

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

Журнал включен
в реферативную базу
Scopus

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместитель главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)

д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)

д.м.н., проф. А.Н. Бойко (Москва)

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

д.м.н., проф. Б.А. Волель (Москва)

д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)

д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)

д.м.н. В.В. Захаров (Москва)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. М.А. Кинкулькина (Москва)

д.м.н., проф. Л.Л. Корсунская (Евпатория)

д.м.н., проф. А.А. Кулеш (Пермь)

д.м.н., проф. В.Ю. Лобзин (Санкт-Петербург)

к.м.н., доцент В.Э. Медведев (Москва)

к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)

д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)

д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)

д.м.н., проф. О.Д. Остроумова (Москва)

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н., проф. Е.Н. Попова (Москва)

д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)

д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)

д.м.н., проф. А.В. Фонакин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Дженс Олесен, профессор неврологии, директор Центра экспериментальных исследований головной боли, Датский центр головной боли, Глоструп, Дания

Д-р Звжен Ружичка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Карлова Университета, Прага, Чешская Республика

Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия

Д-р Эмилио Перукка, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

EDITORIAL BOARD

Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)

Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)

Prof. A.N. Boyko, MD (Moscow)

D.S. Danilov, MD (Moscow)

Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)

Prof. M.A. Kinkulkina, MD, Corresponding Member of the RAS (Moscow)

Prof. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoriya)

Prof. A.A. Kulesh, MD (Perm)

Prof. V.Yu. Lobzin, MD (St. Petersburg)

V.E. Medvedev, PhD, Associate Professor (Moscow)

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)

Prof. V.V. Mikadze, MD (Moscow)

Prof. O.D. Ostroumova, MD (Moscow)

Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)

Prof. E.N. Popova, MD (Moscow)

I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)

A.P. Rachin, MD (Smolensk)

Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)

Prof. B.A. Volel, MD (Moscow)

L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)

V.V. Zakharov, MD (Moscow)

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Jes Olesen, MD, Professor of Neurology, Director of Center for Experimental Headache Research Danish Headache Center of Department of Neurology, Rigshospitalet – Glostrup, Denmark

Evzen Ruzicka, MD, Professor and Chairman at the Department of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic

Valery Feigin, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand

Emilio Perucca, MD, PhD, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

2024, том 16, №

1

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:

115093, Москва, Партийный пер., 1, корп. 58, оф. 45,

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Телефон: (495) 926-78-14; e-mail: info@ima-press.net

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения

авторов публикуемых материалов. Ответственность

за содержание рекламы несут рекламодатели.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой

по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций.

ПИ № ФС 77-35419 от 20 февраля 2009 г.,

перерегистрирован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.

2024;16(1):1–121.

Подписано в печать 15.02.2024.

Отпечатано в типографии ООО «Бипринт».

Тираж 3000 экз.

Журнал представлен в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru> и на сайте: <http://nnp.ima-press.net>

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» — 41239

https://www.ppressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e41239/

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

*Табеева Г.Р., Филатова Е.Г., Амалин А.В., Осипова В.В., Артеменко А.Р., Ахмадеева Л.Р.,
Екушева Е.В., Корешкина М.И., Лебедева Е.Р., Сергеев А.В., Головачева В.А., Латышева Н.В.,
Наприенко М.В., Скоробогатых К.В., Азимова Ю.Э., Рачин А.П., Парфенов В.А.*

Альтернативные и комплементарные методы лечения мигрени.	4
---	---

Л Е К Ц И Я

Кулеш А.А.

Транзиторная ишемическая атака в вертебробазилярном бассейне как причина изолированного головокружения.	16
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

*Хасанова Д.Р., Якупова А.А., Камчатнов П.Р., Чефранова Ж.Ю.,
Богданов Э.И., Пилипенко П.И., Хасанова Н.М.*

Терапия когнитивных нарушений у пациентов с инфарктом мозга в системе внутренних сонных артерий: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого платебоконтролируемого клинического исследования.	24
--	----

Ashtari R., Khormaei F., Rahimi C., Mohammadi N.

Psychometric Properties of the Draw a Story (DAS) Test in Depressed and Normal Children.	33
---	----

Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Панов Д.О., Трипельгорн А.Н., Гафарова А.В.

Сон и стресс на работе, в семье среди лиц молодого возраста.	37
---	----

Гришина Д.А., Супонева Н.А., Тумилович Т.А., Пирадов М.А.

Мультифокальная моторная невропатия: клинико-нейрофизиологическая характеристика долгосрочного течения болезни.	42
---	----

*Сергеева С.П., Савин А.А., Литвицкий П.Ф., Горбачева Л.Р.,
Людуп А.В., Бреславич И.Д., Савин Л.А.*

Кортизол как фактор, определяющий регуляцию апоптоза нейронов коры головного мозга в остром периоде ишемического инсульта (клинико-патоморфологическое исследование).	49
---	----

Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Колмакова К.А.

Оценка терапевтической эффективности препарата Цитохром С в терапии астении у амбулаторных пациентов (исследование ЦИТРИН).	57
---	----

*Бельская Г.Н., Красников А.В., Кирьянова Е.А.,
Прокопович М.Е., Сахарова Е.В., Макаров Г.В.*

Безопасность и эффективность фреманезумаба в реальной клинической практике у пациентов с хронической мигренью.	65
--	----

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

*Власов П.Н., Карлов В.А., Жидкова И.А.,
Хабибова А.О., Ажигова А.М., Харьковский В.А.*

Пятибалльная шкала оценки качества жизни у пациентов с эпилепсией.	71
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Голдобин В.В., Ключева Е.Г., Диль А.В., Головкин В.И., Чистова И.В.

Клинический случай нетипичного течения аутоиммунного анти-NMDA-энцефалита.	75
---	----

О Б З О Р Ы

*Шамалов Н.А., Климов Л.В., Солдатов М.А., Киселева Т.В.,
Шамалова В.Н., Марская Н.А., Лянз О.В.*

Острые нарушения мозгового кровообращения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.	82
---	----

Кантова М.А., Иванова Е.М., Микадзе Ю.В.

Нейропсихологическая оценка морфофункциональной организации процессов восприятия юмора.	87
--	----

Куренков А.Л., Бурсагова Б.И., Артеменко А.Р.

Оценка боли, связанной со спастичностью, при детском церебральном параличе и эффективность ее лечения препаратом инкоботулоксин А (обзор литературы).	94
---	----

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Громова О.А., Торшин И.Ю., Филимонова М.В., Фролова Д.Е.

О противоопухолевых эффектах витаминов группы В.	102
---	-----

С О В Е Т Э К С П Е Р Т О В

*Иванова Г.Е., Кунельская Н.Л., Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А.,
Гусева А.Л., Зайцева О.В., Шмонин А.А., Байбакова Е.В., Мальцева М.Н.*

Вестибулярная реабилитация в комплексной терапии вестибулярного головокружения (согласованное мнение экспертов).	114
--	-----

EXPERT OPINION

Tabeeva G.R., Filatova E.G., Amelin A.V., Osipova V.V., Artemenko A.R., Akhmadeeva L.R., Ekusheva E.V., Koreshkina M.I., Lebedeva E.R., Sergeev A.V., Golovacheva V.A., Latysheva N.V., Naprienko M.V., Skorobogatykh K.V., Azimova Yu.E., Rachin A.P., Parfenov V.A.

Alternative and complementary treatments for migraine	4
---	---

LECTURE

Kulesh A.A.

Transient ischemic attack in the vertebrobasilar vascular territory as a cause of isolated vertigo	16
--	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Khasanova D.R., Yakupova A.A., Kamchatnov P.R., Chefranov Zh.Yu., Bogdanov E.I., Pilipenko P.I., Khasanova N.M.

Treatment of cognitive impairment in patients with cerebral infarction in the internal carotid arteries circulation system: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial	24
---	----

Ashtari R., Khormaei F., Rahimi C., Mohammadi N.

Psychometric Properties of the Draw a Story (DAS) Test in Depressed and Normal Children	33
---	----

Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Panov D.O., Tripelgorn A.N., Gafarova A.V.

Sleep and stress at work and in the family among young people	37
---	----

Grishina D.A., Suponeva N.A., Tumilovich T.A., Piradov M.A.

Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological features of the disease	42
--	----

Sergeeva S.P., Savin A.A., Litvitsky P.F., Gorbacheva L.R., Lyundup A.V., Breslavich I.D., Savin L.A.

Cortisol as a cerebral cortex neurons apoptosis regulator in acute phase of ischemic stroke (clinical and pathological study)	49
---	----

Lobzin V.Yu., Emelin A.Yu., Kolmakova K.A.

Evaluation of the therapeutic efficacy of the drug Cytochrome C in the treatment of asthenia in outpatients (CITRIN study)	57
--	----

Belskaya G.N., Krasnikov A.V., Kiryanova E.A., Prokopovich M.E., Sakharova E.V., Makarov G.V.

Safety and efficacy of fremanezumab in real clinical practice in patients with chronic migraine	65
---	----

IN AID OF MEDICAL PRACTITIONER

Vlasov P.N., Karlov V.A., Zhidkova I.A., Khabibova A.O., Azhigova A.M., Kharkovsky V.A.

A five-point scale for assessing the quality of life of patients with epilepsy	71
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Goldobin V.V., Klocheva E.G., Dil A.V., Golovkin V.I., Chistova I.V.

Clinical case of an atypical course of autoimmune anti-NMDA encephalitis	75
--	----

REVIEWS

Shamalov N.A., Klimov L.V., Soldatov M.A., Kiseleva T.V., Shamalova V.N., Marskaya N.A., Lyang O.V.

Acute cerebrovascular accidents in patients with new coronavirus infection COVID-19	82
---	----

Kantova M.A., Ivanova E.M., Mikadze Yu.V.

Neuropsychological assessment of the morphofunctional organization of humour perception processes	87
---	----

Kurenkov A.L., Bursagova B.I., Artemenko A.R.

Assessment of spasticity-related pain in cerebral palsy and the efficacy of its treatment with incobotulinumtoxin A (literature review)	94
---	----

EXPERIMENTAL STUDIES

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Filimonova M.V., Frolova D.E.

On the antitumour effects of B vitamins	102
---	-----

EXPERT COUNCIL

Ivanova G.E., Kunelskaya N.L., Parfenov V.A., Zamergrad M.V., Melnikov O.A., Guseva A.L., Zaitseva O.V., Shmonin A.A., Baybakova E.V., Maltseva M.N.

Vestibular rehabilitation in complex therapy of vestibular vertigo (consensus of experts)	114
---	-----

Альтернативные и комPLEMENTARные методы лечения мигрени

Табеева Г.Р.¹, Филатова Е.Г.¹, Амелин А.В.², Осипова В.В.^{3,4}, Артеменко А.Р.¹, Ахмадеева Л.Р.⁵,
Екушева Е.В.⁶, Корешкина М.И.⁷, Лебедева Е.Р.^{8,9}, Сергеев А.В.¹, Головачева В.А.¹, Латышева Н.В.¹,
Наприенко М.В.¹, Скоробогатых К.В.³, Азимова Ю.Э.^{3,10}, Рачин А.П.¹¹, Парфенов В.А.¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ООО «Университетская клиника головной боли», Москва; ⁴ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ⁶Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва; ⁷Клиника «Медицинская коллегия», Санкт-Петербург; ⁸ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург; ⁹Международный центр лечения головной боли «Европа-Азия», Екатеринбург; ¹⁰ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва;

¹¹Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии, Москва

¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

³Россия, 121467, Москва, ул. Молодоговардейская, 2, корп. 1; ⁴Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43; ⁵Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ⁶Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91; ⁷Россия, 197046, Санкт-Петербург, ул. Мичуринская, 1; ⁸Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ⁹Россия, 620144, Екатеринбург, ул. Фурманова, 67; ¹⁰Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; ¹¹Россия, 119415, Москва, просп. Вернадского, 41, стр. 1

Мигрень, как хроническое неврологическое заболевание, оказывает значительное дезадаптирующее влияние на пациентов. Несмотря на разработанность стратегий фармакотерапии мигрени, удовлетворенность лечением в целом отмечают лишь треть пациентов. Многие пациенты с мигренью обращаются к методам комPLEMENTARной и альтернативной медицины (КАМ), которые обычно не считаются частью традиционной медицины, и не всегда их применение основывается на принципах доказательной медицины. Между тем многие из них часто применяются на практике для усиления эффективности основной, стандартной терапии или как альтернативное лечение. Кроме того, методы КАМ предполагают активное участие пациента в выборе стратегии лечения и характеризуются хорошей приверженностью. Основные принципы и подходы КАМ все чаще внедряются в клиническую практику. Обсуждаются принципы КАМ в лечении мигрени как целостного подхода с применением стратегий изменения образа жизни, а также отдельные методы нефармакологического лечения, доказавшие свою эффективность и рациональность использования.

Ключевые слова: мигрень; комPLEMENTARная и альтернативная медицина; триггеры мигрени; когнитивно-поведенческая терапия; терапия осознанности (майндфулнесс); иглорефлексотерапия; биологическая обратная связь; транскраниальная магнитная стимуляция; стимуляция супраорбитального нерва; стимуляция затылочного нерва; стимуляция блуждающего нерва; стимуляция крылонебного ганглия; глубокая стимуляция мозга.

Контакты: Гюзель Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Филатова ЕГ, Амелин АВ, Осипова ВВ, Артеменко АР, Ахмадеева ЛР, Екушева ЕВ, Корешкина МИ, Лебедева ЕР, Сергеев АВ, Головачева ВА, Латышева НВ, Наприенко МВ, Скоробогатых КВ, Азимова ЮЭ, Рачин АП, Парфенов ВА. Альтернативные и комPLEMENTARные методы лечения мигрени. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):4–15. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-4-15

Alternative and complementary treatments for migraine

Tabeeva G.R.¹, Filatova E.G.¹, Amelin A.V.², Osipova V.V.^{3,4}, Artemenko A.R.¹, Akhmadeeva L.R.⁵,
Ekusheva E.V.⁶, Koreshkina M.I.⁷, Lebedeva E.R.^{8,9}, Sergeev A.V.¹, Golovacheva V.A.¹, Latysheva N.V.¹,
Naprienko M.V.¹, Skorobogatykh K.V.³, Azimova Yu.E.^{3,10}, Rachin A.P.¹¹, Parfenov V.A.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ³LLC “University Headache Clinic”, Moscow; ⁴Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁵Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ⁶Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Aid and Medical Technologies, FMBA of Russia, Moscow; ⁷Clinic “Medical Board”, Saint Petersburg; ⁸Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg; ⁹International Headache Treatment Center “Europe-Asia”, Yekaterinburg; ¹⁰Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow; ¹¹National Association of Experts in Comorbid Neurology, Moscow

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):4–15

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²6–8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; ³2, Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121467, Russia; ⁴43, Donskaya St., Moscow 115419, Russia; ⁵3, Lenina St., Ufa 450008, Russia; ⁶91, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia; ⁷1, Michurinskaya St., Saint Petersburg 197046, Russia; ⁸3, Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia; ⁹67, Furmanova St., Yekaterinburg 620144, Russia; ¹⁰8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia; ¹¹41, Vernadskogo Prosp., Build. 1, Moscow 119415, Russia

Migraine is a chronic neurological disorder that is associated with considerable disadaptive effect on patients. Despite the development of pharmacotherapy strategies for migraine, only one third of patients are satisfied with their overall treatment. Many migraine patients turn to complementary and alternative medicine (CAM), which is not usually considered a part of conventional medicine and is not always evidence-based. In practise, however, they are often used to improve the effectiveness of standard therapy or to provide alternative treatment. In addition, in CAM methods, the patient is actively involved in the choice of treatment strategies, and they have good adherence. The basic principles and approaches of CAM are increasingly being introduced into clinical practise. This review discusses the principles of CAM in the treatment of migraine as a holistic approach using lifestyle strategies and selected non-pharmacological treatments that have been shown to be effective and rational.

Keywords: migraine; complementary alternative medicine; migraine triggers; cognitive behavioural therapy; mindfulness therapy; acupuncture; biofeedback; transcranial magnetic stimulation; supraorbital nerve stimulation; occipital nerve stimulation; vagus nerve stimulation; pterygopalatine ganglion stimulation; deep brain stimulation.

Contact: Gyuzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR, Filatova EG, Amelin AV, Osipova VV, Artemenko AR, Akhmadeeva LR, Ekusheva EV, Koreshkina MI, Lebedeva ER, Sergeev AV, Golovacheva VA, Latysheva NV, Naprienko MV, Skorobogatikh KV, Azimova YuE, Rachin AP, Parfenov VA. Alternative and complementary treatments for migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):4–15. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-4-15

Мигрень является широко распространенным и одним из самых дезадаптирующих неврологических расстройств, на долю которого приходится более 50% всех лет, потерянных из-за нарушения функционирования, связанного с заболеванием, и это первая причина инвалидизации в возрасте до 50 лет [1]. Хотя мигрень связана со значительным бременем, ее можно эффективно контролировать с помощью фармакологических и немедикаментозных подходов [2].

Фармакологическое лечение мигрени предполагает использование средств купирования приступов головной боли и профилактическое лечение при наличии показаний [3]. Несмотря на разработанность стратегий фармакотерапии мигрени, удовлетворенность лечением в целом отмечают лишь не более 30% пациентов [4]. По данным анализа семантической обработки 6566 анонимизированных сообщений из социальных сетей и форумов, в России треть пациентов (33% сообщений) отмечают отсутствие или низкую эффективность терапии [5]. Около 20% пациентов сообщают, что используют для профилактики мигрени нелекарственные методы [5].

Практическое применение средств для купирования головной боли во время приступа мигрени имеет ряд ограничений [6]. Триптаны и алкалоиды спорыньи обладают противопоказаниями для использования у пациентов с факторами риска и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями [7], а нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) связаны с риском потенциально серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, почек и сердечно-сосудистой системы [8]. С другой стороны, высокие уровни употребления анальгетиков, НПВП, триптанов и особенно комбинированных анальгетиков могут усугубить головную боль и привести к головной боли, связанной с чрезмерным использованием лекарств (лекарственно-индуцированная головная боль – ЛИГБ) [9, 10].

Одним из существенных препятствий к эффективному лечению больных является низкий уровень привер-

женности пациентов профилактическому лечению [11]. Известно, что только половина пациентов, имеющих хронические заболевания, привержены выполнению лечебных рекомендаций [11]. В России, по данным онлайн-исследования, приверженность профилактической терапии в целом составила 37,6% [12]. Среди причин несоблюдения терапии чаще всего отмечались нарушения режима дозирования (44%) и пропуски приема препарата (43,2%) [12]. Появление эффективных вариантов таргетной биологической патогенетической терапии мигрени (моноклональные антитела к лиганду или рецептору кальцитонин-ген-родственного пептида), несомненно, привело к улучшению эффективности и переносимости профилактического лечения [13]. Однако приверженность профилактической терапии остается на неудовлетворительном уровне – только 26–29% пациентов в течение 6 мес продолжают назначенное лечение, а через 12 мес их доля сокращается до 17–20% [12].

Несмотря на разработанность и эффективность фармакотерапии, многие пациенты с мигренью обращаются к методам комплементарной и альтернативной медицины (КАМ). КАМ в лечении головной боли включает методы лечения, которые обычно не считаются частью традиционной медицины: массаж, иглорефлексотерапию (ИРТ), фитотерапию и др. [14]. Термин «комплементарная и альтернативная медицина» предполагает комбинацию двух стратегий. Комплементарные методы – это методы, использующиеся для усиления основного, стандартного лечения, а альтернативные – использующиеся вместо основного, стандартного лечения [14]. Тем не менее, с точки зрения глобальной оценки роли КАМ в соответствии с позицией Национального центра комплементарного и интегративного здоровья (National Center for Complementary and Integrative Health, NCCIH), постоянно накапливающиеся данные показывают, что многие методы КАМ эффективны при использовании в сочетании с традиционными [15]. Ос-

новые принципы и подходы КАМ все чаще внедряются в клиническую практику [15], однако оценки их использования в лечении головной боли сильно различаются. В опросе европейских специализированных клиник головной боли 81,7% респондентов использовали КАМ [16]. В систематическом обзоре методов КАМ при головной боли и мигрени сообщалось, что в целом уровень их использования составляет от 28 до 82% [17]. Наиболее часто используемыми методами были ИРТ, массаж, хиропрактика, гомеопатия, медитация, дыхательные упражнения и йога.

Хотя доказательная база эффективности методов КАМ при головной боли и мигрени интенсивно пополняется, обобщать исследования или сравнивать результаты крайне сложно из-за различий в дизайне исследований и трудностей выбора адекватного контроля [18]. Тем не менее, по результатам современных клинических исследований, некоторые из методов КАМ имеют убедительные доказательства эффективности. В данном обзоре обсуждаются доказательные методы КАМ, а также их роль и целесообразность в лечении мигрени.

Модификация образа жизни

Модификация образа жизни является одной из важных стратегий лечения мигрени [3, 19]. Целесообразность такого подхода основывается на установленной связи между образом жизни и частотой, тяжестью приступов, а также бременем мигрени в целом [20]. Модификация образа жизни может снизить негативное влияние мигрени за счет контроля триггерных факторов (провоцирующих развитие приступа мигрени); факторов, предрасполагающих к развитию приступа мигрени (повышающих восприимчивость к триггерам и облегчающих развитие приступов мигрени); факторов, усиливающих головную боль во время приступа; факторов риска хронизации мигрени [20, 21] (табл. 1).

Ключевой особенностью мигрени является возможность провокации приступов различными триггерными факторами — эндогенными или экзогенными влияниями, связанными с повышенной вероятностью развития приступа мигрени в течение короткого периода времени, о которых сообщают до 76% пациентов [22, 23]. Триггеры необходимо отличать от симптомов-предвестников, которые предшествуют фазе головной боли, но не играют роли в провокации приступа, являясь самыми ранними проявлениями приступа [20]. Выявление реальных триггеров и нивелирование их негативного влияния с помощью модификации образа жизни является важным подходом в лечении мигрени [24]. Однако нужно соблюдать осторожность в отношении факторов, роль которых в качестве триггеров не ясна, поскольку поощрение активного избегания определенных факторов может быть неэффективным и оказывать на пациентов фрустрирующее влияние.

Использование стратегии контроля триггеров у некоторых пациентов обеспечивает профилактический эффект без использования медикаментозных средств [26]. Однако любые модификации не должны приводить к ненужному избегающему поведению, которое само по себе может ухудшить качество жизни. В период приступа мигрени помочь облегчить состояние пациента могут особые подходы к модификации образа жизни, уменьшая влияние факторов, усиливающих головную боль и дезадаптацию в пределах приступа мигрени.

Кроме того, подходы к изменению образа жизни могут быть полезны в коррекции некоторых модифицируемых факторов риска хронизации мигрени. Среди них наиболее изученными являются: стресс-менеджмент, оптимизация использования симптоматических средств (использование рекомендуемых врачом лекарственных средств, контроль их количества), физическая активность, режим питания и сна/бодрствования, ограничение потребления кофеина [26].

Таким образом, на сегодняшний день модификация образа жизни является важной лечебной стратегией, позволяющей улучшить качество жизни пациентов с мигренью и сократить потребление лекарственных препаратов [19].

Поведенческая терапия

В соответствии с международными и российскими рекомендациями поведенческая терапия рассматривается как эффективное направление лечения мигрени, имеющее высокий уровень доказательности и убедительности рекомендаций (*уровень 1B*) [3]. Успешное преодоление и вытеснение эмоционального стресса и других факторов хронизации заболевания способствуют облегчению течения мигрени, в том числе обратной трансформации хронической мигрени (ХМ) в эпизодическую форму [28–31]. К методам поведенческой терапии мигрени относятся *образовательная беседа* с пациентом о причинах, особенностях лечения и прогнозе течения мигрени, а также специфические поведенческие методы — *когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), терапия осознанности (майндфулнесс)* [3, 31].

Обучение и информирование пациента могут проводиться неврологом или врачом общей практики как при очной беседе на приеме, так и заочно с помощью популярной литературы и интернет-ресурсов; эффективны и широко используются образовательные школы для пациентов. Основные положения такой беседы включают [3, 32]: а) обсуждение роли провокаторов приступов мигрени и необходимости их избегать; б) разъяснение на доступном для пациента уровне доброкачественной природы и механизмов мигрени (разубеждение в наличии органической причины головной боли, разъяснение роли болевых медиаторов, повышенной активности болевых структур мозга и т. д.); в) обоснование нецелесообразности дополнительных исследований (за исключением случаев подозрения на симптоматический характер мигрени); г) обсуждение факторов риска хронизации/учащения мигрени (стресса, ЛИГБ, психических и других коморбидных нарушений) и необходимости их исключения/профилактики; д) разъяснение целей лечения мигрени, механизмов действия профилактических препаратов и пользы от использования немедикаментозных методов; е) обсуждение роли приверженности лечению.

Пациентам, злоупотребляющим обезболивающими препаратами, следует разъяснить необходимость ограничения или временного отказа от их приема, в тяжелых случаях — детоксикации и постоянного пожизненного контроля их приема [9]. Пациентам, имеющим коморбидные расстройства (нарушения сна, боль других локализаций, депрессию, расстройства тревожного спектра), следует объяснить необходимость их лечения у врачей соответствующих специальностей (невролога, сомнолога, психиатра, психотерапевта, клинического психолога, кинезиотерапевта и т. д.) [33].

