышеописанной истории заболевания. Данные мысли с помощью специальных техник («аргументы за и против», «преимущества и недостатки так думать», «сократический диалог», «функциональный и прагматический диспут») заменялись на альтернативные, более реалистичные представления о своем заболевании и своих возможностях. Проводились поведенческие эксперименты, направленные на снижение избегающего поведения, уменьшение гиперконтроля за своим состоянием. Например, проводились поведенческие эксперименты, направленные на использование общественного транспорта для поездки на работу и обратно, а также направленные на прекращение регулярного измерения артериального давления. Еще одним направлением работы с пациенткой стала КПТ инсомнии, направленная на ограничение времени пребывания в постели без сна и соблюдение правил по гигиене сна.

Упражнения по релаксации и майндфулнессу проводились с пациенткой на сессиях по КПТ, а также пациентке рекомендовалось выполнять их самостоятельно в течение дня и перед сном. Лечебная гимнастика и тренинг правильных поз были направлены на лечение головной боли напряжения, скелетно-мышечной цервикалгии, торакалгии. Пациентке рекомендовалось между встречами со специалистом по кинезиотерапии выполнять упражнения самостоятельно, дома, по 15 мин утром.

Через 1 мес. у пациентки были правильные представления о своем состоянии, снизился уровень тревоги (до 36 баллов по ШТБ) и симптомов депрессии (до 20 баллов по ШДЦЭИ), улучшился ночной сон (13 баллов по ИТИ), уменьшилась интенсивность болезненных ощущений в грудной клетке и боли в шее, частота головной боли уменьшилась с 10 до 5 дней в мес. Через 3 мес. у пациентки был незначительный уровень тревоги (14 баллов по ШТБ), отсутствовали симптомы депрессии (11 баллов по ШДЦЭИ), нормализовался ночной сон (5 баллов по ИТИ), головная боль возникала только 2 раза в мес., боль в шее регрессировала, функциональные неврологические нарушения возникали 3–4 раза в мес., легкой степени выраженности, пациентка не носила с собой тонометр и не измеряла артериальное давление, стала пользоваться общественным транспортом, повысилась активность на работе и в семейной жизни. Через 6 мес. пациентку не беспокоили боли и кардионевротические симптомы, сохранялся нормальный ночной сон (3 балла по ИТИ) и нормальный фон настроения (7 баллов по ШДБ и 5 баллов по ШДЦЭИ), пациентка продолжала вести активный образ жизни, работать и пользоваться общественным транспортом. Важно отметить, что пациентка продолжала самостоятельно ежедневно заниматься лечебной гимнастикой (по 15 мин утром) и упражнениями по майндфулнессу, релаксации (по 20 мин вечером). Наблюдение за пациенткой в течение 12 мес. показало сохранение достигнутого терапевтического результата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический случай пациентки Н. демонстрирует типичную историю развития функционального неврологического нарушения (кардионевроза), хронической скелетно-мышечной боли, хронической инсомнии [5, 8, 24, 25]. Стрессовые события (внезапная смерть мамы от тромбоэмболии, тяжелая болезнь отца, опыт несвоевременной диагностики жизнеугрожающего заболевания у отца) привели к развитию повышенной тревоги у пациентки, ощущению уязвимости перед болезнями. На фоне длительной повышенной тревоги развились функциональные неврологические нарушения, преимущественно локализующиеся в области грудной клетки. Из-за катастрофизации появившихся симптомов у пациентки усиливалась тревога, ухудшалось настроение, что способствовало развитию и закреплению типичного поведения при кардионеврозе – гиперконтроль за симптомами (например, всегда носить с собой тонометр, регулярно обследоваться у кардиолога) и избегание ситуаций, в которых пациентка чувствует себя незащищенной (например, не ездить одной в общественном транспорте, ограничивать физические нагрузки в течение дня, больше лежать и отдыхать) [5, 8, 24, 25]. Типично, что при сохраняющейся повышенной тревоге усиливаются изначальные соматические симптомы и появляются новые симптомы [3–9]. Так, у пациентки не только участились и усилились болезненные ощущения в области грудной клетки, но и участились головные боли напряжения, появились скелетно-мышечная боль в шее и инсомния. Известно, что повышенная тревога, избегающие формы поведения, катастрофизация боли – это факторы хронизации головной боли напряжения и скелетно-мышечной боли [3–9, 14, 15]. Важно отметить, что существенный вклад в процесс катастрофизации симптомов вносят ятрогенные факторы – неправильное информирование пациентов о причинах заболевания и методах его лечения [3–9]. Так, пациентка Н. была неправильно информирована о причинах головной боли, боли в шее, что сформировало у нее ошибочные негативные представления об органической природе болевого синдрома.