Таблица 1. Особенности модификации образа жизни для преодоления негативного влияния триггерных факторов (провокаторов приступа мигрени) [3, 20, 25–27]

Table 1. Characteristics of lifestyle changes to overcome the negative influence of trigger factors (provocateurs of a migraine attack) [3, 20, 25–27]

Факторы	Подходы к модификации образа жизни
Психологические: тревога, плач, сильные эмоции, стресс на работе/дома, период после стресса	Стресс-менеджмент, методы релаксации (см. подробно в разделе «Поведенческая терапия»)
Связанные со сном: недостаточный сон; избыточный сон; сон в необычное время суток	Соблюдение режима «сон-бодрствование»: отход ко сну и пробуждение – в одно и то же время ежедневно, включая выходные. Фиксированный график работы в дневное время, избегая ночной и/или сменной работы с чередованием дневных и ночных смен
Связанные с питанием: чувство голода, голодание, нерегулярное питание; недостаточное употребление жидкости; напитки с кофеином (кофе, кола, «энергетики»), кофеиновая депривация после регулярного применения; безалкогольные напитки с аспартамом; холодная пища, мороженое (ice-cream migraine); некоторые продукты (шоколад, сыр, цитрусовые, копчености, консервы, молочные продукты), пищевые добавки (глутамат, нитриты); алкоголь (особенно красное вино, пиво и др.)	Регулярное питание; Питьевой режим / достаточный прием жидкости (гидратация). Не злоупотреблять кофеин-содержащими напитками. Ограничить прием безалкогольных напитков с искусственными подсластителями и холодных продуктов/ напитков со льдом. Ограничить/исключить прием лишь тех продуктов и напитков, для которых установлена связь с провокацией приступа мигрени у конкретного пациента
Связанные с физической и/или умственной нагрузкой: усталость; большая нагрузка чтением или письмом; работа в неудобном положении, за компьютером; интенсивные физические нагрузки, тренировки, тяжелая физическая работа; сексуальная активность	Предупреждение чрезмерной усталости соблюдением режима работы и отдыха. Эргономика рабочего места (предупреждение скелетно-мышечной боли, в том числе боли в шее). Аэробные физические нагрузки. Предупреждение резких неподготовленных движений и поднятия тяжестей, занятий контактными видами спорта с ударами в голову. Модификация сексуального поведения, если приступы мигрени провоцируются сексом: снижение темпа движений, степени мышечного напряжения для адаптации к физической нагрузке в предоргазмическую фазу; воздержаться от секса при сильной усталости и/или в состоянии острого тяжелого стресса
Связанные с внешними воздействиями яркий/мелькающий свет, блики, контрастные изображения; изменение погоды, жара, холод, дождь, снегопад шум, громкие звуки; запахи парфюмерные, моющих средств, красок, газа, бензина; высокогорье (большие высоты); авиаперелеты; курение или вдыхание дыма, загрязнение воздуха; сильные/длительные вестибулярные нагрузки, в том числе при езде в поезде, автомобиле, на водном транспорте и др.	Учитывать влияние внешних факторов на рабочем месте и в быту (освещение, запахи, шум и др.), при выборе планируемого отдыха/путешествий и места жительства (укачивание, высокогорье, запахи, задымление, метеоусловия). Избегать искусственного освещения от низкочастотных флюоресцентных ламп; предпочтительны LED-лампы. Избегать ярких цветов и высокой контрастности цветов в окружающих предметах. Экран телевизора/компьютера/смартфона/планшета со специальными частотными характеристиками (100 Гц и выше), антибликовыми и световыми фильтрами (регулировка цветовой температуры для уменьшения воздействия синего света с помощью приложения); работа в тонированных очках, блокирующих вредные длины волн. Носить очки со световыми фильтрами для работы в помещении с искусственным освещением, за компьютером (с фильтрами от синего света), при ярком естественном освещении (солнцезащитные очки), при мелькании света от фар автомобилей в темное время суток. Выбирать продукты бытовой химии и/или парфюмерии без резкого запаха
Связанные с гормональными факторами (у женщин): «перименструальное окно» (2 дня до – 3 дня после начала менструации); период менструации или после менструации	Ведение дневника головной боли и дневника менструального цикла. Выполнение рекомендаций невролога и гинеколога, в том числе применение кратковременной профилактики менструально-ассоциированных приступов мигрени

Комбинированное лечение, включающее лекарственные и поведенческие методы, может рассматриваться как перспективный вариант лечения рефрактерной (устойчивой к традиционному фармакологическому лечению) мигрени [34]. Пациентам с сопутствующими психическими (тревно-депрессивными и соматоформными) расстройствами показаны индивидуальная КПТ, психотерапия и методы психологической релаксации (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств I) [3].

У пациентов с мигренью КПТ проводится в форме сессий (индивидуальных и групповых), обычно с частотой 1 раз в неделю и продолжительностью от 45 до 90 мин. Классическая КПТ включает два метода: поведенческий (направлен на активизацию пациента, индивидуальную профилактику приступов мигрени и умение справляться с ними) и когнитивный (включает работу с негативными мыслями и ошибочными представлениями о болезни и направлен на снижение влияния катастрофизации бо-

ли) [28, 31, 35]. КПТ сфокусирована на выявлении автоматических (возникающих регулярно, как будто «по привычке») негативных мыслей, которые в большинстве случаев по своей сущности полностью или частично не соответствуют реальности и приводят к возникновению негативных эмоций и дезадаптирующего поведения. В ходе терапии пациентам с мигренью показывают, как негативный, катастрофичный стиль его мышления негативно влияет на его психологическое и физическое состояние, на его поведение в повседневной жизни и «внутреннюю картину болезни» [36]. Пациентов обучают новым, альтернативным и более реалистичным взглядам на свою болезнь, на себя и свое будущее, а также новым (альтернативным) и более адаптивным формам поведения в отношении своей болезни. Практическая значимость применения КПТ у пациентов с мигренью и коморбидными нарушениями заключается в том, что с помощью этого метода удастся сформировать у пациента правильную «внутреннюю картину болезни» и более активные стратегии преодоления головной боли и тем самым справиться не только с болью, но и с большинством коморбидных проблем пациента [36].

Применение КПТ у пациентов с мигренью позволяет достичь снижения частоты, продолжительности и интенсивности приступов мигрени, уменьшения количества принимаемых обезболивающих препаратов, контролировать симптомы тревоги и депрессии, повысить самооценку [37]. У пациентов с высокой частотой приступов мигрени и выраженными симптомами депрессии КПТ эффективнее, чем только образовательная беседа [38]. Добавление КПТ к лечению приводит к значимому уменьшению частоты и интенсивности приступов головной боли, улучшению эмоционального состояния, повышению трудоспособности и способствует коррекции сопутствующих нарушений сна, а у пациентов с ХМ способствует обратной трансформации в эпизодическую форму [36]. Данные систематических обзоров и метаанализов, посвященных психологическим методам, применяемым при мигрени, позволили прийти к нескольким важным выводам: а) КПТ достоверно эффективнее, чем отсутствие какой-либо терапии [30]; б) сочетание КПТ с релаксацией достоверно эффективнее, чем только релаксация или терапия антидепрессантами [30]; в) лечение с применением поведенческих методов значительно превосходит стандартное лечение в отношении уменьшения количества дней с головной болью в месяц, уменьшения частоты приступов головной боли в неделю и числа пациентов с терапевтическим эффектом [35]; г) КПТ эффективна не только в уменьшении частоты и интенсивности приступов мигрени, но и в повышении функциональной активности пациентов с мигренью [31].

Майндфулнесс — это психологический метод, основанный на упражнениях по медитации и относящийся к одному из направлений КПТ [39]. Основная идея техники майндфулнесс заключается в полном перенесении внимания на настоящий момент, без какой-либо оценки себя и окружающей действительности, а также без размышлений о том, что может быть в будущем [40]. Пациент обучается тому, как останавливать навязчивые, беспокоящие мысли, контролировать эмоции, повысить эмоциональную устойчивость к стрессу и получать удовольствие от

жизни. Два самых известных и изученных психологических метода на основе майндфулнесс — когнитивная терапия на основе майндфулнесс (Mindfulness-Based Cognitive Therapy) и снижение уровня стресса на основе майндфулнесс (Mindfulness-Based Stress Reduction). По данным систематических обзоров и метаанализов, посвященных эффективности этих двух направлений майндфулнесс при мигрени, были сделаны следующие выводы [41, 42]: а) майндфулнесс — это перспективный психологический метод, который можно комбинировать со стандартным лечением и получать большую пользу, чем от монотерапии стандартным лечением или от монотерапии майндфулнесс; б) майндфулнесс значительно улучшает эмоциональное состояние пациентов, снижает уровень страдания, связанного с заболеванием, и улучшает качество жизни. У пациентов с мигренью и ЛИГБ в период отмены абзусных препаратов проведение терапии майндфулнесс имеет эффективность, сходную с традиционным профилактическим лечением [43, 44].

Физическая активность

Термины «физическая активность» и «упражнения» часто используются как синонимы. Между тем упражнения — это вид социальной и/или физической активности, которая может использоваться в различных формах с целью тренировки или развития организма для укрепления физического здоровья. Их можно разделить на аэробные упражнения, анаэробные упражнения и упражнения на гибкость, координацию и расслабление. Аэробные упражнения предназначены для повышения эффективности системы транспорта кислорода (например, бег на длинные дистанции, тренировки сердечно-сосудистой системы или игра в футбол) [45]. Анаэробные упражнения представляют собой высокоинтенсивную работу, предназначенную для увеличения мышечной силы (например, тяжелая атлетика). Наконец, к упражнениям, повышающим гибкость, координацию и расслабление, относятся растяжка, йога и тай-чи [45].

Влияние физических упражнений на проявления мигрени показано в нескольких исследованиях. Так, в большом национальном перекрестном исследовании с участием 3848 человек L.P. Queiroz и соавт. [46] показали, что мигрень в 1,43 раза чаще встречается у тех, кто не занимается физическими упражнениями, по сравнению с теми, кто занимается спортом хотя бы один день в неделю. С другой стороны, имеются сообщения, что у физически неактивных лиц чаще наблюдаются рецидивирующие головные боли и/или мигрень, чем у физически активных субъектов. Более того, регулярные физические упражнения (более трех 30-минутных занятий в неделю) были ассоциированы с обратным регрессом ХМ в эпизодическую форму [47].

Аэробные упражнения в профилактическом лечении мигрени изучались в шести рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [48]. В трех из них сообщалось о снижении (на 22–78%) среднего количества дней с мигренью в месяц. Длительные наблюдения, по крайней мере в течение 1 года, показывают, что среди лиц, которые стабильно выполняют физические упражнения, отмечалось статистически значимое снижение частоты, интенсивности и продолжительности приступов мигрени по сравнению с исходным уровнем [49]. Наблюдения также демонстриру-

ют, что при использовании комбинации 12-недельных аэробных упражнений в сочетании с лечением amitriptином (25 мг/сут) отмечалось статистически значимое снижение частоты, продолжительности и интенсивности головной боли по сравнению с группой, принимавшей только amitriptин [50]. У пациентов с мигренью после 10-недельного курса аэробного бега наблюдалось снижение по сравнению с исходным уровнем количества дней с мигренью в месяц и продолжительности приступов, в то время как в контрольной группе не было выявлено статистически значимой разницы [51]. Показаны преимущества использования программы 12-недельной езды на велосипеде у пациентов с мигренью по сравнению с программой релаксации или приемом топирамата (200 мг/сут) [52]. Использование анаэробных упражнений для облегчения хронической боли предполагает, что они могут быть полезны в лечении мигрени, однако доказательства их эффективности требуют более глубокого изучения в сравнительных и контролируемых исследованиях.

Упражнения на гибкость, координацию и релаксация в профилактическом лечении мигрени исследовались в четырех РКИ, и в одном РКИ оценивалось использование йоги и тай-чи [48]. Их результаты оказались многообещающими и позволили предположить, что йога и тай-чи могут быть полезны для лечения мигрени. M.Z. Vagojени и соавт. [53] провели небольшое сравнительное исследование комбинации фармакотерапии и 12-недельной программы йоги и лекарственной монотерапии. В группе йоги проводилось три занятия по 75 мин в неделю. В группе комбинированной терапии наблюдалось более выраженное снижение частоты приступов головной боли, ее тяжести и степени дезадаптации пациентов по сравнению с контрольной группой [53]. Сходные данные получили P.J. John и соавт. [54], которые сравнивали влияние йога-терапии и образовательных программ в течение 3 мес наблюдения. Интенсивность головной боли, частота, индексы боли, а также показатели тревоги и депрессии подвергались большей динамике в группе йоги [54].

Хотя данные специальных исследований влияния различных методов физической активности лимитированы ограниченным количеством работ и отсутствием адекватного контроля, тем не менее в отношении аэробных упражнений можно сделать несколько практических выводов [48]:

1. Аэробные упражнения, такие как езда на велосипеде и ходьба, предпочтительнее анаэробных упражнений, таких как эксцентрическая и изометрическая работа мышц.
2. Интенсивность, частота и продолжительность упражнений должны быть переносимыми и не должны вызывать боли или переутомления. В целом, на начальных этапах тренировки рекомендуются упражнения средней интенсивности, которые выполняются при частоте 60–70% от максимальной частоты сердечных сокращений. Если участник не может переносить такие упражнения или если у него усиливается головная боль, интенсивность упражнений должна быть уменьшена.
3. На основании вышеупомянутых РКИ частота упражнений должна составлять от двух до пяти раз в неделю, при этом продолжительность каждой тренировки составляет от 40 до 50 мин.

Иглорефлексотерапия

В качестве важного компонента КАМ рефлексотерапия приобрела популярность как метод паллиативного вмешательства [55]. Клинические исследования показали, что ИРТ может уменьшать интенсивность боли, ее продолжительность, влиять на эмоциональную сопутствующую патологию и количество препаратов, принимаемых для купирования болевых эпизодов. Однако конкретная клиническая эффективность ИРТ не подтверждена РКИ и механизмы, лежащие в основе ее эффективности, остаются неясными.

С развитием биомедицинских и нейровизуализационных методов все большее внимание привлекают нейрогенные механизмы ИРТ при мигрени. Нейровизуализационные исследования показали, что ИРТ может изменить аномальную функциональную активность системы модуляции нисходящей боли, таламуса, лобно-теменной, затылочно-височной областей и мозжечка, уменьшать нейровоспаление, регулировать периферическую и центральную сенситизацию [55].

Доказательства эффективности ИРТ в борьбе с мигренью все еще ограничены низким качеством опубликованных исследований [55]. ИРТ эффективна в профилактическом лечении мигрени (*уровень доказательности В*). Ее можно рассматривать как эффективный и безопасный вариант лечения, поскольку ее применение, как правило, не сопровождается развитием побочных эффектов [56].

ИРТ может использоваться отдельно или в сочетании с фармакологическими и интервенционными методами как симптоматического, так и профилактического лечения мигрени. Сочетание рефлексотерапии с фармакотерапией может усилить лечебные преимущества по сравнению с приемом медикаментов или любым другим методом. ИРТ может назначаться пациентам с плохой переносимостью традиционной терапии, при рефрактерности к лечению, а также при выборе пациентом нелекарственной терапии [57]. Программы профилактического лечения эпизодической мигрени описаны в соответствующей литературе [57, 58]. Практическое использование ИРТ лимитировано ограничениями в дизайне РКИ. Так, анализ 15 систематических обзоров, проведенный Y.X. Li и соавт. [58], продемонстрировал, что в соответствии с AMSTAR2 14 исследований получили оценку критически низкого качества. Между тем использование инструмента GRADE выявляет доказательства и высокого качества, указывающие на то, что эффективность ИРТ по некоторым параметрам превосходит традиционное лечение мигрени и позволяет уменьшить количество дней с головной болью и используемых обезболивающих препаратов [58]. Однако эффективность ИРТ при мигрени нуждается в дальнейшем улучшении.

Биологическая обратная связь

Биологическая обратная связь (БОС) является одним из наиболее эффективных и хорошо изученных методов поведенческой терапии различных болевых феноменов. Основой БОС-терапии является возможность обучения произвольному контролю биологических реакций организма при использовании обратной связи от различных физиологических процессов. Важная особенность БОС заключается в активном вовлечении самого пациента в процесс терапии, это приводит не только к регрессу болевых

проявлений, но и к восстановлению психологических и психосоциальных нарушений. Для профилактического лечения мигрени используются различные модальности БОС, наиболее эффективно зарекомендовали себя техники БОС с использованием электромиографии (ЭМГ-БОС), анализом кожной температуры (тБОС) и пульса (БОС-пульс); реже применяются методики БОС с электроэнцефалографией (ЭЭГ-БОС) или оценкой кожно-гальванической реакции (КГР-БОС) [59]. С целью повышения эффективности БОС часто сочетается с техниками релаксации и методами КПТ [60].

Несмотря на длительное применение методов БОС, данные разных исследований и наблюдений различаются, а иногда и противоречат друг от другу. В первую очередь это связано с использованием различных критериев отбора пациентов, нестандартизированных протоколов осуществления обратной связи и отличиями в определении эффективности лечения. С целью систематизации многочисленных данных были проведены несколько системных обзоров и метаанализов эффективности БОС-терапии при мигрени и головной боли напряжения (ГБН) [61, 62]. На основании полученных данных разработаны рекомендации по практическому использованию БОС при мигрени и ГБН [63].

У. Nestoriuc и соавт. [61, 62] провели два всесторонних системных обзора эффективности БОС-терапии при мигрени и ГБН, в которых обработаны результаты БОС-терапии более чем 3500 пациентов с мигренью и ГБН. Выявлен значимый общий устойчивый терапевтический эффект БОС-терапии средней величины, как при мигрени, так и при ГБН. При отдельном анализе БОС при мигрени выявлен средний уровень эффективности в сравнении с группой пациентов, не получавших лечение БОС [62]. Улучшение состояния пациентов с мигренью и ГБН после сеансов БОС-терапии длительно и стабильно сохранялось в течение последующих месяцев наблюдения [62].

На основании анализа имеющихся данных экспертами Американской академии неврологии (American Academy of Neurology, AAN) были опубликованы рекомендации по использованию в практике методов БОС и поведенческой терапии (табл. 2). Рекомендации разделены на уровни (А, В, С) в зависимости от имеющейся доказательной базы [63].

Несмотря на доказанный средний терапевтический эффект БОС-терапии при мигрени и высокий терапевтический эффект при ГБН, требуются дальнейшие исследования сочетанного использования БОС с методами физической медицины, КПТ и современной лекарственной терапии для разработки оптимальных терапевтических программ.

Блокады периферических нервов

В настоящее время использование блокад периферических нервов при мигрени возможно в двух случаях [64]: 1) в составе комплексной терапии для купирования тяжелого длительного приступа мигрени или мигренозного статуса, рефрактерного к стандартной терапии; 2) при комбинированной профилактической терапии ХМ.

Исследования эффективности и безопасности блокад периферических нервов для купирования тяжелого приступа мигрени немногочисленны и все проведены на малых выборках пациентов. С данной целью в основном выполняются блокады затылочных нервов, значительно реже – тройничного нерва и крылонебного ганглия (sphenopalatine ganglion, SPG). Основными показаниями являются тяжелый, пролонгированный приступ мигрени и мигренозный статус, рефрактерные к стандартной медикаментозной терапии.

В одном исследовании проводился сравнительный анализ эффективности блокады большого затылочного нерва (БЗН) в сравнении с плацебо-процедурой у пациентов с тяжелыми приступами мигрени в отделении неотложной помощи при неэффективности стандартной парентеральной терапии [65]. В группе получивших двустороннюю блокаду БЗН у 31% пациентов головная боль полностью регрессировала в течение 30 мин, при этом в группе плацебо никто из 15 респондентов не отметил такого эффекта. При этом частота побочных эффектов в исследуемых группах не различалась [65].

В небольшом исследовании с участием 44 пациентов с ХМ показана эффективность блокад БЗН с использованием лидокаина по сравнению с плацебо. Установлено значимое снижение частоты дней с мигренью у пациентов, получавших блокады БЗН, по сравнению с группой плацебо. Нежелательные явления с одинаковой частотой возникали в группах плацебо и лидокаина [66].

Таблица 2. *Практические рекомендации по использованию поведенческой терапии и методов БОС при первичной головной боли [63]*
Table 2. *Practical recommendations for the use of behavioral therapy and biofeedback methods for primary headaches [63]*

Рекомендации	Уровень доказательности
1. Релаксационные техники, тБОС в комбинации с методами ПИР, ЭМГ-БОС и КПТ могут рассматриваться как варианты профилактической терапии мигрени	А (основан на данных множественных РПКИ, подтверждающих данное утверждение)
2. Поведенческие методы (БОС, ПИР и другие методы релаксации) могут использоваться совместно с вариантами лекарственной профилактической терапии с целью повышения эффективности лечения мигрени	В (основан на результатах нескольких РКИ, данные некоторых исследований могут быть противоречивыми)
3. Имеющаяся в настоящее время доказательная база не позволяет рекомендовать методы ИРТ, мануальной медицины, гипноз, коррекцию прикуса, чрескожную электрическую стимуляцию для острой или профилактической терапии мигрени	С (рекомендации экспертов в отсутствие корректных данных РКИ)

Примечание. ПИР – постизометрическая релаксация; РПКИ – рандомизированное плацебоконтролируемое исследование.

Блокады БЗН также показали свою эффективность при комбинированной терапии, в сочетании с топирама-том, у пациентов с ХМ [67]. Через 3 мес терапии у пациен-тов, получавших блокады БЗН в комбинации с топирама-том, отмечалось значимо большее уменьшение частоты дней с мигренью в месяц в сравнении с группой, прини-мавшей только топирамат [67].

Данные об эффективности блокад SPG при мигрени достаточно противоречивы. Проведен анализ эффектив-ности интраназального использования 4% лидокаина в срав-нении с изотоническим раствором натрия хлорида [68]. При использовании блокады SPG 4% лидокаином 55% па-циентов (n=29) в течение 15 мин отметили снижение боле-вого синдрома минимум на 50% от исходного уровня, что значимо выше, чем в группе плацебо (n=6; 21%; $p<0,05$) [68]. В то же время в другом рандомизированном исследова-нии анализ эффективности блокад SPG 0,5% раствором бу-пивакаина в сравнении с плацебо не показал значимых раз-личий у пациентов с ХМ [69].

Нейромодуляция и нейростимуляция

Нейромодуляция и нейростимуляция представляют собой новую альтернативу профилактики мигрени. Стиму-ляция блуждающего нерва, SPG и глубокая стимуляция мозга относятся к инвазивным методам и применимы толь-ко в случаях тяжелой инвалидизации и при частых, тяжелых приступах, рефрактерных к фармакотерапии. Создание не-инвазивных чрескожных стимуляторов принципиально расширило возможности нейростимуляционной терапии для многих пациентов с мигренью независимо от тяжести заболевания и откликаемости на предшествующую тера-пию. Эти подходы включают методы транскраниальной магнитной нейростимуляции и методы чрескожной стиму-ляции перикраниальных нервов.

Метод транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) основан на принципе электромагнитной индукции и является одним из вариантов нейромодуляции, представ-ляющей собой терапевтическое изменение функциональ-ной активности центральной, периферической или вегета-тивной нервной системы [70]. ТМС применяется для купирования приступа мигрени с аурой и как метод профи-лактической терапии заболевания [71]. С целью купирова-ния приступа мигрени с аурой применяется однократный высокочастотный импульс с помощью кольцевидного койла, накладываемого во время ауры в области затылоч-ной коры, как правило, в пределах 1 ч от момента ее воз-никновения [72]. Эффективность ТМС для купирования головной боли и ассоциированных с ней симптомов (фото-, фонофобии и тошноты) у пациентов с мигренью с аурой продемонстрирована в двойном слепом РПКИ в параллельных группах [72]. Одноимпульсный протокол ТМС одобрен Управлением по контролю качества пище-вых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) как эффективный метод купи-рования приступа мигрени с аурой. В профилактической терапии мигрени показана эффективность высокочастот-ной ритмической ТМС (pTMS; 5 или 10 Гц). Протоколы терапевтической ТМС при мигрени разрешены FDA в США и Национальным институтом здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) в Великобри-

тании, как правило, используются данные клинических рекомендаций Международного общества клинической нейрофизиологии (International Federation of Clinical Neurophysiology, IFCN) [73].

Среди методов чрескожной стимуляции перикрани-альных нервов стимуляция супраорбитального нерва с по-мощью чрескожного устройства Cefaly получила наиболь-шее клиническое применение [74].

Клинические исследования эффективности нейро-стимуляции супраорбитального нерва с применением уст-ройства Cefaly в профилактике мигрени включают восемь различных по дизайну работ, в том числе РКИ с использо-ванием буафорской процедуры контроля. В исследовании PREMICE [75] анализ исследуемой популяции показал зна-чимое сокращение числа дней с мигренозной головной бо-лью и общего числа дней с головной болью к 3-му месяцу в группе активной терапии, тогда как в контрольной группе с фиктивной стимуляцией эта динамика не носила зна-чимый характер. Важным результатом исследования PREMICE явились данные субъективной оценки эффек-тивности лечения. Удовлетворенность результатами ле-чения была значимо выше в основной группе (70,59%; $p=0,009$) в сравнении с группой с имитацией стимуляции (51,52%) [75].

Инвазивная стимуляция затылочного нерва (occipital nerve stimulation, ONS) применяется для профилактической терапии только резистентных форм хронической кластер-ной головной боли и ХМ [76], т. е. ее используют лишь в тех случаях, когда профилактическое лечение, проведенное в течение не менее 3 мес как минимум тремя препаратами, рекомендованными для лечения мигрени, в адекватных до-зах, не эффективно.

Применение инвазивной ONS в РКИ при ХМ показы-вает противоречивые результаты. В исследовании ONSTIM доля ответивших на терапию через 3 мес составила 39% в группе активной терапии и 6% в группе фиктивной стиму-ляции [77]. В исследовании PRISM различия по показателю снижения числа дней с головной болью в месяц при актив-ной стимуляции в сравнении с фиктивной процедурой ока-зались незначимыми [78]. Однако среди пациентов, не зло-употреблявших анальгетиками, эта разница была статисти-чески значимой.

Лечение головной боли путем нейромодуляции SPG основано на ингибировании постганглионарных парасим-патических волокон, последующем подавлении боли и краниальных вегетативных симптомов и модуляции сен-сорной обработки в каудальном ядре тройничного нерва [76]. Эффект достигается у 50% пациентов по сравнению с 8% при фиктивной стимуляции. Исследование проде-монстрировало, что стимуляция области крылонебного уз-ла может быть альтернативой лечению острых приступов мигрени [78].

Чрескожная электрическая стимуляция нервов осу-ществляется введением двух зондов в двусторонние акупун-ктурные точки. РКИ, проведенное у пациентов с эпизоди-ческой мигренью, показало умеренный, но значимый эф-фект в виде сокращения количества дней с мигренью в ме-сяц у пациентов, получавших активную процедуру, по срав-нению с фиктивной [79].