Тревога лежит в основе нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что нарушает работу симпатической и парасимпатической вегетативных систем, способствует сохранению эмоционального и физического напряжения в вечерние и ночные часы, которое в свою очередь провоцирует развитие инсомнии [16, 20]. Тревога – это провоцирующий фактор развития инсомнии, а к поддерживающим (способствующим хронизации) факторам относятся неправильные формы поведения пациента в отношении сна и дневной активности [16, 20]. Так, мы наблюдали, что пациентка проводила в постели чрезмерное количество часов, спала днем, в кровати смотрела сериалы по экрану телефона. Все перечисленные действия пациентки – пример ошибочного поведения в отношении сна и дневной активности [26].

В отечественной неврологической практике распространены ситуации, когда пациенты с диагностированной функциональной природой предъявляемых жалоб, повышенной тревогой отказываются от консультации психиатра.

На примере описания пациентки Н. продемонстрирована такая ситуация. В подобных случаях врачу-неврологу важно определить все имеющиеся неврологические нарушения (головную боль напряжения, инсомнию, скелетно-мышечную боль в шее и т.п.), оценить психологическое состояние пациентки с помощью тестирования, обозначить наличие функциональных неврологических нарушений.

Другой распространенной ситуацией в отечественной неврологической практике является отказ пациентов с хронической скелетно-мышечной болью, повышенной тревогой, психосоматическими симптомами, инсомнией от приема антидепрессантов, что и было показано на примере пациентки Н. В подобных ситуациях пациенту могут быть предложены такие современные эффективные нелекарственные методы лечения, как КПТ, кинезиотерапия, упражнения по релаксации и майндфулнессу [14–16, 20]. А в качестве лекарственной терапии может быть предложен препарат с седативным эффектом кратким курсом [2, 11]. Так, для лечения пациентки Н. применялись перечисленные нелекарственные методы, а в качестве фармакотерапии курсом на 3 нед. был назначен препарат валокордин.

КПТ, упражнения по релаксации и майндфулнессу – это психологические методы, показавшие свою эффективность в лечении всех имеющихся у пациентки нарушений: хронической скелетно-мышечной боли в спине, в шее, головной боли напряжения, хронической инсомнии, невротического расстройства [14–16, 20, 23]. С помощью КПТ проводится методическая работа с тревожными мыслями пациента о своем состоянии, с гиперконтролирующим и избегающим поведением, которые поддерживают боль, инсомнию и психовегетативные симптомы. Проводится постепенная, планомерная поведенческая активизация пациента [3–9]. С помощью релаксации и майндфулнесса удается эффективно снизить уровень эмоционального и физического напряжения, улучшить функционирование вегетативной нервной системы, снизить психологическую импульсивность, улучшить внимание, повысить работоспособность в течение дня и удовлетворенность от жизни [3–9].

Кинезиотерапия – это ведущий метод для лечения скелетно-мышечной боли, включающий лечебную гимнастику, тренинг правильных поз, образовательные беседы об отдыхе и физической активности в течение дня [14, 15]. У пациентки не было кардиологической патологии, но был выраженный миофасциальный синдром мышц головы, шеи, плеч, грудного отдела спины и грудной клетки, болезненность при пальпации фасеточных суставов и грудино-реберных сочленений, преимущественно слева. Гиподинамия, длительные статические нагрузки (работа за компьютером), стресс способствуют развитию скелетно-мышечной боли [13, 22], что и наблюдалось у пациентки. Регулярные занятия по кинезиотерапии способствовали нормализации состояния мышц и суставов, благодаря чему снизилась интенсивность боли и болезненных ощущений в грудной клетке.