Таким образом, неинвазивная нейромодуляция может играть важную вспомогательную роль в abortивном и про-

филактическом лечении мигрени, в то время как инвазивная нейромодуляция имеет большое значение в лечении пациентов с тяжелой резистентной хронической головной болью, которым не помогают адекватные фармакологические методы как в виде монотерапии, так и при комбинированном лечении.

Заключение

КАМ, как целостный подход, в большей степени фокусируется на изменении образа жизни, включая здоровое питание, физическую активность и управление стрессом, режимом сна и питания. Поскольку исследования, как правило, сосредоточены на эффектах отдельных вмешательств,

трудно оценить значение этого подхода в целом. Между тем использование КАМ потенциально расширяет возможности пациентов и помогает им играть активную роль в контроле над заболеванием. Многие методы КАМ, включая физические методы, выбираются и применяются самостоятельно, что повышает ответственность пациентов в достижении успешного исхода, с одной стороны, и способствует приверженности терапии – с другой.

Несмотря на то что убедительность доказательств эффективности методов КАМ в лечении мигрени требует дальнейших исследований, целесообразность их применения оправдывается потребностями клинической практики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018 Feb 21;19(1):17. doi: 10.1186/s10194-018-0846-2
- Haghdoust F, Togha M. Migraine management: Non-pharmacological points for patients and health care professionals. *Open Med (Wars)*. 2022 Nov 23;17(1):1869-82. doi: 10.1515/med-2022-0598
- Мигрень. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021. ID: 295. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/295_2 [Migraine. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. ID: 295. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/295_2 (In Russ.)].
- Walling AD, Woolley DC, Molgaard C, Kallail KJ. Patient satisfaction with migraine management by family physicians. *J Am Board Fam Pract*. 2005 Nov-Dec;18(6):563-6. doi: 10.3122/jabfm.18.6.563
- Табеева ГР, Кацарава З, Амелин АВ и др. Новое в осознании бремени мигрени: семантический анализ голоса российских пациентов – пользователей Web 2.0. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):73-84. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-73-84 [Tabeeva GR, Katsarava Z, Amelin AV, et al. New in understanding the burden of migraine: semantic analysis of the voice of Russian patients – users of Web 2.0. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2021;13(6):73-84. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-73-84 (In Russ.)].
- Табеева ГР, Амелин АВ, Ахмадеева ЛР и др. Оптимизация купирования приступов мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):126-33. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133 [Tabeeva GR, Amelin AV, Akhmadeeva LR, et al. Optimization of migraine attacks relief. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):126-33. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133 (In Russ.)].
- Orlova YY, Mehla S, Chua AL. Drug Safety in Episodic Migraine Management in Adults Part 1: Acute Treatments. *Curr Pain Headache Rep*. 2022 Jul;26(7):481-92. doi: 10.1007/s11916-022-01057-3. Epub 2022 May 10.
- Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020 Oct;180:114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147. Epub 2020 Jul 10.
- Табеева ГР, Осипова ВВ, Филатова ЕГ и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 [Tabeeva GR, Osipova VV, Filatova EG, et al. Evaluation and treatment of medication-over-use headache: Russian experts' guidelines. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 (In Russ.)].
- Ковальчук НА, Шарбазян АЭ, Табеева ГР. Избыточное потребление лекарственных средств для купирования головной боли при мигрени: результаты интернет-опроса. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):847-51. doi: 10.26442/20751753.2021.11.201146 [Koval'chuk NA, Shagbazian AE, Tabeeva GR. Abuse of medications for the treatment of migraines: results of an online survey. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):847-51. doi: 10.26442/20751753.2021.11.201146 (In Russ.)].
- Dodick DW, Loder EW, Manack Adams A, et al. Assessing Barriers to Chronic Migraine Consultation, Diagnosis, and Treatment: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2016 May;56(5):821-34. doi: 10.1111/head.12774. Epub 2016 May 3.
- Ковальчук НА, Кирьянова ЕА, Табеева ГР. Приверженность терапии пациен-
- ентов с мигренью (по данным интернет-опроса). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):81-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-81-87 [Kovalchuk NA, Kiryanova EA, Tabeeva GR. Medication adherence in migraine patients (data of an online survey). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):81-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-81-87 (In Russ.)].
- Сергеев АВ, Табеева ГР, Филатова ЕГ и др. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 [Sergeev AV, Tabeeva GR, Filatova EG, et al. Application of a new biological pathogenetic therapy of migraine in clinical practice: expert consensus of the Russian Headache Research Society. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 (In Russ.)].
- Millstine D, Chen CY, Bauer B. Complementary and integrative medicine in the management of headache. *BMJ*. 2017 May 16;357:j1805. doi: 10.1136/bmj.j1805
- National Center for Complementary and Integrative Health. Available at: <https://nccih.nih.gov/health/providers/digest/c/hronic-pain-science>
- Gaul C, Eismann R, Schmidt T, et al. Use of complementary and alternative medicine in patients suffering from primary headache disorders. *Cephalalgia*. 2009 Oct;29(10):1069-78. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01841.x. Epub 2009 Apr 2.
- Adams J, Barbary G, Lui CW. Complementary and alternative medicine use for headache and migraine: a critical review of the literature. *Headache*. 2013 Mar;53(3):459-73. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02271.x. Epub 2012 Oct 18.

18. Langenbahn D, Matsuzawa Y, Lee YSC, et al. Underuse of Behavioral Treatments for Headache: a Narrative Review Examining Societal and Cultural Factors. *J Gen Intern Med*. 2021 Oct;36(10):3103-12. doi: 10.1007/s11606-020-06539-x. Epub 2021 Feb 1.
19. Casanova A, Vives-Mestres M, Donoghue S, et al. The role of avoiding known triggers, embracing protectors, and adhering to healthy lifestyle recommendations in migraine prophylaxis: Insights from a prospective cohort of 1125 people with episodic migraine. *Headache*. 2023 Jan;63(1):51-61. doi: 10.1111/head.14451. Epub 2023 Jan 18.
20. Agbetou M, Adoukonou T. Lifestyle Modifications for Migraine Management. *Front Neurol*. 2022 Mar 18;13:719467. doi: 10.3389/fneur.2022.719467
21. Mosleh R, Hatem G, Navasardyan N, et al. Triggering and relieving factors of migraine among university students: A cross-sectional study in Lebanon. *Headache Med*. 2022;13(4):257-64. doi: 10.48208/HeadacheMed.2022.31
22. Амелин АВ, Соколов АЮ, Ваганова ЮС. Мигрень. От патогенеза до лечения. Москва: МЕДпресс-информ; 2023. 516 с. ISBN 978-5-907504-99-8 [Amelin AV, Sokolov AYU, Vaganova YUS. *Migren'. Ot patogeneza do lecheniya* [Migraine. From pathogenesis to treatment]. Moscow: MEDpress-inform; 2023. 516 p. ISBN 978-5-907504-99-8 (In Russ.)].
23. Martinelli D, Pocora MM, De Icco R, et al. Triggers of migraine: where do we stand? *Curr Opin Neurol*. 2022 Jun 1;35(3):360-6. doi: 10.1097/WCO.0000000000001065
24. Ashina M, Buse DC, Ashina H, et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1505-18. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32342-4. Epub 2021 Mar 25.
25. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(8):501-14. doi: 10.1038/s41582-021-00509-5
26. Marmura MJ. Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Oct 5;22(12):81. doi: 10.1007/s11916-018-0734-0
27. Artemenko AR, Filatova E, Vorobyeva YD, et al. Migraine and light: A narrative review. *Headache*. 2022 Jan;62(1):4-10. doi: 10.1111/head.14250
28. Головачева ВА, Парфенов ВА, Табеева ГР и др. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):4-9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9 [Golovacheva VA, Parfenov VA, Tabeeva GR, et al. The optimization of management of chronic daily headache patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(2):4-9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9 (In Russ.)].
29. Calhoun AH, Ford S. Behavioral sleep modification may revert transformed migraine to episodic migraine. *Headache*. 2007 Sep;47(8):1178-83. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00780.x
30. Harris P, Loveman E, Clegg A, et al. Systematic review of cognitive behavioural therapy for the management of headaches and migraines in adults. *Br J Pain*. 2015 Nov;9(4):213-24. doi: 10.1177/2049463715578291
31. Bae JY, Sung HK, Kwon NY, Go HY, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Migraine Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Dec 28;58(1):44. doi: 10.3390/medicina58010044
32. Осипова ВВ. Мигрень в реальной практике: практическое руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 120 с. doi: 10.33029/9704-7800-4-MRP-2023-1-120 [Osipova VV. *Migren' v real'noy praktike: prakticheskoye rukovodstvo* [Migraine in real practice: a practical guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 120 p. doi: 10.33029/9704-7800-4-MRP-2023-1-120 (In Russ.)].
33. Головачева ВА. Лечение хронической мигрени и инсомнии с помощью когнитивно-поведенческой терапии. *Медицинский Совет*. 2023;(3):68-76. doi: 10.21518/ms2023-080 [Golovacheva VA. Treatment of chronic migraine and insomnia with cognitive behavioral therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(3):68-76. doi: 10.21518/ms2023-080 (In Russ.)].
34. Giannitrapani KF, Holliday JR, Miake-Lye IM, et al. Synthesizing the Strength of the Evidence of Complementary and Integrative Health Therapies for Pain. *Pain Med*. 2019 Sep 1;20(9):1831-40. doi: 10.1093/pm/pnz068
35. Lee HJ, Lee JH, Cho EY, et al. Efficacy of psychological treatment for headache disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2019 Feb 14;20(1):17. doi: 10.1186/s10194-019-0965-4
36. Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ, Володарская ЕА. «Внутренняя картина болезни» у пациентов с хронической мигренью: когнитивные, эмоциональные и поведенческие аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):28-35. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-28-35 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG, Volodarskaya EA. Illness perception in patients with chronic migraine: cognitive, emotional and behavioral aspects. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):28-35. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-28-35 (In Russ.)].
37. Martin PR, Nathan PR, Milech D, van Keppel M. Cognitive therapy vs. self-management training in the treatment of chronic headaches. *Br J Clin Psychol*. 1989 Nov;28(4):347-61. doi: 10.1111/j.2044-8260.1989.tb00839.x
38. Onur OS, Ertem DH, Karsidag C, et al. An open/pilot trial of cognitive behavioral therapy in Turkish patients with refractory chronic migraine. *Cogn Neurodyn*. 2019 Apr;13(2):183-9. doi: 10.1007/s11571-019-09519-y. Epub 2019 Jan 12.
39. Goldberg SB, Tucker RP, Greene PA, et al. Mindfulness-based interventions for psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2018 Feb;59:52-60. doi: 10.1016/j.cpr.2017.10.011. Epub 2017 Nov 8.
40. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА. Терапия при хронической мигрени: междисциплинарный подход. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1528-32. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201247 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Chronic migraine treatment: multidisciplinary approach. Case report. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(12):1528-32. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201247 (In Russ.)].
41. Aemaz Ur Rehman M, Waseem R, et al. Efficacy of mindfulness-based intervention for the treatment of chronic headaches: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 May 27;78:103862. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103862
42. Wells RE, Seng EK, Edwards RR, et al. Mindfulness in migraine: A narrative review. *Expert Rev Neurother*. 2020 Mar;20(3):207-25. doi: 10.1080/14737175.2020.1715212. Epub 2020 Feb 12.
43. Grazi L, Raggi A, Guastafierro E, et al. A Preliminary Analysis on the Feasibility and Short-Term Efficacy of a Phase-III RCT on Mindfulness Added to Treatment as Usual for Patients with Chronic Migraine and Medication Overuse Headache. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 29;19(21):14116. doi: 10.3390/ijerph192114116
44. Golovacheva V, Parfenov V, Tabeeva G, et al. Enhancing therapy for chronic daily headache associated with medication overuse headache in Russia: outcomes of multidisciplinary integrated treatment program. *Cephalalgia*. 2016;36(Suppl. 1):116. doi: 10.1177/033310241667018
45. Sullivan AB, Scheman J, Venes D, Davin S. The role of exercise and types of exercise in the rehabilitation of chronic pain: specific or nonspecific benefits. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Apr;16(2):153-61. doi: 10.1007/s11916-012-0245-3
46. Queiroz LP, Peres MF, Piovesan EJ, et al. A nationwide population-based study of migraine in Brazil. *Cephalalgia*. 2009 Jun;29(6):642-9. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01782.x. Epub 2009 Feb 2.
47. Hagen K, Wisloff U, Ellingsen O, et al. Headache and peak oxygen uptake: The HUNT3 study. *Cephalalgia*. 2016 Apr;36(5):437-44. doi: 10.1177/0333102415597528. Epub 2015 Jul 23.

48. Song TJ, Chu MK. Exercise in Treatment of Migraine Including Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2021 Feb 25;25(3):14. doi: 10.1007/s11916-020-00929-w
49. Kroll LS, Hammarlund CS, Linde M, et al. The effects of aerobic exercise for persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. A randomized, controlled, clinical trial. *Cephalalgia.* 2018 Oct;38(12):1805-16. doi: 10.1177/0333102417752119. Epub 2018 Jan 15.
50. Santiago MD, Carvalho Dde S, Gabbai AA, et al. Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic migraine: a randomized comparative study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014 Nov;72(11):851-5. doi: 10.1590/0004-282x20140148
51. Darabaneanu S, Overath CH, Rubin D, et al. Aerobic exercise as a therapy option for migraine: a pilot study. *Int J Sports Med.* 2011 Jun;32(6):455-60. doi: 10.1055/s-0030-1269928. Epub 2011 Apr 6.
52. Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia.* 2011 Oct;31(14):1428-38. doi: 10.1177/0333102411419681. Epub 2011 Sep 2.
53. Boroujeni MZ, Marandi SM, Esfarjani F, et al. Yoga intervention on blood NO in female migraineurs. *Adv Biomed Res.* 2015 Dec 31;4:259. doi: 10.4103/2277-9175.172995
54. John PJ, Sharma N, Sharma CM, Kankane A. Effectiveness of yoga therapy in the treatment of migraine without aura: a randomized controlled trial. *Headache.* 2007 May;47(5):654-61. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00789.x
55. Ni X, Dong L, Tian T, et al. Acupuncture versus Various Control Treatments in the Treatment of Migraine: A Review of Randomized Controlled Trials from the Past 10 Years. *J Pain Res.* 2020 Aug 12;13:2033-64. doi: 10.2147/JPR.S259390
56. Наприенко МВ, Сафонов МИ, Сmealкина ЛВ. Результаты применения классической корпоральной иглорефлексотерапии в составе комплексного лечения хронической мигрени. *Мануальная терапия.* 2017;4(68):96-9. [Naprienko MV, Safonov MI, Smekalkina LV. The results of the application of classic corporeal acupuncture as a part of chronic migraine complex treatment. *Manual'naya terapiya.* 2017;4(68):96-9 (In Russ.)].
57. Сафонов МИ, Наприенко МВ, Сmealкина ЛВ. Способ лечения хронической мигрени. Патент №2016109440 от 16.03.2016. Официальный бюллетень «Изобретения. Полезные модели» №11, 11.04.2017. Доступно по ссылке: http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2615866&TypeFile=html [Safonov MI, Naprienko MV, Smekalkina LV. Method for treating chronic migraine. Patent No. 2016109440 dated March 16, 2016. Official bulletin "Inventions. Utility models" No. 11, 04/11/2017. Available at: http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2615866&TypeFile=html (In Russ.)].
58. Li YX, Xiao XL, Zhong DL, et al. Effectiveness and Safety of Acupuncture for Migraine: An Overview of Systematic Reviews. *Pain Res Manag.* 2020 Mar 23;2020:3825617. doi: 10.1155/2020/3825617
59. Andrasik F. Biofeedback in headache: an overview of approaches and evidence. *Cleve Clin J Med.* 2010 Jul;77 Suppl 3:S72-6. doi: 10.3949/ccjm.77.s3.13
60. Andrasik F, Lords AO. Biofeedback. In: Freeman L, ed. Mosby's Complementary & Alternative Medicine: A Research-Based Approach. 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby Elsevier; 2008. P. 189-214.
61. Nestoriuc Y, Martin A, Rief W, Andrasik F. Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2008 Sep;33(3):125-40. doi: 10.1007/s10484-008-9060-3. Epub 2008 Aug 26.
62. Nestoriuc Y, Martin A. Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis. *Pain.* 2007 Mar;128(1-2):111-27. doi: 10.1016/j.pain.2006.09.007. Epub 2006 Nov 2.
63. Campbell JK, Penzien DB, Wall EM. Evidence-based guidelines for migraine headache: behavioral and physical treatments. American Academy of Neurology Web site. Available at: <http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0089.pdf> (accessed 05.03.2010).
64. Blumenfeld A, Ashkenazi A, Napchan U, et al. Expert consensus recommendations for the performance of peripheral nerve blocks for headaches--a narrative review. *Headache.* 2013 Mar;53(3):437-46. doi: 10.1111/head.12053. Epub 2013 Feb 13.
65. Friedman BW, Mohamed S, Robbins MS, et al. A Randomized, Sham-Controlled Trial of Bilateral Greater Occipital Nerve Blocks With Bupivacaine for Acute Migraine Patients Refractory to Standard Emergency Department Treatment With Metoclopramide. *Headache.* 2018 Oct;58(9):1427-34. doi: 10.1111/head.13395. Epub 2018 Aug 25.
66. Chowdhury D, Tomar A, Deorari V, et al. Greater occipital nerve blockade for the preventive treatment of chronic migraine: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2023 Feb;43(2):3331024221143541. doi: 10.1177/03331024221143541
67. Chowdhury D, Mundra A, Datta D, et al. Efficacy and tolerability of combination treatment of topiramate and greater occipital nerve block versus topiramate monotherapy for the preventive treatment of chronic migraine: A randomized controlled trial. *Cephalalgia.* 2022 Aug;42(9):859-71. doi: 10.1177/03331024221082077. Epub 2022 Mar 8.
68. Maizels M, Scott B, Cohen W, Chen W. Intranasal lidocaine for treatment of migraine: a randomized, double-blind, controlled trial. *JAMA.* 1996 Jul 24-31;276(4):319-21.
69. Cady R, Saper J, Dexter K, Manley HR. A double-blind, placebo-controlled study of repetitive transnasal sphenopalatine ganglion blockade with tx360(®) as acute treatment for chronic migraine. *Headache.* 2015 Jan;55(1):101-16. doi: 10.1111/head.12458. Epub 2014 Oct 23.
70. Войтенков ВБ, Екушева ЕВ, Скрипченко НВ, Дамулин ИВ. Транскраниальная магнитная стимуляция в диагностике и терапии болевых синдромов у детей и взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2019;119(4):93-9. doi: 10.17116/jnevro201911904193 [Voitenkov VB, Ekusheva EV, Skripchenko NV, Damulin IV. Transcranial magnetic stimulation in the diagnostic and treatment of pain syndromes in children and adults. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(4):93-9. doi: 10.17116/jnevro201911904193 (In Russ.)].
71. Iglesias AH. Transcranial Magnetic Stimulation as Treatment in Multiple Neurologic Conditions. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020 Feb 4;20(1):1. doi: 10.1007/s11910-020-1021-0
72. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010 Apr;9(4):373-80. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70054-5. Epub 2010 Mar 4.
73. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol.* 2020 Feb;131(2):474-528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002. Epub 2020 Jan 1. Erratum in: *Clin Neurophysiol.* 2020 May;131(5):1168-9.
74. Табеева ГР. Нейростимуляция супраорбитального нерва с помощью устройства Cefaly — новый метод лечения мигрени. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(3):133-40. doi: 10.17116/jnevro2019119031133 [Tabeeva GR. Neurostimulation of the supraorbital nerve with the Cefaly device — a new method for the treatment of migraine. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(3):133-40. doi: 10.17116/jnevro2019119031133 (In Russ.)].
75. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2013 Feb 19;80(8):697-704. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182825055. Epub 2013 Feb 6.

76. Осипова ВВ, Екушева ЕВ, Исагулян ЭД и др. Инвазивная нейромодуляция в лечении рефрактерных форм мигрени и кластерной головной боли: критерии отбора пациентов и обзор эффективности. *Российский журнал боли*. 2019;17(1):9-16. doi: 10.25731/RASP.2019.01.02 [Osipova VV, Ekusheva EV, Isagulyan ED, et al. Invasive neuromodulation in the treatment of refractory migraine and refractory cluster headache: inclusion criteria and review

of efficacy. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2019;17(1):9-16.

doi: 10.25731/RASP.2019.01.02 (In Russ.)].

77. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, et al; ONSTIM Investigators. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*. 2011 Feb;31(3):271-85. doi: 10.1177/0333102410381142. Epub 2010 Sep 22.

78. Juto JE, Hallin RG. Kinetic oscillation stimulation as treatment of acute migraine: a randomized, controlled pilot study. *Headache*. 2015 Jan;55(1):117-27.

doi: 10.1111/head.12485. Epub 2014 Dec 29.

79. Li H, Xu QR. Effect of percutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of migraine. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(39):e8108.

doi: 10.1097/MD.00000000000008108

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.09.2023/22.12.2023/25.12.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>

Филатова Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>

Амелин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>

Осипова В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1570-5009>

Артеменко А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>

Ахмадеева Л.Р. <https://orcid.org/0000-0002-1177-6424>

Екушева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>

Корешкина М.И. <https://orcid.org/0000-0002-4908-1193>

Лебедева Е.Р. <https://orcid.org/0000-0003-2463-7113>

Сергеев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>

Латышева Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-9600-5540>

Наприенко М.В. <https://orcid.org/0000-0003-4204-2279>

Скоробогатых К.В. <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>

Азимова Ю.Э. <http://orcid.org/0000-0002-3713-4884>

Рачин А.П. <https://orcid.org/0000-0003-4266-0050>

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Транзиторная ишемическая атака в вертебробазилярном бассейне как причина изолированного головокружения



Кулеш А.А.

Кафедра неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь
Россия, 614990, Пермь, ул. Петropавловская, 26

Транзиторная ишемическая атака (ТИА) в вертебробазилярном бассейне (ВББ) вызывает сложности в диагностике, если проявляется только вестибулярными симптомами. Обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики ТИА, знание которых необходимо для выбора информативных методов исследования и назначения эффективной профилактики инсульта у пациентов с эпизодом изолированного головокружения. Вероятность ТИА как причины головокружения повышают высокий сердечно-сосудистый риск у пациента, наличие фибрилляции предсердий, выраженная неустойчивость во время приступа, а также головная и/или шейная боль. При подозрении на ТИА в ВББ целесообразно выполнить минимальное инструментальное обследование, включающее компьютерную томографию (КТ) головного мозга и КТ-ангиографию или диффузионно-взвешенную магнитно-резонансную томографию (МРТ) и МРТ-ангиографию. В сомнительных ситуациях дополнительную информацию можно получить при использовании перфузионной КТ или МРТ, а также постконтрастной МРТ. При интерпретации результатов данных методов исследования следует учитывать их ограничения, связанные со сроком применения и разрешающей способностью.

Ключевые слова: транзиторная ишемическая атака в вертебробазилярном бассейне; диагностика; дифференциальная диагностика; компьютерная томография; магнитно-резонансная томография.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Кулеш АА. Транзиторная ишемическая атака в вертебробазилярном бассейне как причина изолированного головокружения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):16–23. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-16-23

Transient ischemic attack in the vertebrobasilar vascular territory as a cause of isolated vertigo

Kulesh A.A.

Department of neurology and medical genetics, Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm
26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia

Transient ischemic attack (TIA) in the vertebrobasilar vascular territory (VB) causes difficulties in diagnosis when it manifests only with vestibular symptoms. Issues relating to the differential diagnosis of TIA are discussed, awareness of which is necessary for the selection of informative methods of examination and the prescription of effective stroke prevention in patients with an episode of isolated dizziness. The likelihood of TIA as the cause of dizziness is increased by the patients' high cardiovascular risk, the presence of atrial fibrillation, severe instability during an attack, and head and/or neck pain. If a TIA in VB is suspected, it is advisable to perform a minimal instrumental examination, including computed tomography (CT) of the brain and CT angiography or diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and MRI angiography. In case of doubt, additional information can be obtained by a perfusion CT or MRI as well as a post-contrast MRI. When interpreting the results of these methods of examination, their limitations in terms of application time and resolution should be taken into account.

Keywords: transient ischemic attack in the vertebrobasilar vascular territory; diagnosis; differential diagnosis; CT scan; magnetic resonance imaging.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kulesh AA. Transient ischemic attack in the vertebrobasilar vascular territory as a cause of isolated vertigo. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(1):16–23. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-16-23

Дифференциальная диагностика острого головокружения хорошо освещена в научной литературе и активно внедряется в клиническую практику [1–5]. Работы по данному вопросу преимущественно сфокусированы на болезни Меньера [6], вестибулярной мигрени [7], персистирующем постуральном перцептивном головокружении [8] и, как правило, не затрагивают вопросы изолированного головокружения при транзиторной ишемической атаке (ТИА).

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):16–23

При этом во всем мире ТИА в вертебробазилярном бассейне (ВББ) вызывает сложности в диагностике, если проявляется только вестибулярными симптомами. В реальной практике можно выделить следующие особенности в отношении острого вестибулярного синдрома: 1) плохое знание вестибулярной мигрени и периферических вестибулярных

расстройств; 2) сложность кодировки этих заболеваний в отделениях для больных с острым нарушением мозгового кровообращения; 3) более высокая стоимость случая инсульта, снижающая мотивацию кодировать заболевание как мигрень или периферическую вестибулопатию. В настоящей лекции мы постарались осветить наиболее сложные позиции дифференциальной диагностики ТИА, знание которых необходимо для выбора информативных методов исследования и назначения эффективной профилактики инсульта у пациентов с эпизодом изолированного головокружения.

Определение

В соответствии с определением Американской кардиологической ассоциации / Американской ассоциации по изучению инсульта (American Heart Association / American Stroke Association, АНА/АА) 2023 г., ТИА представляет собой острый нейрососудистый синдром, относящийся к определенному артериальному бассейну, который быстро регрессирует, не оставляя признаков инфаркта на диффузионно-взвешенном изображении (ДВИ) магнитно-резонансной томографии (МРТ) [9]. В отличие от принятого ранее определения, основанного на временном параметре (24 ч), современное определение отражает приоритет «тканевого» фактора, поэтому при наличии небольшого инфаркта на ДВИ даже в случае регресса симптомов в течение нескольких минут диагноз ТИА изменяется на ишемический инсульт [10, 11].