Валокордин – седативный препарат, содержащий фенобарбитал и этилбромизовалерианат, широко применяемый в отечественной медицинской практике [1, 2]. В случае пациентки Н. валокордин стал препаратом выбора,

т. к. у пациентки сочетались повышенная тревога, боль, функциональные неврологические нарушения в области грудной клетки, инсомния, и все симптомы были стресс-индуцированными. Валокордин обладает следующими терапевтическими действиями: седативным, умеренным гипотензивным, спазмолитическим, мягким снотворным, снимающим возбуждение центральной нервной системы [1, 11]. Валокордин обладает хорошей переносимостью, показан пациентам с функциональными расстройствами сердечно-сосудистой системы (в том числе с кардиалгиями, синусовыми тахикардиями), с неврозом, бессонницей, с состояниями возбуждения, сопровождающимися выраженными вегетативными реакциями [1, 2, 11, 27]. При перечисленных нарушениях валокордин назначается курсом, в течение 2–3 нед., по 22–30 капель 3 раза в день до еды. Данные дозы являются эффективными и безопасными, т. к. при соблюдении правил приема препарата пациент получает минимальные терапевтические дозы фенобарбитала, от которых не развивается зависимости или токсических эффектов [1, 2, 11, 27]. Важно отметить, что в 1 флаконе валокордина объемом 20 мл содержится суточная доза фенобарбитала, что еще раз подчеркивает безопасность применения препарата в терапевтических дозах.

Валокордин показал свою клиническую эффективность и безопасность в лечении стресс-индуцированных нарушений (головной боли напряжения, тревоги, функциональной вегетативной дисфункции). Так, в исследовании, включавшем 85 пациентов (средний возраст $26,5 \pm 3,5$ года) со стресс-индуцированной головной болью напряжения и вегетативной дисфункцией, было показано, что информирование пациента о заболевании, рекомендации по образу жизни и курс препарата валокордин (по 15 капель 3 раза в день в течение 3 нед.) способствовали значимому улучшению состояния – снижению частоты и интенсивности головной боли, психовегетативных симптомов [27]. При этом терапевтический эффект сохранялся в течение 6 мес. у 88,3% пациентов, а в течение 12 мес. – у 49,9%. На фоне терапии сонливости или чрезмерного седативного действия препарата, а также нарушения когнитивных функций не отмечалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплексный подход, включающий образовательную беседу, рекомендации по гигиене сна и образу жизни, валокордин кратким курсом, КПТ, упражнения по релаксации и майндфулнессу, кинезиотерапию, позволяет эффективно помочь пациенту с функциональными, стресс-индуцированными расстройствами – кардионеврозом, скелетно-мышечной торакалгией, цервикалгией, головной болью напряжения и инсомнией. Данное лечение хорошо переносится пациентами, обосновано современными клиническими рекомендациями, терапевтический эффект достигается относительно быстро (в течение 1–3 мес. от начала лечения) и сохраняется длительное время.



Поступила / Received 03.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 21.06.2024
Принята в печать / Accepted 28.06.2024