В последние годы риск развития инсульта у пациентов с ТИА снизился, что обусловлено появлением более эффективных методов профилактики [12]. Так, в международном регистре ТИА (анализ за 2016 г.) риск ИИ после

ТИА или малого инсульта составил 1,5% в течение 2 дней, 2,1% в первые 7 дней, 2,8% в первый месяц, 3,7% в первые 3 мес и 5,1% в первый год [13]. Однако эти обнадеживающие данные нельзя переносить на пациентов с ТИА в ВББ: при наличии стеноза артерий ВББ риск инсульта в течение 3 мес достигает 25% и максимален (33%) при атеросклерозе внутричерепных артерий [14]. С учетом того, что атеросклеротическое поражение мозговых артерий встречается минимум у 12% европейской популяции [15] и почти у половины лиц в возрасте 90 лет и старше [16], любая ТИА в ВББ должна расцениваться как церебральное сосудистое событие высокого риска. Проблема усугубляется тем, что ТИА в ВББ трудны для диагностики. Так, в Oxford Vascular Study показано, что ТИА в 15 раз чаще предшествуют вертебробазилярному, чем каротидному инсульту, особенно в течение двух последних дней (риск выше в 36 раз), и часто представлены изолированным головокружением [17]. С учетом этих данных основной акцент в данной лекции будет сделан на дифференциальной диагностике ТИА. Но прежде следует обсудить клинические проявления классической ТИА.

Спектр клинических проявлений ТИА

Симптомы ТИА обычно длятся от нескольких секунд до нескольких минут и в типичных случаях регрессируют в пределах одного часа [11]. Наиболее характерные проявления ТИА — монокулярная слепота, гемипарез (две из трех частей тела — рука, нога или лицо), афазия, дизартрия и гомонимная гемианопсия, которые развиваются внезапно [18, 19]. Примечательно, что внезапное развитие симптомов, их длительность более 1 мин, а также возраст 60 лет и старше повышают вероятность ТИА у женщин, одностороннее нарушение чувствительности и болевой синдром — у мужчин [19].

Помимо классических симптомов ТИА выделяют нетипичные проявления, которые большей частью относятся к ВББ (см. таблицу). В Oxford Vascular Study продемонстрировано, что в отношении краткосрочного и долгосрочного риска инсульта нетипичные ТИА не отличаются от классических атак [20].

К симптомам, указывающим на другой генез нарушений (не ТИА), относятся такие атипичные изолированные феномены, как амнезия, спутанность сознания, нарушение координации движений в конечностях, частичный сенсорный дефицит (необычные ощущения или дефицит, ограниченный одной конечностью или только лицом), необычные кортикальные зрительные феномены (позитивные симптомы — вспышки, звездочки, цветные точки, завитки, а также искажение, наклон изображений, зрительный шлейф, галлюцинации), потеря сознания и головная боль [11]. К данным анамнеза, позволяющим усомниться в ТИА, можно

Симптомы ТИА в ВББ, вызывающие трудности в диагностике

Symptoms of TIA in the VB that cause difficulties in diagnosis

Симптом	Описание	Дифференциальный диагноз
Изолированное головокружение	Спонтанное головокружение (возможна тошнота и/или рвота) без шума в ушах, снижения слуха и боли; не включает неспецифическое головокружение и чувство «легкости в голове»	Вестибулярная мигрень, болезнь Меньера, доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение, персистирующее постуральное перцептивное головокружение
Изолированная атаксия	Неустойчивость при ходьбе	Вестибулярная мигрень, мигрень со стволовой аурой, эпизодическая атаксия, эпилептическая псевдоатаксия, пароксизмальная дискинезия, функциональное неврологическое расстройство
Изолированная диплопия	Бинокулярная диплопия	Миастения, мигрень со стволовой аурой, офтальмоплегическая мигрень, тиреоидная офтальмопатия
Изолированная дизартрия	Невнятная речь	Миастения, мигрень со стволовой аурой
Двустороннее снижение зрения	Гемианопсия или квадрантанопсия без позитивных зрительных феноменов	Мигрень, синдром задней обратимой энцефалопатии, синдром обратимой церебральной вазоконстрикции

отнести молодой возраст пациента в отсутствие сосудистых факторов риска (исключение — ТИА по механизму парадоксальной эмболии, на фоне диссекции или синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции), эпилепсия, мигрень без ауры (может быть ассоциирована с диссекцией), мигрень с аурой (может быть ассоциирована с открытым овальным окном) [9]. Далее обсудим изолированное головокружение, как наиболее частую ситуацию, требующую дифференциальной диагностики ТИА с другими состояниями.

Изолированное головокружение

У 12% пациентов с инсультом в ВББ в течение 3 мес (у трети — в течение недели) до заболевания наблюдаются транзиторные вестибулярные симптомы, в $\frac{2}{3}$ случаев — без нарушения равновесия [21]. Примечательно, что у половины пациентов головокружение усиливается при изменении положения головы, что создает риск ошибочной диагностики доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения. У половины пациентов головокружение длится лишь несколько секунд, у трети — минуты; у $\frac{3}{4}$ пациентов данные эпизоды повторяются от 1 до 5 раз [21]. С другой стороны, результаты исследования А.К. Вегу и соавт. [22] свидетельствуют о низком риске ишемического инсульта после эпизода изолированного головокружения — менее 1% в течение 3 мес. Таким образом, транзиторное головокружение является весьма гетерогенным состоянием как с позиции этиологии, так и в отношении прогноза.

Что такое повторяющийся вестибулярный синдром?

Синдромальный диагноз транзиторного изолированного головокружения связан с концепцией эпизодического вестибулярного синдрома, который в качестве основных «доброкачественных» причин спонтанного головокружения включает вестибулярную мигрень и болезнь Меньера (характерно рецидивирование на протяжении многих лет), а в качестве опасных — ТИА [23].

Несмотря на проведение детального отоневрологического обследования и нейровизуализации (включая ДВИ и перфузионные методы), этиология более чем половины случаев транзиторного изолированного вестибулярного головокружения (ТИБГ) остается неизвестной [24].

Как часто встречается изолированное сосудистое головокружение? Изолированное головокружение выступает единственным клиническим проявлением у каждого пятого пациента с ТИА в ВББ [25]. Инсульт имеет место у 27% пациентов, обратившихся в приемное отделение по поводу транзиторного вестибулярного синдрома [24]. По данным F. Nikles и соавт. (Швейцария) [26], инсульт диагностируется у 13% пациентов приемного отделения с острым развитием вестибулярных симптомов, при этом у каждого 20-го из этих пациентов ранее отмечался вестибулярный синдром. В исследовании J.H. Choi и соавт. (Южная Корея) [24] среди пациентов с первым в жизни приступом головокружения у 27% диагностирован инсульт. В крупном исследовании, проведенном в Швейцарии (2023), среди пациентов, обратившихся в приемное отделение по поводу преходящего головокружения, инсульт диагностирован у 2%, ТИА — у 10%; почти в половине случаев этиология головокружения осталась неизвестной [27].

С поражением каких отделов головного мозга связано развитие транзиторного сосудистого головокружения? Инфаркт мозжечка служит причиной 10 из 13 случаев ВБИ с ТИБГ [24]. Небольшая продолжительность симптомов характерна для локализации очага инфаркта в латеральных и каудальных отделах мозжечка (бассейн задней нижней мозжечковой артерии), понтомезенцефальных отделах ствола и парието-инсулярной коре [28]. Важно отметить, что изолированные вестибулярные симптомы наблюдаются в 1% случаев полушарного инсульта [29] и обычно связаны с поражением вестибулярной коры правого полушария [30].

Как клинически заподозрить ТИА у пациента с головокружением? Головокружение при ТИА в ВББ обычно спонтанное, длится несколько минут и не имеет каких-либо надежных отличительных черт [25].

Анамнез

Наличие у пациента сердечно-сосудистых факторов риска (пожилой возраст, артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, фибрилляции предсердий, сахарный диабет, инсульт в анамнезе) повышает вероятность сосудистого генеза ТИБГ, однако не должно рассматриваться в качестве ведущего критерия. Существенным аргументом в пользу ТИА выступает отсутствие головокружений в анамнезе [5, 31].

Наличие шейной и головной боли (цервикокраниалгия) повышает вероятность инсульта при ПВС в 15 раз [24]. При остром вестибулярном синдроме умеренная или выраженная туловищная атаксия наблюдается только при инсульте [5, 32], равно как и невозможность сидеть (атаксия в положении сидя) [33].

К сожалению, применение протокола HINTS, являющегося идеальным инструментом дифференциации центрального и периферического острого вестибулярного синдрома, не информативно при ТИБГ, так как пациенты не имеют симптомов на момент обращения к врачу [5, 24].

Инструментальные методы диагностики

Их применение способствует решению двух задач: визуализация очага инфаркта головного мозга и верификация заболеваний, которые могли привести к транзиторному сосудистому головокружению.

В отношении первой задачи нужно отметить, что бесконтрастная компьютерная томография (КТ) головного мозга практически неинформативна в дифференциации причин ТИБГ [5, 9]. Так, у пациентов с головокружением неизвестной этиологии (без типичных признаков периферического головокружения и очагового неврологического дефицита), обратившихся в приемное отделение, КТ головного мозга несет диагностическую пользу лишь в одном случае из 100 [34].

МРТ (ДВИ) позволяет визуализировать острый инфаркт (кортикальный) примерно у половины пациентов с ТИА [35, 36].

Вероятность ДВИ-позитивности выше при кардиоэмболической ТИА [37], наличии гемипареза [38] и ниже у молодых пациентов [39].

Инфаркт при последующей МРТ выявляется у каждого пятого первоначально ДВИ-негативного пациента.

При этом каждый пятый новый очаг располагается в стволе головного мозга [40]. Примечательно, что вероятность визуализации инфаркта является наименьшей в первые 12 ч после ТИА (8,7%), тогда как за пределами первых суток, в течение 2 нед, составляет около 30% [41]. При проведении первичного ДВИ в первые 2 ч от развития симптомов ТИА необходима повторная визуализация для исключения ложноотрицательного результата, который будет наблюдаться у каждого 4–5-го пациента [42].

Также при анализе МРТ следует обращать внимание на наличие гиперинтенсивности сосудов на FLAIR-изображениях: данный феномен ассоциирован с отсроченным появлением очага на ДВИ [43].

При отсутствии очага на ДВИ можно расширить нейровизуализацию. Так, дополнение МРТ введением контрастного препарата может позволить визуализировать гиперинтенсивный симптом острой реперфузии (hyperintense acute reperfusion marker, HARM), который наблюдается у каждого десятого пациента с транзиторными неврологическими симптомами. При этом в три раза чаще наблюдается проникновение гадолиния в переднюю камеру глаза (gadolinium leakage in ocular structures, GLOS) [44].

Другим вариантом обследования ДВИ-негативных пациентов может быть проведение перфузионно-взвешенной МРТ [45]. У 12% пациентов с ТИВГ выявляется односторонняя гипоперфузия мозжечка без формирования инфаркта по данным перфузионно-взвешенной МРТ, и у большинства из них определяется стеноз или гипоплазия соответствующей позвоночной артерии (ПА) [24]. В исследовании D.P. Zhang и соавт. (Китай) [46] показана высокая ценность визуальной оценки МРТ-перфузии для диагностики изолированного сосудистого головокружения.

На основании анализа ошибок в постановке диагноза L. Comolli и соавт. [27] рекомендуют при спонтанном ТИВГ проводить отсроченную нейровизуализацию.

Решение второй задачи (поиск кардиоваскулярной причины головокружения) подразумевает в первую очередь проведение КТ- или МРТ-ангиографии. Наличие стеноза ПА (обычно в сегменте V₄) или основной артерии (ОА) у пациента среднего и пожилого возраста будет свидетельствовать в пользу сосудистого генеза головокружения. Обнаружение стеноза или гипоплазии ПА повышает

вероятность инсульта при транзиторном вестибулярном синдроме в 7 раз [24].

Также КТ-ангиография позволяет визуализировать признаки диссекции, в частности симптом «мишени», что имеет большое значение при обследовании пациентов молодого возраста [47]. Помимо этого, при наличии у пациента сердечно-сосудистых факторов риска необходимо выполнение электрокардиографии, холтеровского мониторинга и эхокардиографии.

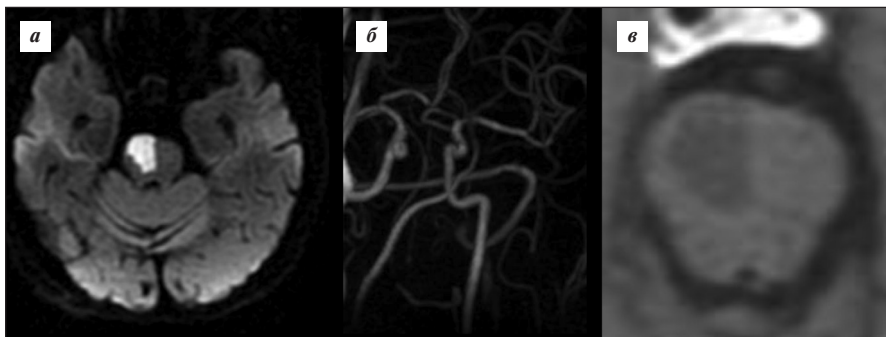


Рис. 1. Клинический пример ТИА в ВББ.

Пациентка 74 лет, длительное время страдает артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. В 3:00 ночи пошла в туалет, почувствовала интенсивное головокружение, упала и в течение часа не могла подняться. Через час головокружение регрессировало. Утром вызвала скорую помощь, доставлена в первичное сосудистое отделение. Проведена КТ головного мозга, признаков инсульта не выявлено. Так как на момент осмотра жалоб не было, очагового неврологического дефицита не зафиксировано, а эпизод головокружения расценен как неспецифический, пациентка отпущена домой. Вечером этого же дня у нее возникли слабость в левых конечностях, асимметрия лица, двоение и нечеткость речи; головокружение не беспокоило. Доставлена в приемное отделение через 12 ч от момента развития симптомов, госпитализирована. При поступлении наблюдались межъядерная офтальмоплегия, ядерный прозопапарез, левосторонний гемипарез и гемигипестезия. Выполнена МРТ головного мозга, визуализирован правосторонний парамедианный инфаркт моста (а, МРТ ДВИ). На уровне инфаркта выявлен стеноз ОА около 50% (б, МРТ INHANCE) с накоплением бляшковой контрастного вещества (в, МРТ, T1). Назначена двойная антитромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислотой и тикагрелором. На фоне лечения неврологический дефицит не прогрессировал. Через 10 дней пациентка могла передвигаться при помощи ходунков. Переведена в отделение медицинской реабилитации

Fig. 1. Clinical example of a TIA in the VB.

A female patient, 74 years old, has a long history of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. At 3:00 a.m., she went to the bathroom, felt severe dizziness, fell and could not get up for an hour. An hour later, the dizziness disappeared. In the morning she called an ambulance and was admitted to the primary vascular department. A CT scan of the brain was performed, which revealed no signs of a stroke. As there were no complaints at the time of the examination, no focal neurological deficit was detected and the dizziness was categorised as non-specific, the patient was discharged. In the evening of the same day, she developed weakness in her left limbs, facial asymmetry, double vision and slurred speech; there was no dizziness recurrence. Twelve hours after the onset of symptoms, she was admitted to the emergency department and hospitalized. On admission, internuclear ophthalmoplegia, nuclear prosoparesis, left-sided hemiparesis and hemihypaesthesia were diagnosed. An MRI of the brain was performed and a right paramedian pontine infarction was detected (a, DWI-MRI). At the level of the infarction, a stenosis of the basilar artery of about 50 % was detected (б, MRI INHANCE) with contrast enhancement in the plaque (в, MRI, T1). Dual antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid and ticagrelor was prescribed. There was no progression of the neurological deficit during treatment. After 10 days, the patient was able to walk with aid and was referred to the medical rehabilitation department

Диагностические критерии

Диагностические критерии вероятного транзиторного сосудистого головокружения предложены Обществом Барани в 2022 г.

Диагностические критерии вероятного транзиторного сосудистого головокружения [5, 25]

- А.** Острое спонтанное головокружение или неустойчивость продолжительностью менее 24 ч
- Б.** По меньшей мере один критерий из нижеперечисленных:
 1. Очаговые центральные неврологические симптомы или выраженная постуральная неустойчивость во время приступа.
 2. Впервые возникшая краниоцервикальная боль умеренной или выраженной интенсивности.
 3. Повышенный риск сосудистых осложнений (например, 4 балла и более по шкале ABCD2 или фибрилляция предсердий).
 4. Значительное (>50%) сужение (гипоплазия/стеноз) артерии в вертебробазилярной системе
- В.** Исключены другие заболевания, способные вызвать соответствующие симптомы

Клинический пример ТИА в ВББ представлен на рис. 1.

Диагностический алгоритм

Возможный алгоритм дифференциальной диагностики при первом в жизни эпизоде изолированного головокружения представлен на рис. 2.

Вторичная профилактика

Вторичная профилактика при ТИА складывается из контроля факторов риска, антитромботической, гиполипидемической и антигипертензивной терапии, а также хирургических методов профилактики. При ТИА на фоне известной фибрилляции предсердий целесообразно незамедлительное назначение прямого орального антикоагулянта [9, 48]. Подходы к вторичной профилактике некардиоэмболических атак высокого риска включают краткосрочную двойную антитромбоцитарную терапию, долгосрочную двойную антитромботическую терапию с применением ацетилсалициловой кислоты и низких доз ривароксана (при мультифокальном атеросклерозе и низком геморрагическом риске), urgentную реваскуляризацию (при каротидных ТИА) и интенсивную, в том числе комбинированную, гиполипидемическую терапию [49]. При выборе комбинации препаратов для двойной терапии целесообразно ориентироваться на результат шкалы ABCD2: при значении 4–5 баллов показано назначение комбинации ацетил-

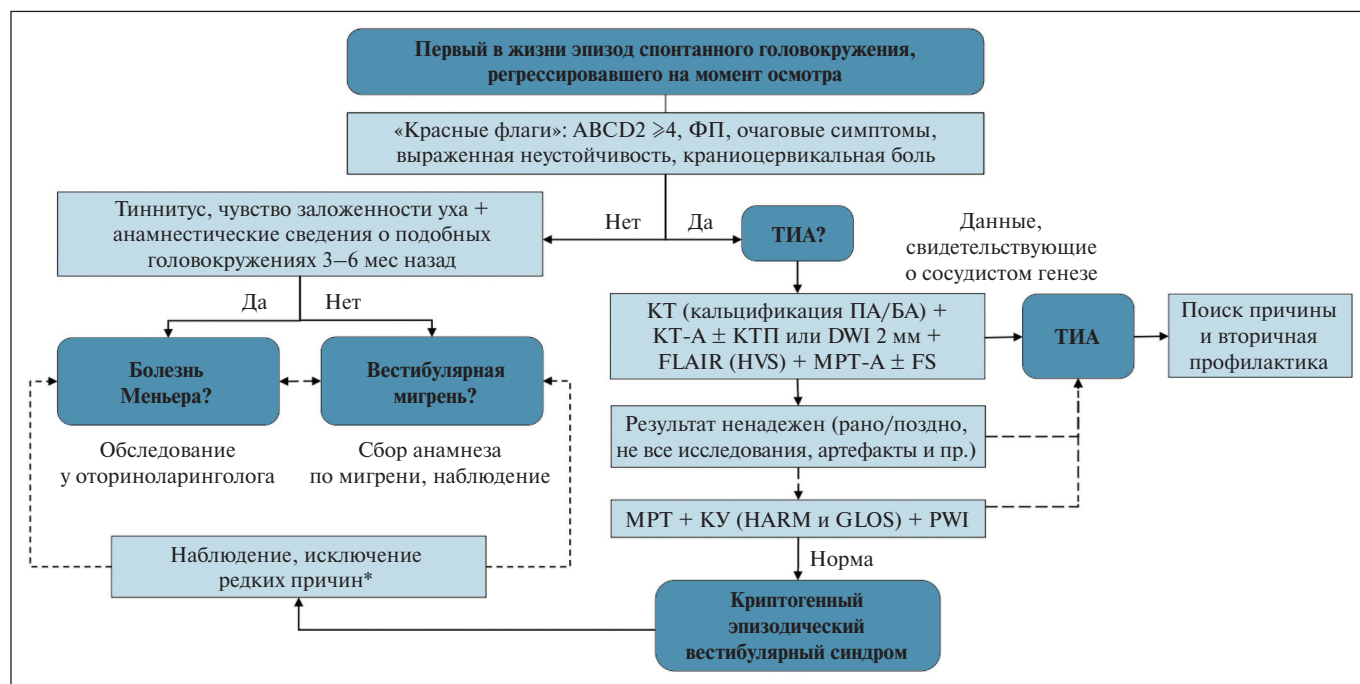


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики при первом в жизни эпизоде спонтанного головокружения, регрессировавшего на момент осмотра.

* — вестибулярная пароксизмия, синдромы третьего окна (дегисценция верхнего, заднего и латерального канала), вестибулярная шваннома, шваннома лабиринта, расширение вестибулярного водопровода. КТ-А — КТ-ангиография; КТП — КТ-перфузия; HVS — hyperintense vessel sign; MPT-A — MPT-ангиография; FS — fat saturated; КУ — контрастное усиление; HARM — hyperintense acute reperfusion marker, GLOS — gadolinium leakage in ocular structures; PWI — perfusion-weighted imaging

Fig. 2. Differential diagnosis algorithm for the first in life episode of spontaneous dizziness that has resolved at the time of examination.

* — vestibular paroxysmia, third-window syndrome (dehiscence of the anterior, posterior and lateral semicircular canal), vestibular schwannoma, labyrinthine schwannoma, dilatation of the vestibular aqueduct

салициловой кислоты и клопидогрела, при значении 6 баллов и выше — ацетилсалициловой кислоты и тикагрелора [9, 49]. По нашему мнению, в силу чрезвычайно высокого риска развития инсульта у пациентов с атеротромботической ТИА в ВББ (особенно на фоне атеросклероза внутричерепных артерий), в этой ситуации предпочтительно применение тикагрелора [50].

Заключение

Изолированное головокружение может служить проявлением ТИА в ВББ. Вероятность ТИА как причины головокружения повышают высокий сердечно-сосудистый риск пациента (оценивается по шкале ABCD2), на-

личие фибрилляции предсердий, выраженная неустойчивость во время приступа, а также головная и/или шейная боль. При подозрении на ТИА в ВББ целесообразно выполнить минимальное инструментальное обследование, включающее КТ головного мозга (акцент на кальцификатах в проекции ПА и ОА) и КТ-ангиографию или ДВИ МРТ и МРТ-ангиографию. В сомнительных ситуациях дополнительную информацию можно получить при использовании перфузионной КТ или МРТ, а также постконтрастной МРТ. При интерпретации результатов данных методов исследования следует учитывать их ограничения, связанные со сроком применения и разрешающей способностью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Антоненко ЛМ, Парфенов ВА. Вестибулярное головокружение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):125-30. doi: 10.17116/jnevro2020120061125 [Antonenko LM, Parfenov VA. Vestibular vertigo. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):125-30. doi: 10.17116/jnevro2020120061125 (In Russ.)].
2. Парфенов ВА, Замерград МВ, Мельников ОА. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. 3-е издание. Москва: МИА; 2019. 208 с. [Parfenov VA, Zamergrad MV, Melnikov OA. *Golovokruzheniye: diagnostika i lecheniye, rasprostranennyye diagnosticheskiye oshibki* [Dizziness: diagnosis and treatment, common diagnostic errors]. 3rd ed. Moscow: MIA; 2019. 208 p. (In Russ.)].
3. Замерград МВ, Грачев СП, Гергова АА. Острое вестибулярное головокружение в пожилом возрасте: инсульт или периферическая вестибулопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(6-2):46-9. doi: 10.17116/jnevro201811806246 [Zamergrad MV, Grachev SP, Gergova AA. Acute vestibular disorder in the elderly: stroke or peripheral vestibulopathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(6-2):46-9. doi: 10.17116/jnevro201811806246 (In Russ.)].
4. Парфенов ВА, Кулеш АА, Демин ДА и др. Вестибулярное головокружение при инсульте и вестибулярном нейроните. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(12-2):41-9. doi: 10.17116/jnevro202112112241 [Parfenov VA, Kulesh AA, Demin DA, et al. Vestibular vertigo in stroke and vestibular neuritis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(12-2):41-9. doi: 10.17116/jnevro202112112241 (In Russ.)].
5. Жизневский ДВ, Замерград МВ, Грачев СП. Современные представления о сосудистом головокружении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-4-11 [Zhiznevskiy DV, Zamergrad MV, Grachev SP. Modern concepts of vascular vertigo. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-4-11 (In Russ.)].
6. Парфенов ВА. Болезнь Меньера и хронические цереброваскулярные заболевания. *Медицинский Совет*. 2021;(19):35-40. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-35-40 [Parfenov VA. Meniere's disease and chronic cerebrovascular diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):35-40. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-35-40 (In Russ.)].
7. Кулеш АА, Парфенов ВА. Вестибулярная мигрень: эпидемиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-4-11 [Kulesh AA, Parfenov VA. Vestibular migraine: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-4-11 (In Russ.)].
8. Шаповалова МВ, Замерград МВ. Персистирующее постуральное перцептивное головокружение в пожилом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(9-2):5-9. doi: 10.17116/jnevro20191190925 [Shapovalova MV, Zamergrad MV. Persistent postural perceptual dizziness of the elderly. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(9-2):5-9. doi: 10.17116/jnevro20191190925 (In Russ.)].
9. Amin HP, Madsen TE, Bravata DM, et al; American Heart Association Emergency Neurovascular Care Committee of the Stroke Council and Council on Peripheral Vascular Disease. Diagnosis, Workup, Risk Reduction of Transient Ischemic Attack in the Emergency Department Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke*. 2023 Mar;54(3):e109-e121. doi: 10.1161/STR.0000000000000418. Epub 2023 Jan 19.
10. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2276-93. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.192218. Epub 2009 May 7.
11. Amarenco P. Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1933-41. doi: 10.1056/NEJMcip1908837
12. Giarola BF, Leyden J, Castle S, et al. Transient Ischaemic Attack Rarely Precedes Stroke in a Cohort with Low Proportions of Large Artery Atherosclerosis: A Population-Based Study. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2018;8(2):101-5. doi: 10.1159/000491936. Epub 2018 Aug 23.
13. Amarenco P, Lavallee PC, Labreuche J, et al; TIAregistry.org Investigators. One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *N Engl J Med*. 2016 Apr 21;374(16):1533-42. doi: 10.1056/NEJMoa1412981
14. Gulli G, Marquardt L, Rothwell PM, Markus HS. Stroke risk after posterior circulation stroke/transient ischemic attack and its relationship to site of vertebrobasilar stenosis: pooled data analysis from prospective studies. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):598-604. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.669929. Epub 2013 Feb 5.