Список литературы / References

- Кадырова ЛР, Губеев БЗ, Рахматуллина ЭФ. Возможности лечения ситуационной тревожности в практике невролога. *Медицинский совет*. 2023;17(21):161–167. <https://doi.org/10.21518/ms2023-413>. 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>.
- 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>.
- Головачева ВА, Головачева АА. Успешные комбинации лекарственной и нелекарственной терапии при болях в нижней части спины. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):57–67. <https://doi.org/10.17116/pain2024201157>. Golovacheva VA, Golovacheva AA. Successful combinations of drug and non-drug therapy for low back pain. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):57–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/pain2024201157>.
- Головачева ВА, Головачева АА, Романов ДВ, Володарская ЕА. Психические расстройства, социальные и демографические характеристики пациентов с хронической и эпизодической мигренью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(1):94–101. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412401194>. Golovacheva VA, Golovacheva AA, Romanov DV, Volodarskaya EA. Mental disorders, social and demographic characteristics of patients with chronic and episodic migraine. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(1):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202412401194>.
- 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>. Golovacheva VA, Golovacheva AA. Treatment of insomnia in elderly patients with headaches. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(21):44–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-411>.
- Головачева ВА, Табеева ГР, Фатеева ТГ. Ведение пациентов со скелетно-мышечной болью в спине и коморбидной тревогой. *Медицинский совет*. 2022;16(23):60–66. <https://doi.org/10.21518/2022-16-23-60-66>. Golovacheva VA, Tabeeva GR, Fateeva TG. Management of patients with musculoskeletal back pain and comorbid anxiety. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):60–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2022-16-23-60-66>.
- Головачева ВА, Головачева АА, Голубев ВЛ. Практические принципы лечения хронической неспецифической боли в нижней части спины и коморбидной хронической инсомнии: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2021;10(10):164–170. <https://doi.org/10.21518/2021-10-164-170>. Golovacheva VA, Golovacheva AA, Golubev VL. Practical guidelines for the treatment of chronic nonspecific low back pain and comorbid chronic insomnia: clinical observation. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;10(10):164–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2021-10-164-170>.
- Головачева ВА, Табеева ГР. Невротическое расстройство, головная боль, стресс: опыт ведения коморбидного пациента и роль препаратов магния. *Медицинский совет*. 2021;2(2):94–100. <https://doi.org/10.21518/2021-2-94-100>. Golovacheva VA, Tabeeva GR. Neurotic disorder, headache, and stress: experience of managing a comorbid patient and the role of magnesium drugs. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;2(2):94–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2021-2-94-100>.
- Головачева ВА, Табеева ГР, Головачева АА. Неспецифическая боль в нижней части спины: принципы и алгоритмы успешного ведения пациентов в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):85–94. <https://doi.org/10.14412/2023-3-85-94>. Golovacheva VA, Tabeeva GR, Golovacheva AA. Non-specific low back pain: principles and algorithms for successful management of patients in real clinical practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):85–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2023-3-85-94>.
- Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР. Хроническая скелетно-мышечная боль в спине: ошибки при ведении пациентов и вопросы оптимизации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):103–109. <https://doi.org/10.14412/2024-3-103-109>. Golovacheva VA, Golovacheva AA, Tarshilova AR. Chronic musculoskeletal low back pain: mistakes in patient management and optimization issues. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):103–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2024-3-103-109>.
- Шавловская ОА. Терапия тревожных состояний. *Медицинский совет*. 2019;6(4):42–46. <https://doi.org/10.21518/2019-6-42-46>. Shavlovskaya OA. Anxiety Therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;6(4):42–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2019-6-42-46>.
- Эбзеева ЕЮ, Полякова ОА. Стресс и стресс-индуцированные расстройства. *Медицинский совет*. 2022;16(2):127–133. <https://doi.org/10.21518/2022-16-2-127-133>. Ebzeeva EY, Polyakova OA. Stress and stress-induced disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):127–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2022-16-2-127-133>.
- Rushton S, Carman MJ. Chest Pain: If It Is Not the Heart, What Is It? *Nurs Clin North Am*. 2018;53(3):421–431. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.04.009>.
- Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ, Давыдов ОС, Чурюканов МВ, Головачева ВА и др. Неспецифическая боль в шее (цервикалгия). Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):4–12. <https://doi.org/10.14412/2023-5-4-12>. Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, Davydov OS, Churyukanov MV, Golovacheva VA et al. Non-specific neck pain (cervicalgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSS). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2023-5-4-12>.
- Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Головачева ВА и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль в пояснице. Методические рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(25):7–16. <https://doi.org/10.14412/2019-25-7-16>. Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Golovacheva VA et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(25):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2019-25-7-16>.
- Полуэктов МГ, Бузунов РВ, Авербух ВМ, Вербицкий 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(2):41–51. Режим доступа: <https://rosleep.ru/wp-content/uploads/2016/11/KLINICHESKIE-REKOMENDATSII-PO-INSOMNII-v.1.2.pdf>. Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, Verbitskiy EV, Zaharov AV, Kel'manson IA et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2016;2(2):41–51. (In Russ.) Available at: <https://rosleep.ru/wp-content/uploads/2016/11/KLINICHESKIE-REKOMENDATSII-PO-INSOMNII-v.1.2.pdf>.
- Головачева ВА, Табеева ГР. Невротическое расстройство, головная боль, стресс: опыт ведения коморбидного пациента и роль препаратов магния. *Медицинский совет*. 2021;2(2):94–100. <https://doi.org/10.21518/2021-2-94-100>. Golovacheva VA, Tabeeva GR. Neurotic disorder, headache, and stress: experience of managing a comorbid patient and the role of magnesium drugs. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;2(2):94–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2021-2-94-100>.
- Эбзеева ЕЮ, Полякова ОА. Тревожные расстройства и нарушения сна. *Медицинский совет*. 2022;16(11):108–113. <https://doi.org/10.21518/2022-16-11-108-113>. Ebzeeva EY, Polyakova OA. Anxiety and sleep disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(11):108–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2022-16-11-108-113>.
- 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 YN, Kadyrova LR. Anxiety disorders in general clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):95–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-094>.
- 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>.
- 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>.
- Ayloo A, Cvengros T, Marella S. Evaluation and treatment of musculoskeletal chest pain. *Prim Care*. 2013;40(4):863–887. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2013.08.007>.
- Bendtsen L, Evers S, Linde M, 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>.
- Петелин ДС, Исаева ПС, Толоконин АО, Смолевский АГ, Волев Б. Боль в грудной клетке как междисциплинарная проблема – акцент на соматоформных расстройствах. *Медицинский совет*. 2024;18(3):60–68. <https://doi.org/10.21518/ms2024-086>. Petelin DS, Isaeva PS, Tolokonin AO, Smolevskiy AG, Volel BA. Chest pain as an interdisciplinary problem – emphasis on somatoform disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):60–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-086>.
- Петелин ДС, Сорокина ОЮ, Трошина ДВ, Сигиневич ЮА, Ефимочкина СМ, Волев Б. Тревожные расстройства в общеклинической практике – клиническая картина, диагностика, оптимизированные подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(3):110–118. <https://doi.org/10.21518/ms2023-053>. Petelin DS, Sorokina OY, Troshina DV, Siginevich YA, Efimochkina SM, Volel BA. Anxiety disorders in general medical practice – clinical picture, diagnosis, optimized approaches to therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):110–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-053>.
- Haynes J, Talbert M, Fox S, Close E. Cognitive Behavioral Therapy in the Treatment of Insomnia. *South Med J*. 2018;111(2):75–80. <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000769>.
- Куташов ВА. Современный подход к терапии вегетативных расстройств у пациентов в стрессогенных условиях. *Медицинский совет*. 2018;18(9):92–95. <https://doi.org/10.21518/2018-18-92-95>. Kutashev VA. Modern approach to the therapy for autonomic disorders in patients under stressful conditions. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;18(9):92–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2018-18-92-95>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.А. Головачева, А.А. Головачева

Написание текста – В.А. Головачева, А.А. Головачева

Сбор и обработка материала – В.А. Головачева,

А.А. Головачева

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

Анализ материала – В.А. Головачева, А.А. Головачева

Редактирование – В.А. Головачева

Утверждение окончательного варианта статьи –

В.А. Головачева, А.А. Головачева

Contribution of authors:

Concept of the article – Veronika A. Golovacheva,

Anzhelika A. Golovacheva

Text development – Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva

Collection and processing of material – Veronika A. Golovacheva,

Anzhelika A. Golovacheva

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

Material analysis – Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva

Editing – Veronika A. Golovacheva

Approval of the final version of the article – Veronika A. Golovacheva,

Anzhelika A. Golovacheva

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

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

Информация об авторах:

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); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; xoho.veronicka@gmail.com

Головачева Анжелика Александровна, ассистент и аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, 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; xoho.veronicka@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; angelika.golovacheva@gmail.com