15. Hurford R, Rothwell PM. Prevalence, prognosis, and treatment of atherosclerotic intracranial stenosis in Caucasians. *Int J Stroke*. 2021 Apr;16(3):248-64. doi: 10.1177/1747493020974461. Epub 2020 Dec 3.
16. Hurford R, Wolters FJ, Li L, et al; Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Prevalence, predictors, and prognosis of symptomatic intracranial stenosis in patients with transient ischaemic attack or minor stroke: a population-based cohort study. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):413-21. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30079-X
17. Paul NL, Simoni M, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Transient isolated brainstem symptoms preceding posterior circulation stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2013 Jan;12(1):65-71. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70299-5. Epub 2012 Dec 1.
18. Fitzpatrick T, Gocan S, Wang CQ, et al. Cohort Study of Features Used by Experts to Diagnose Transient Ischemic Attack. *Neurohospitalist*. 2020 Oct;10(4):245-9. doi: 10.1177/1941874420908485. Epub 2020 Mar 17.
19. Gocan S, Fitzpatrick T, Wang CQ, et al. Diagnosis of Transient Ischemic Attack: Sex-Specific Differences From a Retrospective Cohort Study. *Stroke*. 2020 Nov;51(11):3371-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031510. Epub 2020 Sep 30.
20. Tuna MA, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Diagnosis of non-consensus transient ischaemic attacks with focal, negative, and non-progressive symptoms: population-based validation by investigation and prognosis. *Lancet*. 2021 Mar 6;397(10277):902-12. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31961-9
21. Kim HA, Oh EH, Choi SY, et al. Transient Vestibular Symptoms Preceding Posterior Circulation Stroke: A Prospective Multicenter Study. *Stroke*. 2021 Jun;52(6):e224-e228. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032488. Epub 2021 Apr 27.
22. Bery AK, Sharma M, Nemnom MJ, et al. Risk of stroke is low after transient ischemic attack presentation with isolated dizziness. *CJEM*. 2022 Dec;24(8):844-52. doi: 10.1007/s43678-022-00391-0. Epub 2022 Oct 19.
23. Newman-Toker DE, Edlow JA. TiTrATE: A Novel, Evidence-Based Approach to Diagnosing Acute Dizziness and Vertigo. *Neurol Clin*. 2015 Aug;33(3):577-99, viii. doi: 10.1016/j.ncl.2015.04.011
24. Choi JH, Park MG, Choi SY, et al. Acute Transient Vestibular Syndrome: Prevalence of Stroke and Efficacy of Bedside Evaluation. *Stroke*. 2017 Mar;48(3):556-62. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015507. Epub 2017 Jan 18.
25. Kim JS, Newman-Toker DE, Kerber KA, et al. Vascular vertigo and dizziness: Diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2022;32(3):205-22. doi: 10.3233/VES-210169
26. Nikles F, Kerkeni H, Zamaro E, et al. Do monosymptomatic stroke patients with dizziness present a vestibular syndrome without nystagmus? An underestimated entity. *Eur J Neurol*. 2024 Jan;31(1):e16066. doi: 10.1111/ene.16066. Epub 2023 Sep 22.
27. Comolli L, Korda A, Zamaro E, et al. Vestibular syndromes, diagnosis and diagnostic errors in patients with dizziness presenting to the emergency department: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2023 Mar 24;13(3):e064057. doi: 10.1136/bmjopen-2022-064057
28. Zwergal A, Möhwald K, Salazar Lopez E, et al. A Prospective Analysis of Lesion-Symptom Relationships in Acute Vestibular and Ocular Motor Stroke. *Front Neurol*. 2020 Aug 6;11:822. doi: 10.3389/fneur.2020.00822
29. Park JY, Choi JH, Kwon JH, et al. Incidence, characteristics, and neuroanatomical substrates of vestibular symptoms in supratentorial stroke. *J Neurol*. 2023 Apr;270(4):2174-83. doi: 10.1007/s00415-023-11566-9. Epub 2023 Jan 12.
30. Eguchi S, Hirose G, Miaki M. Vestibular symptoms in acute hemispheric strokes. *J Neurol*. 2019 Aug;266(8):1852-8. doi: 10.1007/s00415-019-09342-9. Epub 2019 Apr 30.
31. Kuroda R, Nakada T, Ojima T, et al. The TriAge+ Score for Vertigo or Dizziness: A Diagnostic Model for Stroke in the Emergency Department. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 May;26(5):1144-53. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.01.009. Epub 2017 Mar 1.
32. Carmona S, Martinez C, Zalazar G, et al. The Diagnostic Accuracy of Truncal Ataxia and HINTS as Cardinal Signs for Acute Vestibular Syndrome. *Front Neurol*. 2016 Aug 8;7:125. doi: 10.3389/fneur.2016.00125
33. Kattah JC, Martinez C, Zalazar G, et al. Role of incubitus truncal ataxia, and equivalent standing grade 3 ataxia in the diagnosis of central acute vestibular syndrome. *J Neurol Sci*. 2022 Oct 15;441:120374. doi: 10.1016/j.jns.2022.120374. Epub 2022 Aug 9.
34. Buyurgan CS, Eray O, Yigit O, et al. Diagnostic Contribution of Magnetic Resonance Imaging and Computerized Tomography in Patients with Unidentified Vertigo and Normal Neurologic Examination in Emergency Medicine. *Niger J Clin Pract*. 2023 Jun;26(6):694-700. doi: 10.4103/njcp.njcp_803_22
35. Kvistad CE, Logallo N, Thomassen L, et al. Diffusion-weighted lesions in stroke patients with transient symptoms – where are they located? *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(3):219-25. doi: 10.1159/000366264. Epub 2014 Oct 29.
36. Aiba Y, Sakakibara R, Tateno F, et al. Transient Ischemic Attack: Which Determines Diffusion-Weighted Image Positivity? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Dec;28(12):104397. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104397. Epub 2019 Sep 30.
37. Gon Y, Sakaguchi M, Okazaki S, et al. Prevalence of positive diffusion-weighted imaging findings and ischemic stroke recurrence in transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 May;24(5):1000-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.023. Epub 2015 Mar 23.
38. Lodha N, Patel P, Harrell J, et al. Motor impairments in transient ischemic attack increase the odds of a positive diffusion-weighted imaging: A meta-analysis. *Restor Neurol Neurosci*. 2019;37(5):509-21. doi: 10.3233/RNN-190940
39. Tanislav C, Grittner U, Fazekas F, et al. Frequency and predictors of acute ischaemic lesions on brain magnetic resonance imaging in young patients with a clinical diagnosis of transient ischaemic attack. *Eur J Neurol*. 2016 Jul;23(7):1174-82. doi: 10.1111/ene.13012. Epub 2016 Apr 23.
40. Kim K, Kim BJ, Huh J, et al. Delayed Lesions on Diffusion-Weighted Imaging in Initially Lesion-Negative Stroke Patients. *J Stroke*. 2021 Jan;23(1):69-81. doi: 10.5853/jos.2020.02110. Epub 2021 Jan 31.
41. Uno H, Nagatsuka K, Kokubo Y, et al. Detectability of ischemic lesions on diffusion-weighted imaging is biphasic after transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 May;24(5):1059-64. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.037. Epub 2015 Mar 25.
42. Shono K, Satomi J, Tada Y, et al. Optimal Timing of Diffusion-Weighted Imaging to Avoid False-Negative Findings in Patients With Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2017 Jul;48(7):1990-2. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.014576. Epub 2017 May 23. Erratum in: *Stroke*. 2017 Sep;48(9):e274.
43. Nam KW, Kim CK, Kim TJ, et al. FLAIR vascular hyperintensities predict early ischemic recurrence in TIA. *Neurology*. 2018 Feb 27;90(9):e738-e744. doi: 10.1212/WNL.0000000000005034. Epub 2018 Jan 31.
44. Förster A, Ramos A, Wenz H, et al. GLOS and HARM in patients with transient neurovascular symptoms with and without ischemic infarction. *J Neuroradiol*. 2022 May;49(3):244-9. doi: 10.1016/j.neurad.2021.03.007. Epub 2021 Apr 6.
45. Lee SH, Nah HW, Kim BJ, et al. Role of Perfusion-Weighted Imaging in a Diffusion-Weighted-Imaging-Negative Transient Ischemic Attack. *J Clin Neurol*. 2017 Apr;13(2):129-37. doi: 10.3988/jcn.2017.13.2.129. Epub 2017 Jan 12.
46. Zhang DP, Li HR, Ma QK, et al. Prevalence of Stroke and Hypoperfusion in Patients With Isolated Vertigo and Vascular Risk Factors. *Front Neurol*. 2018 Nov 15;9:974. doi: 10.3389/fneur.2018.00974. Erratum in: *Front Neurol*. 2018 Dec 13;9:1110.
47. Кулеш АА, Демин ДА, Виноградов ОИ. Цервикальная диссекция в экстренной неврологии: алгоритмы диагностики и лечения. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(4):86-96. doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-4-86-96

[Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Cervical dissection in emergency neurology: diagnostic and treatment algorithms. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2022;27(4):86-96. doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-4-86-96 (In Russ.)].

48. Кулеш АА. Сложные вопросы ведения пациента с фибрилляцией предсердий с точки зрения невролога. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-4-13
[Kulesh AA. Difficult issues in the management of patients with atrial fibrillation: a neurologist's

point of view. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-4-13 (In Russ.)].

49. Кулеш АА, Янишевский СН, Демин ДА и др. Пациент с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой высокого риска. Часть 2. Вторичная профилактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):4-10. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-4-10

[Kulesh AA, Yanishevsky SN, Demin DA, et al. Patient with non-cardioembolic ischemic stroke or high-risk transient ischemic attack. Part 2. Secondary prophylaxis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):4-10. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-4-10 (In Russ.)].

50. Liu H, Jing J, Wang A, et al. Stroke Recurrence and Antiplatelets in Posterior Versus Anterior Circulation Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2023 Apr;54(4):964-72. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.041738. Epub 2023 Feb 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.10.2023/26.12.2023/27.12.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

Терапия когнитивных нарушений у пациентов с инфарктом мозга в системе внутренних сонных артерий: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования

Хасанова Д.Р.¹, Якупова А.А.¹, Камчатнов П.Р.²,

Чефранова Ж.Ю.^{3,4}, Богданов Э.И.¹, Пилипенко П.И.⁵, Хасанова Н.М.⁶

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород; ⁴ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород;

⁵ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск;

⁶ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск

¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

³Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; ⁴Россия, 308007, Белгород, ул. Некрасова, 8/9;

⁵Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52; ⁶Россия, 163069, Архангельск, Троицкий просп., 51

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности препарата Проспекта в лечении когнитивных нарушений (КН) у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) в каротидной системе.

Материал и методы. В двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование включены 246 пациентов в возрасте 40–75 лет с ИИ в каротидной системе в течение 72 ч от начала инсульта, умеренными КН (<26 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций — Montreal Cognitive Assessment, MoCA), ясным сознанием (15 баллов по Шкале комы Глазго), умеренной тяжестью инсульта (8–12 баллов по Шкале оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США — National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS), умеренным нарушением жизнедеятельности (2–3 балла по модифицированной шкале Рэнкина — Modified Rankin Scale, mRs). Во время визита 1 проведен сбор жалоб, анамнеза, регистрация значений жизненно важных функций (ЖВФ), лабораторных показателей, оценка КН по MoCA, заполнение Шкалы комы Глазго, NIHSS, mRs. Пациенты были рандомизированы в две группы: в 1-й группе получали препарат Проспекта в течение 90 дней, во 2-й — плацебо (ПЛ) по аналогичной схеме. Группы были сопоставимы по демографическим и исходным клиническим характеристикам. Через 90 дней повторно проведен сбор жалоб, анамнеза, регистрация значений ЖВФ, лабораторных показателей, оценка КН по MoCA, заполнение опросников NIHSS, mRs. Intention-to-treat (ITT) анализ эффективности проводили на основании результатов лечения и наблюдения выборки Full analysis set (FAS), включавшей 241 пациента (122 пациента в группе Проспекта и 119 пациентов в группе ПЛ; 4 пациента были исключены из ITT-анализа из-за ошибочного включения в исследование). Результаты Per protocol (PP) анализа приведены в квадратных скобках.

Результаты. Применение препарата Проспекта в течение 90 дней уменьшало выраженность КН у пациентов с ИИ в каротидной системе по сравнению с плацебо-терапией. Значения по шкале MoCA в группе препарата Проспекта увеличились с $20,7 \pm 3,5$ [$20,9 \pm 3,0$] до $24,6 \pm 2,9$ [$25,2 \pm 2,5$] балла, в группе ПЛ — с $21,7 \pm 2,4$ [$21,6 \pm 2,4$] до $24,5 \pm 3,0$ [$24,8 \pm 2,8$] балла ($p=0,0006$ [$p=0,0014$]). Выявлено 42 нежелательных явления (НЯ) у 32 (26,0%) пациентов группы Проспекта, 37 НЯ у 28 (23,0%) пациентов группы ПЛ ($p=0,656$). Все НЯ в группе препарата Проспекта не имели достоверной связи с приемом препарата. Летальных исходов, повторных ИИ не зарегистрировано.

Заключение. Препарат Проспекта является эффективным и безопасным средством в лечении КН у пациентов с ИИ в каротидной системе.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; инфаркт мозга; Проспекта; рандомизированное контролируемое исследование; плацебо.

Контакты: Нина Минувалиевна Хасанова; khasanovanina@rambler.ru

Для ссылки: Хасанова ДР, Якупова АА, Камчатнов ПР, Чефранова ЖЮ, Богданов ЭИ, Пилипенко ПИ, Хасанова НМ. Терапия когнитивных нарушений у пациентов с инфарктом мозга в системе внутренних сонных артерий: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):24–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-24-32

Treatment of cognitive impairment in patients with cerebral infarction in the internal carotid arteries circulation system: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

Khasanova D.R.¹, Yakupova A.A.¹, Kamchatnov P.R.², Chefranova Zh.Yu.^{3,4}, Bogdanov E.I.¹, Pilipenko P.I.⁵, Khasanova N.M.⁶

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Belgorod State National Research University, Belgorod; ⁴Belgorod Regional

Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod; ⁵Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk;

⁶Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk

¹49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ²1, Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia; ³85, Pobedy St.,

Belgorod 308015, Russia; ⁴8/9, Nekrasova St., Belgorod 308007, Russia;

⁵52, Krasniy Prosp., Novosibirsk 630091, Russia; ⁶51, Troitsky Prosp., Arkhangelsk 163069, Russia

Objective: to evaluate the efficacy and safety of the Prospecta drug in the treatment of cognitive impairment (CI) in patients with ischemic stroke (IS) in the carotid vascular territory.

Material and methods. The double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial enrolled 246 patients aged 40 to 75 years with IS in the carotid vascular territory within 72 hours of stroke onset, moderate CI (<26 points on the Montreal Cognitive Assessment, MoCA), full consciousness (15 points on the Glasgow Coma Scale), moderate severity of stroke (8–12 points on the National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS), moderate impairment of activity (2–3 points on the — Modified Rankin Scale, mRs). At visit 1, complaints and medical history were collected, vital signs (VS) and laboratory parameters were recorded, CI was assessed according to MoCA and the Glasgow Coma Scale, NIHSS and mRs were filled out. Patients were randomized into two groups: in the first group they received Prospecta for 90 days, in the second group placebo (PL) following a similar regimen. The groups were comparable in terms of demographic and baseline clinical characteristics. After 90 days, complaints, medical history, VS, laboratory parameters and assessment of CI according to MoCA were recorded, and NIHSS and mRs questionnaires were filled out again. The intention-to-treat (ITT) efficacy analysis was performed based on the results of the treatment and follow-up of the Full analysis set (FAS), which comprised 241 patients (122 patients in the Prospecta group and 119 patients in the PL group; 4 patients were excluded from the ITT analysis because they were erroneously included in the study). The results of the per-protocol (PP) analysis are shown in square brackets.

Results. The 90-day use of Prospecta reduced the severity of CI in patients with carotid IS compared with placebo therapy. MoCA scale scores increased from 20.7±3.5 [20.9±3.0] to 24.6±2.9 [25.2±2.5] points in the Prospecta group and from 21.7±2.4 [21.6±2.4] to 24.5±3.0 [24.8±2.8] points in the PL group ($p=0.0006$ [$p=0.0014$]). 42 adverse events (AEs) were recorded in 32 (26.0%) patients in the Prospecta group and 37 AEs in 28 (23.0%) patients in the PL group ($p=0.656$). All AEs in the Prospecta group were not significantly related to the use of the drug. No deaths or recurrent IS were recorded.

Conclusion. Prospecta is an effective and safe treatment for CI in patients with carotid IS.

Keywords: cognitive impairment; cerebral infarction; Prospecta; randomized controlled trial; placebo.

Contact: Nina Minuvalievna Khasanova; khasanovanina@rambler.ru

For reference: Khasanova DR, Yakupova AA, Kamchatnov PR, Chefranova ZhYu, Bogdanov EI, Pilipenko PI, Khasanova NM. Treatment of cognitive impairment in patients with cerebral infarction in the internal carotid arteries circulation system: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):24–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-24-32

Инсульт занимает второе место среди причин смерти и является третьей причиной инвалидности в мире [1, 2]. Европейская организация по борьбе с инсультом (European Stroke Organization, ESO) запланировала снизить заболеваемость инсультом на 10% к 2030 г. [3]. Министерство здравоохранения Российской Федерации реализует Федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» по снижению показателя смертности от инсульта до 71,1 на 100 тыс. населения к 2024 г. [4]. Риск повторного ишемического инсульта (ИИ) в течение первого месяца составляет 1,2%, в течение 3 мес — 3,5%, 12 мес — 7,4%, 5 лет — практически 20% [5]; показатели летальности достигают 175 случаев на 100 тыс. населения ежегодно [6].

ИИ негативно сказывается на когнитивном статусе пациентов, приводя к развитию постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН) [7–9]. Частота возникновения ПИКН может достигать 50% через 3 мес после инсульта [10]. У 85% пациентов в первые сутки после ИИ нарушаются функциональные возможности, что диктует необходи-

мость обеспечения посторонней помощи. Около трети пациентов в восстановительном периоде инсульта нуждаются в специальном уходе, и лишь менее 10% могут вернуться к прежней жизни [11, 12]. Это увеличивает экономические затраты и снижает качество жизни пациентов, перенесших инсульт, а также лиц, осуществляющих уход за ними [13, 14].

Согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака» (2021), лечение включает базисную терапию, направленную на стабилизацию состояния пациентов с ИИ, реперфузионные технологии, антитромбоцитарную, антикоагулянтную терапию и нейропротективные препараты, улучшающие восстановление нарушенных неврологических функций [15].

Несмотря на современные средства терапии ИИ и разработанные программы предупреждения повторных сосудистых осложнений, остается актуальным поиск препарата с плейотропными эффектами [16, 17]. Перспективным лекарственным средством для лечения когнитивных наруше-

ний (КН) различного происхождения и улучшения восстановления нарушенных функций является отечественный препарат нового поколения — Проспекта (ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», Россия) [18]. Препарат, модифицируя функциональную активность мозгоспецифического белка S100B, оказывает нейропротективный и нейрорепаративный эффекты. Повышение устойчивости нейронов к гипоксии и токсическим воздействиям при применении препарата Проспекта реализуется вследствие мембраностабилизирующего и антиоксидантного эффектов. В постинсультный период препарат мобилизует внутриклеточные компенсаторные резервы поврежденных и здоровых нейронов, а также глиальных клеток [18].

В серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) были доказаны ноотропный и антиастенический эффекты препарата Проспекта [19–21]. Результаты двойных слепых РКИ продемонстрировали значимое по сравнению с плацебо (ПЛ) улучшение когнитивных функций (КФ), восстановление активности в повседневной жизни и повышение качества жизни у пациентов в восстановительном периоде ИИ [19], уменьшение выраженности поведенческих и психических проявлений сосудистой деменции, что сопровождалось уменьшением уровня стресса у ухаживающих за пациентами лиц [20]. Уменьшение выраженности астении более чем на треть от исходного уровня на фоне приема препарата Проспекта сопровождалось увеличением работоспособности и переносимости физических нагрузок [21]. Сочетание эффективности, благоприятного профиля безопасности и отсутствия случаев негативного лекарственного взаимодействия с препаратами различных классов [19–21] расширяет границы применения препарата Проспекта в неврологии.

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности препарата Проспекта в лечении КН у пациентов с ИИ в каротидной системе.

Материал и методы. РКИ с двойным слепым плацебо-контролем было проведено в период с декабря 2019 г. по июль 2022 г. на базе 21 клинического центра на территории Российской Федерации. Протокол исследования доступен на сайте ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT04295681.

Основные критерии включения и невключения пациентов из РКИ представлены в табл. 1.

Во время РКИ пациентам не разрешалось принимать любые препараты, способные оказать влияние на неврологический статус (включая ноотропные препараты), а также пре-

параты, среди побочных действий которых обозначено влияние на КФ, кроме унифицированной базовой терапии, утвержденной приказом Минздрава России от 29.12.2012 №1740н «Об утверждении стандарта специализированной помощи при инфаркте мозга».

В рамках базовой терапии и вторичной профилактики повторного ИИ пациенты получали антигипертензивные, гиполипидемические препараты, антитромботическую терапию.

На скрининге исследователи оценивали уровень сознания пациентов по ШКГ, выраженность КН — по МоСА [22], степень неврологического дефицита и независимости после инсульта — по NIHSS [23] и по mRs [24]. Всем пациентам в стационаре проводилась КТ/МРТ головного мозга с оценкой нейровизуализационных признаков инфаркта. Исследователи регистрировали базовую терапию, терапию сопутствующих заболеваний.

После завершения отбора и включения пациентов в клиническое исследование проводилась рандомизация в две группы (Проспекта или ПЛ) в соотношении 1:1 при

Таблица 1. Основные критерии включения/невключения пациентов
Table 1. Main criteria for inclusion/exclusion of patients

Критерии включения	Критерии невключения
1. Возраст пациентов от 40 лет до 75 лет включительно	1. Наличие (в том числе в анамнезе) субарахноидального/паренхиматозного/вентрикулярного кровоизлияния, инфаркта головного мозга, опухоли головного мозга
2. ИИ в каротидной системе (I 63) в течение 72 ч от начала инсульта	2. Наличие на КТ/МРТ головного мозга, выполненной в первые часы от начала инсульта, данных, свидетельствующих о кровоизлиянии, опухоли головного мозга
3. Умеренные КН (<26 баллов по шкале МоСА)	3. Планируемая или проведенная для лечения текущего ИИ тромболитическая терапия
4. Ясное сознание (15 баллов по ШКГ)	4. Заболевания ЦНС, в том числе воспалительные болезни ЦНС; системные атрофии, поражающие преимущественно ЦНС; экстрапиримидные и другие двигательные нарушения; другие дегенеративные болезни нервной системы; демиелинизирующие болезни ЦНС; эпизодические пароксизмальные расстройства; полиневропатии и другие поражения периферической нервной системы, с выраженными двигательными и/или сенсорными нарушениями, вызывающими расстройства движения; гидроцефалия
5. Тяжесть инсульта 8–12 баллов по NIHSS	5. Травмы головы, сопровождавшиеся нарушением сознания, ушибом мозга, или открытые черепно-мозговые травмы
6. Нарушение жизнедеятельности 2–3 балла по шкале mRs	6. Поражения опорно-двигательного аппарата, вызывающие расстройства движения
7. Наличие КТ/МРТ головного мозга, сделанной в течение 72 ч от начала инсульта	7. Наличие деменции
8. Использование надежного метода контрацепции в течение исследования	8. Злокачественные новообразования любой локализации
9. Наличие подписанного информационного листа пациента и формы информированного согласия на участие в клиническом исследовании	9. Диагностированные ранее сердечно-сосудистые заболевания с функциональным классом IV (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, 1964), гипотиреоз, сахарный диабет при отсутствии адекватной терапии
	10. Нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда в течение последних 6 мес
	11. Наличие аллергии/повышенной чувствительности к любому компоненту лекарственных препаратов, используемых в лечении

Примечание. КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ЦНС — центральная нервная система; МоСА (Montreal Cognitive Assessment) — Монреальская шкала оценки когнитивных функций; ШКГ — Шкала комы Глазго; NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) — Шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США; mRs (Modified Rankin Scale) — Модифицированная шкала Рэнкина.

помощи интерактивной голосовой системы с веб-доступом. Уникальный код, который автоматически присваивался каждому пациенту, был постоянным на протяжении всего исследования. Распределение кодов происходило случайным образом. Дополнительно система автоматически указывала номер упаковки исследуемого препарата, который должен быть выдан пациенту. Пациенты двух групп – Проспекта и ПЛ – принимали исследуемый препарат 90 дней по одинаковой схеме.

Таблетки исследуемой терапии не имели различий по визуальным и органолептическим характеристикам. Препарат Проспекта, который поставлялся в каждый исследовательский центр, был в обезличенной упаковке. Пациенты, врачи-исследователи и их команда, а также представители спонсора не владели информацией о назначенной исследуемой терапии.

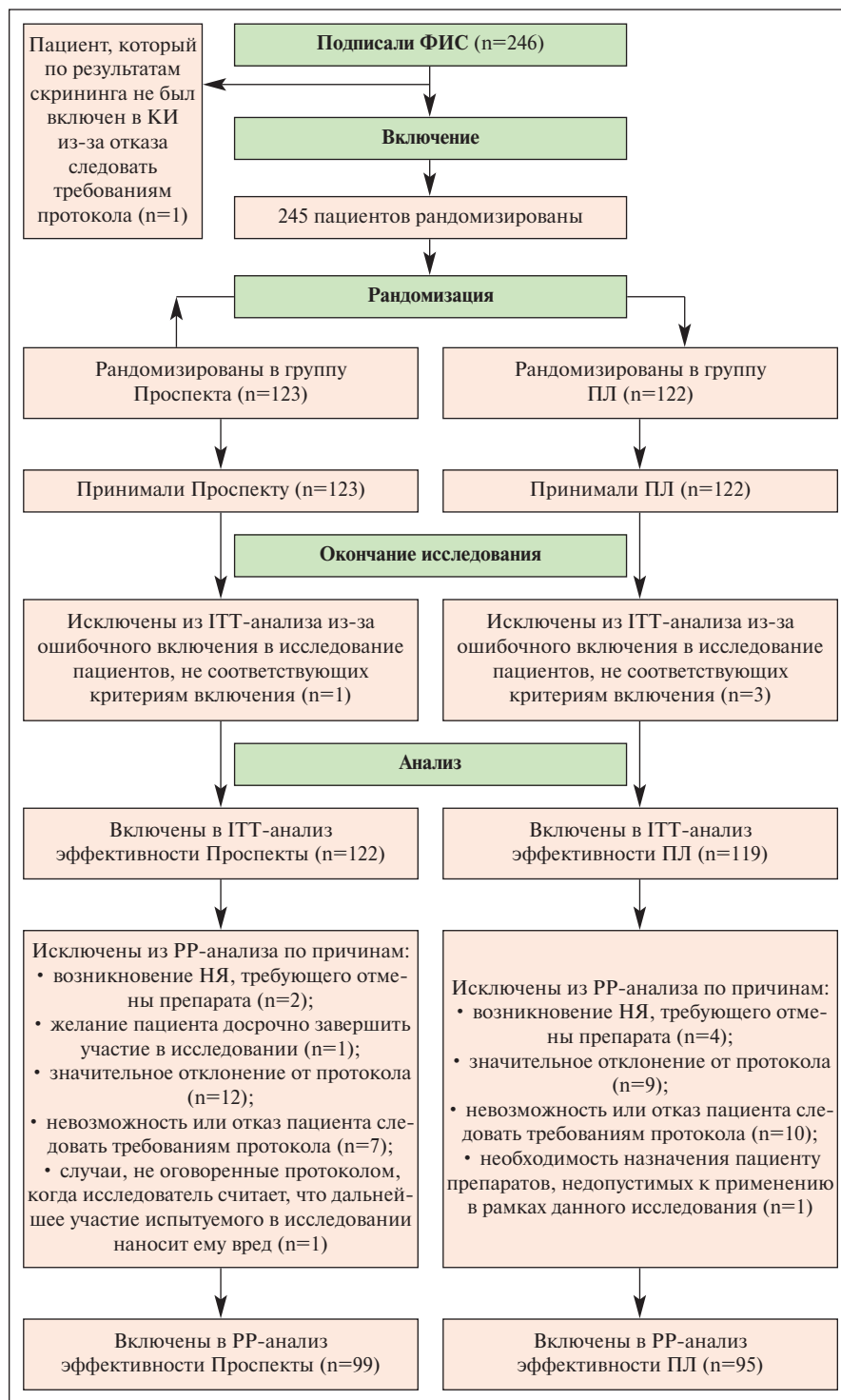
Период лечения и наблюдения составил 90 дней, в течение которых пациенты вначале проходили стационарный этап лечения (12 дней), затем переходили на амбулаторный этап (78 дней).

На 90-й день лечения исследователи оценивали выраженность КН (MoCA), неврологического дефицита (NIHSS) и степень независимости после инсульта (mRs), терапевтические и побочные эффекты исследуемой терапии (Шкала общего клинического впечатления – Clinical Global Impression Efficacy Index, CGI-EI) [25].

Оценка параметров безопасности проводилась на протяжении всего исследования. Регистрировали наличие и характер нежелательных явлений (НЯ), их степень тяжести, связь с приемом исследуемого препарата, исход НЯ. Дополнительно регистрировали все случаи тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, госпитальной пневмонии, уринфекции, эпилептических приступов, повторных инсультов, летальных исходов. В ходе исследования контролировали показатели жизненно важных функций (ЖВФ). Исходно и через 90 дней оценивали значения лабораторных анализов.

В качестве первичного критерия оценки эффективности был выбран средний балл по MoCA через 90 дней терапии. Среди дополнительных критериев эффективности: изменение среднего балла по NIHSS через 12 и 90 дней лечения; доля пациентов

с отсутствием существенных нарушений жизнедеятельности (0–1 балл по mRs) через 90 дней лечения и средний балл шкалы CGI-EI через 90 дней лечения. Оценка безопасности исследуемой терапии проводилась на основании анализа показателей ЖВФ, зарегистрированных НЯ у пациентов Safety population (n=245), динамики лаборатор-



Движение пациентов в ходе исследования.

ФИС – форма информированного согласия; КИ – клиническое исследование
Movement of patients during the study

ных показателей (общего анализа крови, биохимического анализа сыворотки крови, общего анализа мочи). Среди параметров безопасности в двух группах оценивали доли пациентов с развитием осложнений ИИ, повторным ИИ и летальным исходом.

Движение пациентов в ходе исследования представлено на рисунке. Intention-to-treat (ИТТ) анализ эффективности проводили на основании результатов лечения и наблюдения выборки Full analysis set (FAS), включавшей 241 пациента (122 пациента в группе Проспекта и 119 пациентов в группе ПЛ). Результаты Per protocol (PP) анализа приведены в квадратных скобках.

Статистический анализ. Для расчета размера выборки использовались предположения о мощности статистических критериев, равной 80%, и вероятности ошибки первого рода менее 5%. Расчет размера выборки для анализа эффективности проводился на основании результатов РКИ ноотропных препаратов в терапии ПИКН, исходя из предположения о том, что через 90 дней лечения разница между изменениями среднего суммарного балла шкалы MoCA между двумя группами составит не менее 1,3 балла при стандартном отклонении не менее 3,0 балла. Таким образом, необходимый для сравнения препарата Проспекта и ПЛ размер группы составил 98 пациентов для

каждой из групп. Учитывая возможное выбывание около 20% пациентов (коэффициент выбывания — 0,2) в ходе исследования, потребовалось подписание информационного листа пациента и формы информированного согласия на участие в КИ как минимум с 246 пациентами, т. е. со 123 пациентами каждой группы.

В исследовании было запланировано и проведено два промежуточных анализа: на 15 и 30% набранных пациентов. Распределение ошибки первого рода — в соответствии с функцией траты ошибки О'Брайена—Флеминга, второго рода — в соответствии с функцией Покока. Возможна была ранняя остановка исследования в связи как с принятием, так и с отвержением нулевой гипотезы. Результатом проведения обоих промежуточных анализов было решение о продолжении исследования. Обработка данных проводилась с использованием статистического пакета Statistical Analysis System-9.4 (США).

Пациенты обеих групп не имели различий по демографическим и исходным клиническим характеристикам (табл. 2, 3).

Среди включенных и рандомизированных пациентов (n=245) сопутствующие заболевания имели 100,0 [100,0]% пациентов обеих групп. Заболевания сердца встречались с частотой 70,5 [69,7] и 77,3 [77,9] % в группах

Проспекта и ПЛ соответственно, болезни органа зрения — 61,5 [63,6] и 51,3 [52,6] %, нервной системы — 63,9 [58,6] и 57,1 [55,8] %, нарушения метаболизма и питания — 59,8 [60,6] и 57,1 [57,9] %, заболевания дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения — 13,1 [13,1] и 13,4 [13,7] %, болезни почек и мочевыводящих путей — 12,3 [15,2] и 13,4 [13,7] %, желудочно-кишечные заболевания — 12,3 [14,1] и 13,4 [15,8] %, инфекционные болезни — 12,3 [14,1] и 9,2 [9,5] %, заболевания печени и желчевыводящих путей — 8,2 [9,1] и 14,3 [14,7] %. Другие болезни встречались реже (*дополнительные материалы, табл. 4 и 5*¹).

Препараты сопутствующей терапии получали 100,0 [100,0] % пациентов обеих групп, в том числе кровезаменители и перфузионные растворы — 92,6 [93,9] и 95,0 [96,8] % (p=0,5958 [p=0,4982]), антитромботические препараты — 66,4 [66,7] и 65,5 [66,3] % (p=0,8928 [p=1,00]), другие препараты для лечения заболеваний нервной системы — 61,5 [57,6] и 59,7 [60,0] % (p=0,7933 [p=0,7716]), психоаналептики — 51,6 [49,5] и 50,4 [50,5] % (p=1,00 [p=1,00]), препараты, влияющие на

Таблица 2. Демографическая характеристика пациентов
Table 2. Patient demographic characteristics

Total set анализ	Проспекта (n=123)	ПЛ (n=122)	Всего (n=245)	Статистика
Возраст, годы: M±SD Me [25-й; 75-й перцентили] min-max	63,6±7,4 64 [58; 70] 45–75	62,5±7,9 64 [58; 68] 41–76	63,0±7,7 64 [58; 69] 41–76	$\chi^2=0,1$; p=0,8176
Пол, n (%): мужчины женщины	74 (60,2) 49 (39,8)	89 (73,0) 33 (27,0)	163 (66,5) 82 (33,5)	$\chi^2=4,5$; p=0,0339
FAS/ИТТ-анализ	Проспекта (n=122)	ПЛ (n=119)	Всего (n=241)	Статистика
Возраст, годы: M±SD Me [25-й; 75-й перцентили] min-max	63,6±7,5 64 [58; 70] 45–75	62,3±7,8 63 [58; 68] 41–74	63,0±7,6 64 [58; 69] 41–75	$\chi^2=0,0$; p=0,8309
Пол, n (%): мужчины женщины	73 (59,8) 49 (40,2)	87 (73,1) 32 (26,9)	160 (66,4) 81 (33,6)	$\chi^2=4,8$; p=0,0292
PP-анализ	Проспекта (n=99)	ПЛ (n=95)	Всего (n=194)	Статистика
Возраст, годы: M±SD Me [25-й; 75-й перцентили] min-max	63,7±7,6 65 [57; 71] 45–75	62,2±7,9 63 [58; 68] 41–74	63,0±7,7 64 [58; 69] 41–75	$\chi^2=0,2$; p=0,6641
Пол, n (%): мужчины женщины	56 (56,6) 43 (43,4)	66 (69,5) 29 (30,5)	122 (62,9) 72 (37,1)	$\chi^2=3,5$; p=0,0628

Примечание. M±SD — среднее значение и его стандартное отклонение; Me — медиана. Возраст пациентов описан с помощью медианы [25-го; 75-го перцентилей]; пол — с помощью критерия χ^2 . Частотный анализ проведен с помощью точного критерия Фишера.

¹Дополнительные материалы размещены на сайте журнала: nnp.ima-press.net (вкладка «Дополнительные файлы» на странице этой статьи).

ренин-ангиотензиновую систему, — 37,7 [40,4] и 42,9 [42,1] % ($p=0,4331$ [$p=0,8842$]), минеральные добавки — 31,1 [31,3] и 37,8 [41,1] % ($p=0,8977$ [$p=0,1797$]), препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности желудочного сока, — 30,3 [27,3] и 28,6 [27,4] % ($p=0,7793$ [$p=1,00$]), гиполипидемические препараты — 21,3 [18,2] и 20,2 [20,0] % ($p=0,8745$ [$p=0,8553$]), бета-адреноблокаторы — 18,0 [18,2] и 15,1 [15,8] % ($p=0,6052$ [$p=0,7052$]), препараты для лечения сахарного диабета — 15,6 [17,2] и 11,8 [11,6] % ($p=0,4553$ [$p=0,3104$]), блокаторы кальциевых каналов — 13,9 [16,2] и 24,4 [27,4] % ($p=0,049$ [$p=0,0805$]), диуретики — 10,7 [8,1] и 16,0 [15,8] % ($p=0,2575$ [$p=0,121$]), противовоспалительные и противоревматические препараты — 9,8 [9,1] и 5,9 [5,3] % ($p=0,3401$ [$p=0,4077$]), антигипертензивные средства — 7,4 [7,1] и 7,6 [6,3] % ($p=1,00$ [$p=1,00$]). Другие лекарственные препараты пациенты принимали с меньшей частотой (см. *дополнительные материалы, табл. 6 и 7*).

Результаты. Результаты оценки эффективности. Лечение препаратом Проспекта в течение 90 дней способствовало клинически значимому увеличению среднего суммарного балла по шкале MoCA с $20,7 \pm 3,5$ [$20,9 \pm 3,0$] до $24,6 \pm 2,9$ [$25,2 \pm 2,5$], тогда как в группе ПЛ средний суммарный балл увеличился с $21,7 \pm 2,4$ [$21,6 \pm 2,4$] до $24,5 \pm 3,0$ [$24,8 \pm 2,8$]. В группе Проспекта наблюдалось среднее изменение суммарного балла по шкале MoCA между исходным значением и значением через 90 дней лечения на $3,9 \pm 2,5$ [$4,3 \pm 2,1$], в группе ПЛ — на $2,9 \pm 2,3$ [$3,3 \pm 2,2$]; разница значений среднего изменения суммарного балла по шкале MoCA на фоне исследуемой терапии составила 1,09 [1,00] (t-критерий Стьюдента $p=0,0006$ [$p=0,0014$]).

Таблица 3. *Исходные клинические характеристики пациентов*
Table 3. *Baseline clinical characteristics of the patients*

Шкалы	FAS/ITT-анализ (n=241)		PP-анализ (n=194)	
	Проспекта (n=122)	ПЛ (n=119)	Проспекта (n=99)	ПЛ (n=95)
Средний балл MoCA:				
M±SD	20,7±3,5	21,7±2,4	20,9±3,0	21,6±2,4
Me [25-й; 75-й перцентили]	21 [19,0; 23,0]	22 [20,0; 24,0]	21 [19,0; 23,0]	22 [20,0; 24,0]
min–max	3,0–25,0	14,0–25,0	12,0–25,0	16,0–25,0
статистика	$\chi^2=2,8$; p=0,0958		$\chi^2=1,0$; p=0,3066	
Средний балл ШКГ:				
M±SD	15,0±0,0	15,0±0,0	15,0±0,0	15,0±0,0
Me [25-й; 75-й перцентили]	15 [15,0; 15,0]	15 [15,0; 15,0]	15 [15,0; 15,0]	15 [15,0; 15,0]
min–max	15,0–15,0	15,0–15,0	15,0–15,0	15,0–15,0
статистика	$\chi^2=0,0$; p=1,0000		$\chi^2=0,0$; p=1,0000	
Средний балл NIHSS:				
Mean±SD	8,6±0,8	8,5±0,7	8,6±0,7	8,5±0,8
Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [8,0; 9,0]	8 [8,0; 9,0]	8 [8,0; 9,0]	8 [8,0; 9,0]
min–max	8,0–11,0	8,0–11,0	8,0–11,0	8,0–11,0
статистика	$\chi^2=0,8$; p=0,3644		$\chi^2=0,2$; p=0,6231	
Средний балл mRs:				
Mean±SD	2,9±0,3	2,9±0,3	2,9±0,3	2,9±0,3
Me [25-й; 75-й перцентили]	3 [3,0; 3,0]	3 [3,0; 3,0]	3 [3,0; 3,0]	3 [3,0; 3,0]
min–max	2,0–3,0	2,0–4,0	2,0–3,0	2,0–3,0
статистика	$\chi^2=0,0$; p=0,9011		$\chi^2=0,0$; p=0,9226	

Примечание. Данные анализировались с помощью критерия медиан.

Двенадцатидневная терапия препаратом Проспекта способствовала снижению среднего балла по шкале NIHSS с $8,6 \pm 0,8$ [$8,6 \pm 0,7$] до $4,9 \pm 2,0$ [$4,9 \pm 1,9$], в группе ПЛ — с $8,5 \pm 0,7$ [$8,5 \pm 0,8$] до $4,8 \pm 1,9$ [$4,8 \pm 2,0$], дельта между исходным значением и значением через 12 дней терапии в группе Проспекта составила $3,6 \pm 1,7$ [$3,7 \pm 1,7$], в группе ПЛ — $3,7 \pm 1,9$ [$3,7 \pm 2,0$] (t-критерий Стьюдента $p=0,67$ [$p=0,97$]).

Через 90 дней терапии препаратом Проспекта наблюдалось уменьшение среднего балла по шкале NIHSS с $8,6 \pm 0,8$ [$8,6 \pm 0,7$] до $3,0 \pm 1,8$ [$2,7 \pm 1,6$], в группе ПЛ — с $8,5 \pm 0,7$ [$8,5 \pm 0,8$] до $2,9 \pm 1,8$ [$2,9 \pm 1,8$]; дельта между исходным значением и значением через 90 дней терапии в группе Проспекта составила $5,6 \pm 1,7$ [$5,8 \pm 1,5$], в группе ПЛ — $5,6 \pm 2,0$ [$5,6 \pm 1,9$] (t-критерий Стьюдента $p=0,94$ [$p=0,43$]).

В группе Проспекта доля пациентов с отсутствием существенных нарушений жизнедеятельности (0–1 балл по mRs) через 90 дней лечения составила 50,0 [55,6] %, в группе ПЛ — 49,1 [47,4] % ($p=0,89$ [$p=0,31$]).

Среднее значение итогового индекса CGI-EI в группе Проспекта составило $3,0 \pm 0,8$ [$3,1 \pm 0,8$] балла против $2,8 \pm 0,9$ [$2,9 \pm 0,9$] балла в группе ПЛ ($p=0,1747$ [$p=0,1273$]). По показателю частоты побочных эффектов группы значимо не различались.

Анализ лекарственного взаимодействия по зарегистрированным НЯ свидетельствует об отсутствии случаев негативного взаимодействия препарата Проспекта с лекарственными средствами сопутствующей терапии ($p=0,3111$) и отсутствии его влияния на течение имеющихся сопутствующих заболеваний ($p=0,7145$).

Результаты оценки безопасности. Клинически значимых изменений показателей ЖВФ и лабораторных показателей в периоде наблюдения не выявлено.

Из зарегистрированных 79 НЯ у 60 пациентов 42 НЯ были у 32 (26,0%) пациентов группы Проспекта, 37 НЯ — у 28 (23,0%) пациентов, принимавших ПЛ ($p=0,656$). Число пациентов с НЯ не имело значимых различий между двумя группами. Не зарегистрировано ни одного НЯ с достоверной связью с приемом Проспекта. По частоте встречаемости НЯ, показателям их тяжести, степени причинно-следственной связи, исходам и распределению по нозологическим формам группа пациентов, получавших препарат Проспекта, не превосходила группу ПЛ.

В ходе РКИ зарегистрировано девять СНЯ: пять в группе Проспекта без причинно-следственной связи с приемом исследуемой терапии и четыре в группе ПЛ.

В течение 90-дневной терапии в группе Проспекта доля пациентов с развитием осложнений ИИ (госпитальная пневмония, урологическая инфекция, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии,

эпилептические приступы) составила 1,6 [1,0] %, в группе ПЛ – 1,7 [1,1] % ($p=1,000$ [$p=1,000$]).

В группе Проспекта доля пациентов с развитием повторного ИИ составила 1,6 [1,0] %, в группе ПЛ – 0,8 [0,0] % ($p=1,000$ [$p=1,000$]).

Летальных исходов зарегистрировано не было.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования позволяют сделать ряд важных выводов о применении препарата Проспекта в терапии КН у пациентов с ИИ в каротидной системе. Оценка эффективности терапии демонстрирует, что препарат Проспекта оказывает положительное воздействие на КФ пациентов. Хотя группа, получавшая ПЛ, также продемонстрировала улучшение (средний балл по шкале МоСА увеличился на $2,9 \pm 2,3$), разница между группами была статистически значимой ($p=0,0006$). Улучшение КФ в группе ПЛ отражает естественный процесс восстановления функций после перенесенного ИИ [26, 27]. Статистически значимые различия между группами подчеркивают эффективность препарата Проспекта в улучшении КФ по сравнению с ПЛ. Таким образом, терапия препаратом Проспекта в течение 90 дней способствовала значимому уменьшению выраженности КН при ИИ в каротидной системе (при оценке по шкале МоСА) по сравнению с ПЛ. Данные согласуются с результатами, полученными в ходе РКИ эффективности и безопасности препарата в терапии КН в раннем восстановительном периоде ИИ: в группе Проспекта изменение среднего балла по шкале МоСА между исходным значением и через 24 нед составило $3,8 \pm 2,4$ [$3,9 \pm 2,4$], в группе ПЛ – $3,1 \pm 2,9$ [$3,1 \pm 2,7$] ($p=0,0445$ [$p=0,0209$]) [19], а также РКИ эффективности и безопасности препарата в терапии когнитивных, поведенческих и психических нарушений при сосудистой деменции: в группе Проспекта изменение среднего балла по шкале МоСА между исходным значением и через 24 нед составило $3,3 \pm 3,1$ [$3,3 \pm 3,1$], в группе ПЛ – $1,9 \pm 3,1$ [$1,9 \pm 3,1$] ($p<0,0001$ [$p<0,0001$]) [20]. Таким образом, препарат Проспекта улучшает КФ у пациентов с различной выраженностью КН сосудистого происхождения.

При сравнении изменений оценки симптомов по NIHSS было отмечено, что группа, получавшая препарат

Проспекта, показала незначительное улучшение после 12 дней лечения, но разница в изменениях между этой группой и группой ПЛ была не значимой ($p=0,67$). По NIHSS после 90 дней лечения также не было выявлено статистически значимых различий между группой Проспекта и группой ПЛ ($p=0,94$). Эти результаты говорят о том, что влияние препарата Проспекта на тяжесть неврологических симптомов остается неоднозначным и требует дополнительных исследований.

Важным аспектом исследования явилась оценка безопасности и переносимости препарата Проспекта. Наблюдения не выявили клинически значимых изменений в показателях ЖВФ, а также в лабораторных показателях. Доля пациентов с развитием осложнений ИИ, включая инфекции, тромбозы, эпилепсию, в группах Проспекта и ПЛ значимо не различалась. Летальных исходов и повторных инсультов в ходе РКИ не выявлено. Это свидетельствует о высокой безопасности препарата и об отсутствии негативного воздействия на общее состояние пациента при его применении. Анализ побочных эффектов также не выявил значимых различий между группами.

Заключение. Результаты данного исследования свидетельствуют о высоком потенциале препарата Проспекта в терапии КН при ИИ в каротидной системе. Проспекта оказывает положительное воздействие на КФ пациентов. Высокая степень безопасности и хорошая переносимость препарата делают его перспективным объектом будущих исследований и важным для применения в клинической практике. Несмотря на положительные результаты РКИ, требуются дальнейшие исследования с включением более обширных групп пациентов и с большей длительностью наблюдения, чтобы более полно оценить эффективность и безопасность применения препарата у данных групп пациентов.

Поскольку риск ПИКН увеличивается с рецидивом ИИ, вторичная профилактика инсульта, включая антигипертензивную терапию, статины, контроль диабета и антикоагулянты при фибрилляции предсердий, является важным подходом к предотвращению риска возникновения или прогрессирования ПИКН [28, 29].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Игнатъева ВИ, Вознюк ИА, Шамалов НА и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023;123(8-2):5-15. doi: 10.17116/jnevro20231230825 [Ignatyeva VI, Voznyuk IA, Shamalov NA, et al. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(8-2):5-15. doi: 10.17116/jnevro20231230825 (In Russ.)].
- Feske SK. Ischemic Stroke. *Am J Med*. 2021 Dec;134(12):1457-64. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.027. Epub 2021 Aug 27.
- The Stroke Action Plan for Europe

- (SAP-E) is a pan-European initiative that was outlined by the European Stroke Organisation (ESO) and the Stroke Alliance for Europe (SAFE). Available at: [https://esostroke.org/projects/stroke-action-plan/#:~:text=The Stroke Action Plan for the continent run until%202030](https://esostroke.org/projects/stroke-action-plan/#:~:text=The%20Stroke%20Action%20Plan,for,the%20continent%20run%20until%202030) (accessed 19.11.2023).
- Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утвержден президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 № 16). Доступно по ссылке: <http://static.government.ru/media/files/gWYJ4OsAhPOWeWJk1p rKDEpregEcduI.pdf> (дата обращения 19.11.2023).

- [Passport of the national project “Healthcare” (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and National Projects, protocol dated December 24, 2018 No. 16). Available at: <http://static.government.ru/media/files/gWYJ4OsAhPOWeWJk1p rKDEpregEcduI.pdf> (accessed 19.11.2023) (In Russ.)].
- Stahmeyer JT, Stubenrauch S, Geyer S, et al. The Frequency and Timing of Recurrent Stroke: An Analysis of Routine Health Insurance Data. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Oct 18;116(42):711-7. doi: 10.3238/arztebl.2019.0711
 - Барулин АЕ, Курушина ОВ, Черноволенько ЕП. Нейрореабилитация при инсуль-

- те. *Нервные болезни*. 2021;(1):72-6. doi: 10.24412/2226-0757-2021-12310 [Barulin AE, Kurushina OV, Chernovolenko EP. Neurorehabilitation after stroke. *Nervnyye bolezni*. 2021;(1):72-6. doi: 10.24412/2226-0757-2021-12310 (In Russ.)].
7. Парфенов ВА. Когнитивные нарушения после инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):22-7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-22-27 [Parfenov VA. Poststroke cognitive impairment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):22-7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-22-27 (In Russ.)].
8. Huang Y, Gu C, Zhang W, et al. Early Cognitive Impairment at Acute Stage After Intracerebral Hemorrhage. *Curr Neurovasc Res*. 2022;19(5):505-14. doi: 10.2174/1567202620666221107102321
9. Yang YM, Zhao ZM, Wang W, et al. Trends in cognitive function assessed by a battery of neuropsychological tests after mild acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Jul;29(7):104887. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104887. Epub 2020 May 10.
10. Левин ОС, Боголепова АН. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: клинические особенности и современные подходы к реабилитации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):99-107. doi: 10.17116/jnevro202012011199 [Levin OS, Bogolepova AN. Poststroke motor and cognitive impairments: clinical features and current approaches to rehabilitation. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(11):99-107. doi: 10.17116/jnevro202012011199 (In Russ.)].
11. Боголепова АН, Левин ОС. Когнитивная реабилитация пациентов с очаговым поражением головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):115-22. doi: 10.17116/jnevro2020120041115 [Bogolepova AN, Levin OS. Cognitive rehabilitation of patients with focal brain damage. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(4):115-22. doi: 10.17116/jnevro2020120041115 (In Russ.)].
12. Damsbo AG, Mortensen JK, Kraglund KL, et al. Prestroke Physical Activity and Poststroke Cognitive Performance. *Cerebrovasc Dis*. 2020;49(6):632-8. doi: 10.1159/000511490. Epub 2020 Nov 11.
13. Li J, Wang J, Wu B, et al. Association Between Early Cognitive Impairment and Midterm Functional Outcomes Among Chinese Acute Ischemic Stroke Patients: A Longitudinal Study. *Front Neurol*. 2020 Feb 26;11:20. doi: 10.3389/fneur.2020.00020
14. Lo JW, Crawford JD, Desmond DW, et al; Stroke and Cognition (STROKOG) Collaboration. Long-Term Cognitive Decline After Stroke: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Stroke*. 2022 Apr;53(4):1318-27. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035796. Epub 2021 Nov 15.
15. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака», 2021 г. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2 (дата обращения 19.11.2023). [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Ischemic stroke and transient ischemic attack”, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2 (accessed 19.11.2023) (In Russ.)].
16. Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med*. 2020 Nov;48(11):1654-63. doi: 10.1097/CCM.0000000000004597
17. Rabinstein AA. Update on Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2020 Apr;26(2):268-86. doi: 10.1212/CON.0000000000000840
18. Инструкция по медицинскому применению препарата Проспекта. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0c47ac45-d055-4879-b8f3-bf6d2400318f (дата обращения 19.11.2023). [Instructions for medical use of the drug Prospecta. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0c47ac45-d055-4879-b8f3-bf6d2400318f (accessed 19.11.2023) (In Russ.)].
19. Белова АН, Богданов ЭИ, Вознюк ИА и др. Терапия умеренных когнитивных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):33-9. doi: 10.17116/jnevro202112105133 [Belova AN, Bogdanov EI, Voznyuk IA, et al. Therapy of moderate cognitive impairment in the early recovery period of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(5):33-9. doi: 10.17116/jnevro202112105133 (In Russ.)].
20. Ткачева ОН, Мхитарян ЭА, Колыхалов ИВ и др. Лечение когнитивных, поведенческих и психических нарушений у пациентов с сосудистой деменцией: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(7):41-9. doi: 10.17116/jnevro202312307141 [Tkacheva ON, Mkhitarian EA, Kolykhalov IV, et al. Treatment of cognitive, behavioral and mental disorders in patients with vascular dementia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(7):41-9. doi: 10.17116/jnevro202312307141 (In Russ.)].
21. Остроумова ОД, Эбзеева ЕЮ, Полякова ОА и др. Терапия астении у пациентов после острой новой коронавирусной инфекции (COVID-19): результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Терапия*. 2022;8(60):146-57. doi: 10.18565/therapy.2022.8.146-157 [Ostroumova OD, Ebzeeva EYu, Polyakova OA, et al. Treatment of asthenia in patients after acute novel coronavirus infection (COVID-19): results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Terapiya* = *Therapy*. 2022;8(60):146-57. doi: 10.18565/therapy.2022.8.146-157 (In Russ.)].
22. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1991.
23. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989 Jul;20(7):864-70. doi: 10.1161/01.str.20.7.864
24. Wilson JT, Hareendran A, Hendry A, et al. Reliability of the modified Rankin Scale across multiple raters: benefits of a structured interview. *Stroke*. 2005 Apr;36(4):777-81. doi: 10.1161/01.STR.0000157596.13234.95. Epub 2005 Feb 17.
25. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007 Jul;4(7):28-37.
26. Chung CS, Pollock A, Campbell T, et al. Cognitive rehabilitation for executive dysfunction in adults with stroke or other adult non-progressive acquired brain damage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;2013(4):CD008391. doi: 10.1002/14651858.CD008391.pub2
27. Tahmi M, Kane VA, Pavol MA, Naqvi IA. Neuroimaging biomarkers of cognitive recovery after ischemic stroke. *Front Neurol*. 2022 Dec 14;13:923942. doi: 10.3389/fneur.2022.923942
28. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, 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:e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375. Erratum in: *Stroke*. 2021;52:e483-e484.
29. El Hussein N, Katzan IL, Rost NS, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Hypertension; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Cognitive Impairment After Ischemic and Hemorrhagic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023 Jun;54(6):e272-e291. doi: 10.1161/STR.0000000000000430. Epub 2023 May 1.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.11.2023/16.01.2024/18.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Авторы заявили о следующих конфликтах интересов в связи с исследованием, авторством и публикацией этой статьи: ООО «НПФ МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» выступало спонсором исследования, выполняло статистический анализ и покрыло расходы, связанные с публикацией статьи. Препарат Проспекта — коммерческий препарат, производится ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Патенты на технологию, которая использована для приготовления препарата Проспекта, принадлежат основателю ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The authors have declared the following conflicts of interest in relation to the research, authorship and publication of this article: NPF MATERIA MEDICA HOLDING LLC sponsored the study, performed the statistical analysis and covered the costs associated with the publication of the article. The drug Prospekta is a drug manufactured by NPF MATERIA MEDICA HOLDING LLC. The patents for the technology used to manufacture the drug Prospekta belong to the founder of NPF MATERIA MEDICA HOLDING LLC. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the all authors.

Хасанова Д.Р. <https://orcid.org/0000-0002-8825-2346>
Якупова А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5283-8820>
Камчатнов П.Р. <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>
Чефранова Ж.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2106-7461>
Богданов Э.И. <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>
Пилипенко П.И. <https://orcid.org/0000-0003-2168-9911>
Хасанова Н.М. <https://orcid.org/0000-0003-0729-3726>

Psychometric Properties of the Draw a Story (DAS) Test in Depressed and Normal Children



Ashtari R.¹, Khormaei F.², Rahimi C.¹, Mohammadi N.¹

¹Department of Clinical Psychology and ²Department of Educational Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran

^{1,2}71946-84471, Jomhoori Eslami Blvd, Shiraz, Fars, Iran

Objective: understanding the problems of depressed children is important, as they may express their issues through painting and storytelling, which can provide insight into their excitability and self-image. This study investigated the psychometric properties of the Draw a Story test in children with depression and normal ones.

Material and methods. The participants of this study included 60 fourth and fifth grade students in Yazd province, who were divided into two groups; depressed and normal. Then, each group was evaluated by drawing a story test (DAS).

Results. The results showed that there was a significant difference between the depressed and normal groups in terms of self-image and emotion content, as determined by a two-way analysis of variance. The normal group significantly demonstrated a stronger self-image and emotional state than the depressed group. There was no significant difference between boys and girls in terms of self-image. However, there was a significant difference in their emotional expression, with girls being more adept at expressing their emotions compared to boys. Convergent validity of the DAS was established by correlating it with the DSRS test for self-image and emotion, resulting in correlations of -0.67 and -0.74, respectively. The reliability of the DAS test was assessed using the test-retest method for self-image and emotion, yielding coefficients of 0.82, 0.90, respectively. Additionally, the raters' agreement coefficient was calculated for self-image and emotion, and was 0.68 and 0.82, respectively.

Conclusions. The results of this study revealed the reliability and validity of the test (DAS) in the group of depressed and normal children. This test can be used to diagnose children with depression.

Keywords: depression; emotion content; self-image.

Contact: Romina Ashtari; romina_ghdk@yahoo.com

For reference: Ashtari R, Khormaei F, Rahimi C, Mohammadi N. Psychometric Properties of the Draw a Story (DAS) Test in Depressed and Normal Children. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):33–36. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-33-36

Depression in children and adolescents is an issue that requires serious attention due to its prevalence (3% clinical) and (35% non-clinical) and its impact on various social, educational, and professional functions [1]. In general, experiencing a depressive episode in childhood and adolescence is considered a risk factor for future depressive episodes, as well as psychosocial problems [2]. Due to the lack of diagnostic facilities, children with emotional problems often go undiagnosed. These children may be unwilling or lack the words to express their emotional state [3]. Identifying children with mood problems at a young age will lead to more effective interventions in the field of treatment and prevention of its progression compared to adults [4]. Valid and reliable psychological evaluations will be beneficial. Reliability and validity enable the assessment of test competence. The use of art, painting, and story writing in mental health investigations, and diagnosis and treatment has garnered the attention of psychologists. Specifically, painting and coloring provide a way to give meaning to feelings that cannot be easily expressed verbally. In other words, it serves as a socially acceptable means of expression [5]. Silver, one of the pioneers of art therapy, has proposed an effective tool for evaluating children in a non-threatening way using drawings, based on numerous research studies. This tool can predict depression, aggression, and withdrawal in children without the need for direct questioning.

The Story Drawing Test (DAS) was originally compiled by Silver (1988) [6]. Silver emphasized the significance of drawing as a diagnostic tool and explored how it can be used to diagnose emotional content and self-image in drawings created by depressed and aggressive children. This is done by analyzing the drawing and the stories accompanying them [7]. The results of Silver's study have led to the development of a tool that presents the emotional content and self-image of children's imagination. This tool has been proposed to investigate depression and aggression in children [7]. Silver developed the DAS to access the subjects' imagination, thoughts, and feelings. By analyzing the DAS, he proposed the theory that children's emotional responses to the task of painting and their ideas about death and suicide can be useful for early detection of depression in children and adolescents. Investigating the psychometric characteristics of the Story Drawing Test (DAS) in depressed and normal children is the main focus of this research.

Material and methods. The study population consisted of children aged 10–11 who resided in Yazd city in 2013. The statistical sample in this research included 30 children with depression and 30 non-depressed children. Among them, the depressed group consisted of individuals who were diagnosed with depression through the DSRS test and diagnostic interview. The control group was selected from children of the same age group using the

matching method, taking into account control variables such as the family's socio-economic status and the parents' literacy. The sampling method in this research was cluster sampling. In this study, a random selection of schools was made from each educational district. Additionally, fourth and fifth-grade classes were randomly chosen from each school. All the students in these selected classes were asked to complete the DSRS questionnaire. Finally, using a diagnostic interview, 60 children (34 girls and 26 boys) were selected and evaluated using the story drawing test (2005).

Assessments. Drawing a Story Test (DAS): In this research, Drawing a Story test (DAS) was used. The concept of self-image evaluation refers to the main character in a person's drawing, which may intentionally or unintentionally depict the individual creating the artwork. Children usually draw themselves. They portray the story with the main character [8]. After drawing a picture, the person is asked to share a story that reflects the emotional content of the artwork. This artistic evaluation goes beyond focusing on artistic features such as color, quality, and lines. It also pays attention to the content of the painting. In terms of emotional content, there was a significant correlation between DAS and SDT scores. Afterward, the validity of the DAS test was evaluated and confirmed during the assessment of a group of delinquent teenagers [9]. In Iran, the validity and reliability of DAS was investigated in a group of aggressive children. One-way analysis of variance to compare the mean scores of emotional content in the group with aggression and the group without aggression was not statistically significant. The reliability of the DAS was calculated by determining the correlations between scorers for self-image and emotional content, which were 0.67 and 0.9, respectively. Also, the correlation coefficient between self-image and emotional content was 0.71 [10]. The test is conducted in such a way that the subject is first individually asked to choose 2 to 3 pictures from the stimulus pictures. They are then instructed to draw a story based on the chosen pictures and provide a title for their drawing. Then they tell a story based on their painting. The stories are recorded by the examiner. The duration of DAS is approximately 20 minutes, while the scoring process takes about 15 minutes [8]. The stories are graded on spectrum or range from positive to negative based on two aspects: self-image and emotional content, using a prepared scale. The range of scale scores is from 1 to 5.

Depression Self-Rating Scale (DSRS): This scale is one of the most reliable self-measurement scales prepared to measure moderate to severe depression in children and adolescents. The words used in the test items are simple and easily understood by most of the children. The test includes 18 items. This test covers the main range of disturbances resulting from this emotional disorder [11]. The DSRS test has been standardized in Iran by Taghavi (2004), and its validity and reliability have been determined. The validity coefficient of this scale was obtained based on the correlation coefficient between the scores obtained from the depression self-assessment (DSRS) and the short form of the children's depression scale (CDS-A). The retest reliability of this scale was found to be 0.75 when measured within a 4-week period from the initial test.

Structured Clinical Interview based on DSM-IV: This interview is a structured diagnostic tool used to diagnose Axis I disorders based on the symptoms listed in DSM-IV. It is used by a trained tester.

Procedure. The implemented method involved screening depressed and non-depressed children using the DSRS test and a diagnostic interview. Subsequently, depressed and non-depressed groups were matched based on variables such as age, parents' education level, and family's socio-economic status. In the DSRS self-measurement scale, the child was asked to determine which item was relevant to him/her during the past week. In this scoring system, "sometimes" scores one, "never", and "most of the time" correspond to zero and two. This depends on the positive or negative direction of the subjects [11]. In the next step, the story drawing test was administered individually to each participant. They were instructed to select two to three pictures from the stimulus pictures and draw a story with the selected pictures. They were asked to provide a title for their drawing. Finally, the content of the stories shared by the participants was evaluated using two scales; emotional content and self-image. These scales encompassed a range of responses, from strongly negative to strongly positive. This article is taken from the clinical psychology master's thesis approved by Shiraz University ethics committee. Documentary code is 28502132.

Statistical Analysis. A bivariate analysis of variance test was used to investigate the significance of the difference in the scores obtained in the emotional content and self-image scales between the sample groups. Additionally, it was used to determine the significance of the interaction between the groups (depressed and normal) and gender in the self-image and emotional content scales. The bivariate chi-square test was used to investigate the significance of the difference in the frequency of positive to negative responses of the self-image and emotional content scales between the sample groups. Pearson's correlation coefficient was used to check if there is a significant correlation between DSRS and DAS scores, as well as to assess the reliability of DAS test using retest and rater agreement reliability coefficients.

Results. Using the diagnostic interview, 60 children (34 girls and 26 boys) were selected. The sample consisted of 16 boys and 20 girls in the fourth grade, and 10 boys and 14 girls in the fifth grade.

Variance analysis revealed a significant difference in self-image scores between depressed children and normal ones ($p=0.001$, $f(1, 56)=57.42$). Specifically, the mean self-image scores of depressed children were significantly lower than those of normal children. On the other hand, there was no significant difference between the self-image scores of girls and boys. Regarding the interaction between gender and group type, a two-way analysis of variance showed that the difference was not significant ($p=0.27$, $f(1, 56)=1.22$). This indicates that the effect of group type on self-image is not dependent on gender. Variance analysis showed that depressed children had a significant difference in emotional content scores compared to normal children ($p=0.001$, $f(1, 56)=32/64$). On the other hand, there were significant differences between girls and boys in expressing emotional content, with girls showing a greater inclination towards this expression. In other words, girls had higher expression scores for emotional content ($p=0.001$, $f(1, 56)=43/69$), indicating that their emotional content scores were more positive.

The results of the chi-square test showed that there is a significant difference in the frequency of positive to negative self-image responses between the depressed and normal groups

($p=0.001$, $\chi^2=24.13$). In the depressed group, the highest frequency is related to the negative background, while in the normal group, the highest frequency is associated with a positive background. The difference in the frequency of positive to negative responses of emotional content between the depressed and normal groups is significant ($p=0.001$, $\chi^2=21.29$). In the depressed group, the highest frequency is related to the negative background, and in the normal group, the highest frequency is related to the positive background.

When assessing the validity of this test, Pearson's correlation coefficient showed a significant negative correlation between the scores of self-image scale and the DSRS scale ($p=0.001$, $r=-0.67$). In other words, as the scores on the DSRS scale increase, the scores on self-image scale decrease. The correlation between the scores of the two emotional content scales and the DSRS scale is significant ($p=0.01$, $r=0.74$). In other words, as DSRS scores increase, emotional content scale scores decrease.

In order to determine the reliability of the story drawing test through retesting, a second test was conducted two weeks after the first test. The correlation between the test and retest scores was considered as a measure of reliability. Calculating the correlation coefficient between the scores obtained from the test and retest stages of the self-image scale showed that the self-image scale has a high reliability coefficient ($p=0.001$, $r=0.82$). Calculating the correlation coefficient between the test and retest scores of the emotional content scale showed that the emotional content scale has a high reliability coefficient ($p=0.001$, $r=0.9$).

In order to determine the reliability of the story drawing test by estimating the evaluator's agreement coefficient, after the test, two evaluators separately scored the test based on the scales of their image and emotional content. There is a significant correlation between the evaluator's scores in the self-image scale of the story drawing test ($p=0.001$, $r=0.68$), which indicates the high reliability of this scale. There is a significant correlation between the evaluator's scores on the emotional content scale of the story drawing test, indicating a high level of reliability for this scale ($p=0.001$, $r=0.82$).

Discussion. The aim of the present study was to investigate the psychometric characteristics of the story drawing test in depressed and normal children. When comparing the self-image of depressed and normal children in the drawing test, a significant difference between the two groups has been found. The findings of this research are in line with Silver's research [9, 12]. The results of these studies indicate that depressed children had significantly lower scores in their self-image. The above results can be explained by the fact that depressed children have strong negative perceptions of themselves, in other words, they have insignificant feelings and thoughts about themselves. The results obtained from the present study indicate that there is no significant difference between the mean scores of the two sexes in self-image. The findings of this research are in line with research Chamandar F. et al. [13]. On the other hand, it is inconsistent with other results that showed that girls have a higher self-image [14, 15]. The difference in the results of this research shows the influence of culture on the self-image of boys and girls of different cultures. The emotional content of the story drawing test has a significant difference between the two groups. The findings of this research are in line with Silver's research [8, 9, 12]. The results of these studies indicate that depressed children had significantly lower scores

in emotional content. As a possible explanation of the above results it can be stated that depressed children have strong negative perceptions of the world, while normal children have strong positive perceptions of the world. The results obtained from the present study showed that the difference in emotional content between girls and boys in the story drawing test is significant and this difference is in favor of girls. In other words, girls got higher emotional content scores than boys. The findings of this study are in line with previous studies [13, 15, 16]. The interaction of gender and group in expressing emotional content was significant and this showed that the difference between groups in expressing emotional content depends on gender. Depressed girls had higher average emotional content scores than depressed boys, and normal girls had higher emotional content scores than normal boys, and depressed girls had lower emotional content scores than normal girls and depressed boys had lower emotional content scores than normal boys. These findings are consistent with the findings of Earwood and his colleagues [15]. This showed that there is a significant interaction between gender and group type, and depressed boys have the weakest emotional content.

The difference in frequency of self-image spectrum in depressed and normal group was significant. As the results showed, the highest frequency in the depressed group was related to the negative background and the highest frequency in the normal group was related to the positive background. Non-depressed children have strong positive perceptions of themselves and describe themselves as loving, powerful, praiseworthy and effective, while depressed children have a weak and negative self-image. In dealing with stress and unpleasant events, depressed children use self-blaming strategies and focus on thinking more than non-depressed children [17]. This self-blame and inability to overcome the problem leads to a range of negative results such as depression and low self-esteem. Depressed children have a weak self-concept and have negative perceptions of themselves, which explains the fact that these children draw the presented image of themselves in a negative way. In addition, the negative response in self-image has a positive relationship with depression, which is in line with the findings of the present study [18]. The difference in the frequency of the spectrum of emotional content between the depressed and normal groups was significant. As the results showed, the highest frequency in the depressed group was in the negative field and the highest frequency in the normal group was in the positive field. Normal children in the present study had positive emotional content. In general, non-depressed children have strong positive perceptions of their world and imagine dreams about achieving goals, being happy and effective, as well as kind or romantic relationships. Depressed children in the present study had negative emotional content, which can be considered as having emotional content at a weak level. Generally, depressed children have negative perceptions of their world.

They portray fantasies about death and life-threatening situations [8]. Depressed children tend to interpret social events in a negative, unfair and prejudiced way towards others, because the emotional content expresses a person's perceptions of the world [14]. The findings can be explained as follows: these children have a kind of social apathy, they avoid playing with their peers, which is due to their fear of social interaction, these children have little conflict with society, and they also have negative perceptions of interacting with others.

The correlation between DAS and DSRS scores was high, and it was concluded that the DAS has construct validity in the depressed group. The findings of this research are in line with Silver's studies. Silver's research has confirmed the discriminant validity of this test in different groups of deaf people, those with learning disabilities, depressed, withdrawn, aggressive and delinquent.

The test-retest reliability of the story drawing test showed a high level in the two scales of self-image and emotional content. In addition, the reliability of the rater's agreement coefficient in the two scales of self-image and emotional content was obtained

at a high level. The results of this research are in line with Silver's findings [14–16]. The results of these studies indicate the high reliability of this test.

One of the *limitations* of this research is the small sample size and cross-sectional study. It is suggested to conduct a research with a larger sample size and a longitudinal study to examine the evolution of this test among depressed children.

Acknowledgments. *The researcher considers it necessary to express his gratitude to all the participants of the two groups who took part in this research.*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fletcher JM. Childhood mistreatment and adolescent and young adult depression. *Soc Sci Med*. 2009 Mar;68(5):799–806. doi: 10.1016/j.socscimed.2008.12.005. Epub 2009 Jan 18.
2. Jaffee SR, Moffitt TE, Caspi A, et al. Differences in early childhood risk factors for juvenile-onset and adult-onset depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Mar;59(3):215–22. doi: 10.1001/archpsyc.59.3.215
3. Ryan-Wenger N. Use of children's drawings for measurement of developmental level and emotional status. *J Child Family Nurs*. 2001;4(2):139–49.
4. Hopkins K, Crosland P, Elliott N, et al. Diagnosis and management of depression in children and young people: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2015 Mar 4;350:h824. doi: 10.1136/bmj.h824
5. Wallace J, Yorgin PD, Carolan R, et al. The use of art therapy to detect depression and post-traumatic stress disorder in pediatric and young adult renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2004 Feb;8(1):52–9. doi: 10.1046/j.1397-3142.2003.00124.x
6. Silver RA. Draw-a-Story: Screening for depression and emotional needs. Ablin; 1987.
7. Silver RA. Developing Cognitive and Creative Skills through Art: Programs for Children with Communication Disorders or Learning Disabilities. 3rd ed, revised. New York, NY: Ablin Press; 1989.
8. Silver R. Aggression and depression assessed through art: using draw-a-story to identify children and adolescents at risk. New York: Brunner-Routledge; 2005.
9. Silver RA. Three art assessments: the Silver drawing test of cognition and emotion, draw a story, screening for depression, and stimulus drawing techniques. New York: Brunner-Routledge; 2002.
10. Shahim S, Razmjoo M. Self image and emotional content in drawing aggressive and non-aggressive children. *Art therapy*. Tehran; 2009.
11. Taghavi M. Examining the validity and reliability of the self-assessment scale for Iranian students. *Psychol Res*. 2005;8(1&2):23–39.
12. Silver R. Screening-children and adolescents for depression through Draw-A-Story. *Am J Art Ther*. 1988;26(4):119–24.
13. Chamandar F, Shahim S, Mazidy M, Sief D. Validity of the Draw A Story Test in Two Groups of Aggressive and Withdrawn Children. *Cogn Behav Sci Res*. 2013;3(2):1–16.
14. Silver R. Cultural differences and similarities in responses to the Silver Drawing Test in the USA, Brazil, Russia, Estonia, Thailand, and Australia. *Art Ther*. 2003;20(1):16–20.
15. Earwood C, Fedorko M, Holzman E, et al. Screening for aggression using the draw a story assessment. *Art Ther*. 2004;21(3):156–62.
16. Silver R. Identifying children and adolescents with depression: Review of the stimulus drawing task and draw a story research. *Art Ther*. 2009;26(4):174–80.
17. Vernon A. Depression in Children and Adolescents: RE-CBT Approaches to Assessment and Treatment. Rational-Emotive and Cognitive-Behavioral Approaches to Child and Adolescent Mental Health: Theory, Practice, Research, Applications. Springer; 2020. P. 201–21.
18. Silver R. Sex differences in the solitary and assaultive fantasies of delinquent and non-delinquent adolescents. *Adolescence*. 1996;31(123):543.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

08.10.2023/15.12.2023/18.12.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ashtari R. <https://orcid.org/0000-0002-7109-3801>

Khormaei F. <https://orcid.org/0000-0001-9357-7068>

Rahimi C. <https://orcid.org/0000-0002-7180-364X>

Mohammadi N. <https://orcid.org/0000-0002-0413-2743>

Сон и стресс на работе, в семье среди лиц молодого возраста



Гафаров В.В.^{1,2}, Громова Е.А.^{1,2}, Гагулин И.В.^{1,2}, Панов Д.О.^{1,2}, Трипельгорн А.Н.^{1,2}, Гафарова А.В.^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск;

²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск

^{1,2}Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Цель исследования – изучить ассоциации между качеством, продолжительностью сна и стрессом на работе и дома среди лиц 25–44 лет – жителей г. Новосибирска.

Материал и методы. Исследование репрезентативной выборки лиц 25–44 лет было проведено в 2013–2016 гг. в одном из районов г. Новосибирска (бюджетная тема № AAAA-A17-117112850280-2). Всего обследовано 975 лиц (427 мужчин, средний возраст – $34 \pm 0,4$ года, респонс – 71%; 548 женщин, средний возраст – $35 \pm 0,4$ года, респонс – 72%). Общее обследование проводилось по стандартным методикам, включенным в программу ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)». Для оценки качества и продолжительности сна использовали стандартный опросник Дженкинса. Шкалы, с помощью которых оценивались стресс дома (шкала «Знание и отношение к своему здоровью») и на работе (шкала Каразека), входили в стандартный опросник.

Результаты. Мужчины 25–44 лет с нарушением сна чаще отмечали, что работа им «не нравится» (52,2%) и их отношение к работе «среднее» (50,7%). Редко удается расслабиться и отдохнуть после обычного рабочего дня как мужчинам (46,8%), так и женщинам (56,6%). Женщины, испытывающие проблемы со сном (56,5%), отмечали, что они не могут спокойно отдохнуть дома. Как мужчины, так и женщины с нарушениями сна подтвердили, что серьезные конфликты в течение последних 12 мес в семье бывают: «несколько» (57,1 и 55,8% соответственно) или «часто» (53,3 и 68,4% соответственно). Женщины с продолжительностью сна 5–6 ч отвечали, что им «никогда» (36,4%) или «редко» (36,8%) удается расслабиться и отдохнуть после обычного рабочего дня; «повысилась» ответственность на работе у 33,3%; стали выполнять дополнительную работу 37,2%.

Заключение. Выявлена ассоциация нарушений сна, его продолжительности со стрессом как на работе, так и дома.

Ключевые слова: сон; нарушения сна; продолжительность сна; качество сна; стресс в семье; стресс на работе; популяция.

Контакты: Валерий Васильевич Гафаров; valery.gafarov@gmail.com

Для ссылки: Гафаров ВВ, Громова ЕА, Гагулин ИВ, Панов ДО, Трипельгорн АН, Гафарова АВ. Сон и стресс на работе, в семье среди лиц молодого возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):37–41. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-37-41

Sleep and stress at work and in the family among young people

Gafarov V.V.^{1,2}, Gromova E.A.^{1,2}, Gagulin I.V.^{1,2}, Panov D.O.^{1,2}, Tripelgorn A.N.^{1,2}, Gafarova A.V.^{1,2}

¹Scientific Research Institute for Therapy and Preventive Medicine, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk; ²Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Novosibirsk

^{1,2}175/1, B. Bogatkova St., Novosibirsk 630089, Russia

Objective: to investigate the relationship between the quality and duration of sleep and stress at work and at home in people aged 25–44 years living in Novosibirsk.

Material and methods. The study of a representative cohort of people aged 25–44 years was conducted in 2013–2016 in one of the districts of Novosibirsk (budget topic No. AAAA-A17-117112850280-2). A total of 975 individuals were examined (427 men, mean age – 34 ± 0.4 years, response rate – 71%; 548 women, mean age – 35 ± 0.4 years, response rate – 72%). The general examination was conducted according to the standard methods of the WHO program “MONICA-psychosocial (MOPSY)”. The standard Jenkins questionnaire was used to assess the quality and duration of sleep. Scales to assess stress at home (scale “Knowledge and attitude towards one’s own health”) and at work (Karazek scale) were included in the standard questionnaire.

Results. Men aged 25 to 44 with sleep disorders were more likely to report that they “dislike their work” (52.2%) and that their attitude towards work is “average” (50.7%). It is rare for both men (46.8%) and women (56.6%) to relax and have rest after a normal working day. Women with sleep problems (56.5 %) stated that they are unable to rest adequately at home. Both men and women with sleep disorders confirmed that there had been serious conflicts in the family in the last 12 months: “several” times (57.1 % and 55.8 % respectively) or “often” (53.3 % and 68.4 % respectively). Women with a sleep duration of 5–6 hours stated that they “never” (36.4 %) or “rarely” (36.8 %) manage to relax and recover after a regular working day; for 33.3 %, responsibilities at work have “increased”; 37.2 % have started to do extra work.

Conclusion. A correlation was found between sleep disturbances and their duration and stress both at work and at home.

Keywords: sleep; sleep disorders; sleep duration; sleep quality; family stress; stress at work; population.

Contact: Valery Vasilyevich Gafarov; valery.gafarov@gmail.com

For reference: Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Panov DO, Tripelgorn AN, Gafarova AV. Sleep and stress at work and in the family among young people. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):37–41. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-37-41

Нарушения сна тесно связаны со значительными медицинскими, психологическими и социальными нарушениями. Хроническое ограничение сна является растущей проблемой во многих странах. Поскольку стрессовые системы организма играют решающую роль в адаптации к постоянно меняющейся и сложной окружающей среде, важно задаться вопросом, влияет ли на эти системы потеря сна. Организм человека мобилизует защитные процессы в адаптивных усилиях по поддержанию гомеостаза. Если эти защитные механизмы не работают, может возникнуть бессонница. Кратковременная бессонница может быть вызвана изменением рутины, например психическим заболеванием, инвалидностью и стрессом [1].

Стресс — это сложное состояние с эмоциональными, когнитивными и биологическими факторами. Чрезмерный стресс вызывает длительную или кратковременную нетрудоспособность различных систем человека и активирует защитную систему центральной нервной системы [2].

Академия медицины сна и Общество исследования сна в США определили, что для поддержания оптимального здоровья взрослым требуется ≥ 7 ч сна в день [3]. Короткая продолжительность сна (< 7 ч в день) связана с неблагоприятными последствиями для здоровья, включая сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, диабет, депрессию и тревогу, а также с проблемами безопасности, связанными с вождением в сонном состоянии и травмами [4]. Дополнительные исследования показали, что продолжительность сна зависит от таких характеристик, как раса, образование, семейное положение, ожирение, курение и стрессовые события дома [5]. Было обнаружено, что связанные с работой факторы, такие как стресс на работе, рабочее время, посменная работа и физически тяжелая работа, связаны с продолжительностью и качеством сна [6, 7].

Несмотря на растущее признание последствий проблем со сном, особенно для работающего населения, число исследований связи между качеством и продолжительностью сна, а также психологическими стрессорами на работе и дома ограничено [8].

Целью нашего исследования стало изучение ассоциации между качеством сна, продолжительностью сна и стрессовыми ситуациями дома и на работе в открытой популяции молодых мужчин и женщин 25–44 лет, проживающих в г. Новосибирске.

Материал и методы. Скринирующее исследование репрезентативной выборки лиц 25–44 лет было про-

ведено в одном из районов г. Новосибирска (бюджетная тема № АААА-А17-117112850280-2): на V скрининге в 2013–2016 гг. обследовано 975 лиц (427 мужчины, средний возраст — $34 \pm 0,4$ года, респонс — 71%; 548 женщин, средний возраст — $35 \pm 0,4$ года, респонс — 72%). Общее обследование проводилось по стандартным методикам, включенным в программу ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)» [9].

Для оценки качества и продолжительности сна использовали стандартный опросник Дженкинса. Шкалы по стрессу дома (шкала «Знание и отношение к своему здоровью») и на работе (шкала Каразека) входили в стандартный опросник. Участники исследования самостоятельно заполняли опросник; лица, некорректно заполнившие анкету, были исключены из математического анализа. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS версия 20 [10]. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий «хи-квадрат» (χ^2) Пирсона. Достоверность была принята при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Среди лиц 25–44 лет, проживающих в г. Новосибирске, 39,4% мужчин и 44,8% женщин испытывали нарушения сна ($\chi^2 = 2,698$; $df = 1$; $p > 0,05$).

Таблица 1.

Нарушения сна и стресс на работе среди лиц 25–44 лет, проживающих в г. Новосибирске, n (%)

Table 1.

Sleep disorders and stress at work in people aged 25–44 living in Novosibirsk, n (%)

Категория опрошенных	Нравится ли Вам Ваша работа?				
	совсем не нравится	не нравится	средне	нравится	очень нравится
Мужчины:					
без нарушений сна	4 (57,1)	11 (47,8)	74 (49,3)	130 (68,8)	24 (75)
с нарушениями сна	3 (42,9)	12 (52,2)	76 (50,7)	59 (31,2)	8 (25)
всего	7 (100)	23 (100)	150 (100)	189 (100)	32 (100)
$\chi^2 = 17,661$; $df = 4$; $p < 0,001$					
Женщины:					
без нарушений сна	6 (42,9)	18 (56,2)	83 (52,2)	147 (57,6)	36 (55,4)
с нарушениями сна	8 (57,1)	14 (43,8)	76 (47,8)	108 (42,4)	29 (44,6)
всего	14 (100)	32 (100)	159 (100)	255 (100)	65 (100)
$\chi^2 = 2,073$; $df = 4$; $p > 0,05$					
	Удается ли Вам расслабиться и отдохнуть после обычного рабочего дня в течение последних 12 мес?				
	нет, никогда	редко	бывает всякое	часто	да, всегда
Мужчины:					
без нарушений сна	5 (50)	58 (53,2)	103 (57,5)	59 (75,6)	18 (72)
с нарушениями сна	5 (50)	51 (46,8)	76 (42,5)	19 (24,4)	7 (28)
всего	10 (100)	109 (100)	179 (100)	78 (100)	25 (100)
$\chi^2 = 12,415$; $df = 3$; $p < 0,05$					
Женщины:					
без нарушений сна	11 (50)	75 (43,4)	107 (54)	60 (74,1)	30 (69,8)
с нарушениями сна	11 (50)	98 (56,6)	91 (46)	21 (25,9)	13 (30,2)
всего	22 (100)	173 (100)	198 (100)	81 (100)	43 (100)
$\chi^2 = 25,434$; $df = 3$; $p < 0,001$					

При проведении сравнительного анализа в популяции мужчинам и женщинам был задан вопрос: «Нравится ли Вам Ваша работа?» Оказалось, что среди мужчин, испытывающих нарушения сна, преобладал ответ «не нравится» (52,2%) или «средне» (50,7%; $\chi^2=17,661$; $df=4$; $p<0,001$); а среди женщин с нарушениями сна отмечалась тенденция к преобладанию ответа «совсем не нравится» (57,1%; $\chi^2=2,073$; $df=4$; $p>0,05$).

На вопрос: «Удается ли Вам расслабиться и отдохнуть после обычного рабочего дня в течение последних 12 мес?» — мужчины с нарушениями сна чаще отвечали «редко» (46,8%), а среди мужчин без нарушений сна преобладали ответы «часто» (75,6%) и «да, всегда» (72%; $\chi^2=12,415$; $df=3$; $p<0,05$); аналогично среди женщин с нарушениями сна превалирует ответ «редко» (56,6%), а среди женщин без нарушений сна — ответы «часто» (74,1%) и «да, всегда» (69,8%; $\chi^2=25,434$; $df=3$; $p<0,001$; табл. 1).

На вопрос: «Мешает ли Вам что-нибудь спокойно отдохнуть дома?» среди мужчин с нарушениями сна наблюдалась тенденция к увеличению ответов «да» (45,8%; $\chi^2=2,834$; $df=1$; $p>0,05$), а среди женщин, испытывающих проблемы со сном, положительно ответили 56,5% респондентов ($\chi^2=19,001$; $df=1$; $p<0,001$). Всем участникам исследования был задан вопрос: «Были ли у Вас в семье серьезные конфликты в течение последних 12 мес?» Мужчины с нарушениями сна подтвердили, что «несколько» (57,1%) и «бывают часто» (53,3%; $\chi^2=10,477$; $df=3$; $p<0,05$); сходная картина наблюдается среди женщин с нарушениями сна — среди них

преобладают ответы «несколько» (55,8%) и «бывают часто» (68,4%; $\chi^2=11,970$; $df=3$; $p<0,01$; табл. 2).

Была проверена ассоциативная связь между продолжительностью сна и стрессом в открытой популяции лиц молодого возраста. Респондентам был задан вопрос: «Удается ли Вам расслабиться и отдохнуть после обычного рабочего дня в течение последних 12 мес?» Мы не нашли значимых различий среди мужчин ($\chi^2=3,348$; $df=8$; $p>0,05$). Среди женщин с продолжительностью сна 5–6 ч чаще встречались ответы «нет, никогда» (36,4%) и «редко» (36,8%; $\chi^2=19,433$; $df=8$; $p<0,05$). Следующий вопрос был: «Изменилась ли Ваша ответственность на работе в течение последних 12 мес?» Среди мужчин значимых различий выявлено не было ($\chi^2=5,521$; $df=4$; $p>0,05$), а среди женщин с продолжительностью сна 5–6 ч чаще встречался ответ «повысилась» (33,3%; $\chi^2=12,611$; $df=4$; $p<0,05$). В ответах на вопрос: «Изменилась ли Ваша нагрузка на работе в течение последних 12 мес?» в популяции мужчин различий не установлено ($\chi^2=8,935$; $df=4$; $p>0,05$). Стали выполнять дополнительную работу 37,2% женщин с продолжительностью сна 5–6 ч ($\chi^2=36,224$; $df=4$; $p<0,001$; табл. 3).

Обсуждение. Среди лиц 25–44 лет 39,4% мужчин и 44,8% женщин испытывали нарушения сна, что является высоким показателем. Существует мнение, что нарушение сна, вызванное различными факторами стресса, можно предотвратить и контролировать, контролируя повседневные привычки [11]. Учитывая вышеизложенные факты, мы задали респондентам вопросы, касающиеся стрессовых ситуаций, возникающих как дома, так и на работе.

В нашей популяции мужчины с нарушением сна чаще отвечали, что работа «не нравится» (52,2%) или отношение к работе «среднее» (50,7%); редко удается расслабиться и отдохнуть после обычного рабочего дня как мужчинам (46,8%), так и женщинам (56,6%). Женщины, испытывающие проблемы со сном (56,5%), отвечали, что они не могут спокойно отдохнуть дома. Как мужчины, так и женщины с нарушениями сна подтвердили, что в семье серьезных конфликтов в течение последних 12 мес было «несколько» (57,1 и 55,8%) или они «бывают часто» (53,3 и 68,4%). Женщины с продолжительностью сна 5–6 ч отвечали, что им «никогда» (36,4%) или «редко» (36,8%) удастся расслабиться и отдохнуть после обычного рабочего дня; «повысилась» ответственность на работе у 33,3%; стали выполнять дополнительную работу 37,2%.

Исследований связи между психосоциальными факторами стресса дома и на работе и проблемами со сном немного [12], особенно по сравнению с большим объемом исследований, изучающих связь между профессиональными стрессорами и другими показателями здоровья [13]. В литературе, посвященной работе и сну, основное вни-

Таблица 2. *Нарушения сна и стресс дома среди лиц 25–44 лет, проживающих в г. Новосибирске, n (%)*

Table 2. *Sleep disturbances and stress at home in people aged 25–44 living in Novosibirsk, n (%)*

Категория опрошенных	Мешает ли Вам что-нибудь спокойно отдохнуть дома?			
	нет	да		
Мужчины:				
без нарушений сна	179 (63,3)	64 (54,2)		
с нарушениями сна	104 (36,7)	54 (45,8)		
всего	283 (100)	118 (100)		
	$\chi^2=2,834$; df=1; p>0,05			
Женщины:				
без нарушений сна	201 (62,8)	90 (43,5)		
с нарушениями сна	119 (37,2)	117 (56,5)		
всего	320 (100)	207 (100)		
	$\chi^2=19,001$; df=1; p<0,001			
Были ли у Вас в семье серьезные конфликты в течение последних 12 мес?				
	не было	был один	несколько	бывают часто
Мужчины:				
без нарушений сна	176 (64)	36 (65,5)	24 (42,9)	7 (46,7)
с нарушениями сна	99 (36)	19 (34,5)	32 (57,1)	8 (53,3)
всего	275 (100)	55 (100)	56 (100)	15 (100)
	$\chi^2=10,477$; df=3; p<0,05			
Женщины:				
без нарушений сна	195 (60)	48 (54,5)	42 (44,2)	6 (31,6)
с нарушениями сна	130 (40)	40 (45,5)	53 (55,8)	13 (68,4)
всего	325 (100)	88 (100)	95 (100)	19 (100)
	$\chi^2=11,970$; df=3; p<0,01			

мание уделялось тому, как ненормированный рабочий день, особенно посменная работа, влияет на качество сна. Эти исследования показывают, что сменные типы графиков работы отрицательно влияют на режим сна [12–14], хотя некоторые работники способны переносить такие изменения лучше, чем другие [12]. Исследователи часто опираются на теоретическую основу модели R.A. Karasek (1979) [15] в отношении связи между здоровьем и психосоциальными факторами стресса на работе, такими как требования и контроль работы. Требования к работе включают в себя перегрузку работой, а также конфликтующие роли и задачи, в то время как контроль работы фокусируется на степени полномочий работников по принятию решений в отношении того, как они выполняют свою работу. Аргумент состоит в том, что высокие требования и низкий контроль являются факторами риска различных негативных последствий для здоровья [15]. Действительно, отдельные исследования показали, что эту теоретическую основу можно применить к проблемам со сном. Так, была подтверждена положительная связь между ролевым конфликтом и проблемами с засыпанием [16], между высокими требованиями к работе, нарушенным сном и невозможностью засыпать [12], взаимосвязь между общими показателями психосоциальных стрессоров и качеством сна [17]. Согласно метаанализу, проведенному В. Yang и соавт. [18], более высокий уровень стресса на работе, дисбаланс усилия/вознаграждения, высокий спрос, большая рабочая нагрузка, низкая социальная поддержка, а также семейные конфликты связаны с более высоким риском развития нарушения сна, что в некоторой степени согласуется с нашими результатами. Несмотря на то что механизм, с помощью которого стресс в семье и на работе приводит к бессоннице, до сих пор не ясен, исследователи продолжают сообщать о потенциальных путях, посредством которых стресс влияет на сон. Реактивность сна, которая была определена как склонность к выраженным нарушениям сна в ответ на стрессовое воздействие, рассматривается как преморбидная предрасположенность к бессоннице в будущем; возможно, понимание этого механизма позволит снизить риски, связанные с ролью стресса в развитии бессонницы [17]. Кроме того, в исследовании с участием близнецов было доказано, что реактивность сна в ответ на стресс включает существенный генетический элемент в дополнение к влиянию окру-

жающей среды [19]. Например, в исследовании, проведенном С. Huang и соавт. [20], показано взаимодействие между геном и стрессом на работе в отношении распространенности бессонницы, учитывая, что полиморфная область, связанная с геном переносчика серотонина (*5-HTTLPR*), может изменить влияние стресса, связанного с работой, на нарушения сна у рабочих. Ожидается, что дополнительные теоретические

Таблица 3. Продолжительность сна и стресс на работе среди лиц 25–44 лет, проживающих в г. Новосибирске, n (%)

Table 3. Sleep duration and stress at work among people aged 25–44 living in Novosibirsk, n (%)

Категория опрошенных с учетом продолжительности сна	Удается ли Вам расслабиться и отдохнуть после обычного рабочего дня в течение последних 12 мес?				
	нет, никогда	редко	бывает всякое	часто	да, всегда
Мужчины:					
5–6 ч	2 (20,0)	31 (28,4)	46 (25,6)	18 (23,1)	5 (19,2)
7–8 ч	7 (70,0)	64 (58,7)	119 (66,1)	51 (65,4)	18 (69,2)
9–10 ч	1 (10,0)	14 (12,8)	15 (8,3)	9 (11,5)	3 (11,5)
всего	10 (100)	109 (100)	180 (100)	78 (100)	26 (100)
$\chi^2=3,348$; df=8; p>0,05					
Женщины:					
5–6 ч	8 (36,4)	64 (36,8)	43 (21,5)	15 (18,5)	7 (16,3)
7–8 ч	11 (50,0)	94 (54,0)	137 (68,5)	55 (67,9)	30 (69,8)
9–10 ч	3 (13,6)	16 (9,2)	20 (10,0)	11 (13,6)	6 (14,0)
всего	22 (100)	174 (100)	200 (100)	81 (100)	43 (100)
$\chi^2=19,433$; df=8; p<0,05					
Изменилась ли Ваша ответственность на работе в течение последних 12 мес?					
	не изменилась	повысилась		понижилась	
Мужчины:					
5–6 ч	42 (24,0)	59 (28,2)		1 (5,6)	
7–8 ч	117 (66,9)	127 (60,8)		15 (83,3)	
9–10 ч	16 (9,1)	23 (11,0)		2 (11,1)	
всего	175 (100)	209 (100)		18 (100)	
$\chi^2=5,521$; df=4; p>0,05					
Женщины:					
5–6 ч	48 (20,4)	83 (33,3)		7 (16,7)	
7–8 ч	158 (67,2)	141 (56,6)		30 (71,4)	
9–10 ч	29 (12,3)	25 (10,0)		5 (11,9)	
всего	235 (100)	249 (100)		42 (100)	
$\chi^2=12,611$; df=4; p<0,05					
Изменилась ли Ваша нагрузка на работе в течение последних 12 мес?					
	стал выполнять дополнительную работу	не изменилась		уменьшилась или перестал выполнять дополнительную работу	
Мужчины:					
5–6 ч	44 (28,6)	43 (25,7)		15 (18,5)	
7–8 ч	99 (64,3)	108 (64,7)		51 (63,0)	
9–10 ч	11 (7,1)	16 (9,6)		15 (18,5)	
всего	154 (100)	167 (100)		81 (100)	
$\chi^2=8,935$; df=4; p>0,05					
Женщины:					
5–6 ч	70 (37,2)	56 (24,0)		12 (10,9)	
7–8 ч	109 (58,0)	146 (62,7)		75 (68,2)	
9–10 ч	9 (4,8)	31 (13,3)		23 (20,9)	
всего	188 (100)	233 (100)		110 (100)	
$\chi^2=36,224$; df=4; p<0,001					

и экспериментальные исследования, в частности, посвященные биологическим механизмам, улучшат наше понимание о том, как качество и продолжительность сна связаны со стрессом в семье и на работе [19].

Заключение. Мужчины с нарушением сна часто отмечают, что работа «не нравится» или отношение к работе «среднее». Редко удается расслабиться и отдохнуть после

обычного рабочего дня как мужчинам, так и женщинам. У половины пациентов с нарушениями сна имеются в семье серьезные конфликты в течение последних 12 мес. Женщины с продолжительностью сна 5–6 ч отмечают, что им «никогда» не удается (более одной трети) или «редко» удается (более одной трети) расслабиться и отдохнуть после обычного рабочего дня.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Han KS, Kim L, Shim I. Stress and sleep disorder. *Exp Neurol*. 2012 Dec;21(4):141–50. doi: 10.5607/en.2012.21.4.141. Epub 2012 Dec 26.
- Merrill RM. Mental Health Conditions According to Stress and Sleep Disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jun 29;19(13):7957. doi: 10.3390/ijerph19137957
- Consensus Conference Panel; Watson NF, Badr MS, Belenky G, et al. Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on the Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: Methodology and Discussion. *Sleep*. 2015 Aug 1;38(8):1161–83. doi: 10.5665/sleep.4886
- Liu Y, Wheaton AG, Chapman DP, Croft JB. Sleep duration and chronic diseases among U.S. adults age 45 years and older: evidence from the 2010 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Sleep*. 2013 Oct 1;36(10):1421–7. doi: 10.5665/sleep.3028
- Liu Y, Wheaton AG, Chapman DP, et al. Prevalence of Healthy Sleep Duration among Adults – United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Feb 19;65(6):137–41. doi: 10.15585/mmwr.mm6506a1
- Ota A, Masue T, Yasuda N, et al. Association between psychosocial job characteristics and insomnia: an investigation using two relevant job stress models – the demand-control-support (DCS) model and the effort-reward imbalance (ERI) model. *Sleep Med*. 2005 Jul;6(4):353–8. doi: 10.1016/j.sleep.2004.12.008. Epub 2005 Mar 31.
- Shockey TM, Wheaton AG. Short Sleep Duration by Occupation Group – 29 States, 2013–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017 Mar 3;66(8):207–13. doi: 10.15585/mmwr.mm6608a2
- Linton SJ. Does work stress predict insomnia? A prospective study. *Br J Health Psychol*. 2004 May;9(Pt 2):127–36. doi: 10.1348/135910704773891005
- World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1988.
- Bühl A, Zöfel P. SPSS Version 10. Einführung in die modern Datenanalyseunter Windows. 2005. 608 p.
- Han KS. Stress of the mid-life stage. *Korean J Stress Res*. 2007;15:263–70.
- Akerstedt T, Wright KP Jr. Sleep Loss and Fatigue in Shift Work and Shift Work Disorder. *Sleep Med Clin*. 2009 Jun 1;4(2):257–71. doi: 10.1016/j.jsmc.2009.03.001
- Van Laethem M, Beckers DGJ, Geurts SAE, et al. Perseverative Cognition as an Explanatory Mechanism in the Relation Between Job Demands and Sleep Quality. *Int J Behav Med*. 2018 Apr;25(2):231–42. doi: 10.1007/s12529-017-9683-y
- Seaward BL. Managing stress: principles and strategies for health and well-being. 6th ed. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers; 2009.
- Karasek RA. Job demands, job decision latitude, and mental strain: Implications for job redesign. *Admin Sci Q*. 1979;24(2):285–307. doi: 10.2307/2392498
- Pelfrene E, Vlerick P, Kittel F, et al. Psychosocial work environment and psychological well-being: assessment of the buffering effects in the job demand-control (-support) model in BELSTRESS. *Stress Health*. 2002;18(1):43–56. doi: 10.1002/smi.920
- Drake CL, Pillai V, Roth T. Stress and sleep reactivity: a prospective investigation of the stress-diathesis model of insomnia. *Sleep*. 2014 Aug 1;37(8):1295–304. doi: 10.5665/sleep.3916
- Yang B, Wang Y, Cui F, et al. Association between insomnia and job stress: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2018 Dec;22(4):1221–31. doi: 10.1007/s11325-018-1682-y
- Drake CL, Friedman NP, Wright KP Jr, Roth T. Sleep reactivity and insomnia: genetic and environmental influences. *Sleep*. 2011 Sep 1;34(9):1179–88. doi: 10.5665/SLEEP.1234
- Huang C, Li J, Lu L, et al. Interaction between serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and job-related stress in insomnia: a cross-sectional study in Sichuan, China. *Sleep Med*. 2014 Oct;15(10):1269–75. doi: 10.1016/j.sleep.2014.01.023. Epub 2014 Jun 14.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.09.2023/20.12.2023/22.12.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гафаров В.В. <https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Громова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8313-3893>

Гагулин И.В. <https://orcid.org/0000-0001-5255-5647>

Панов Д.О. <https://orcid.org/0000-0002-8101-6121>

Трипельгорн А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3898-3247>

Гафарова А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5380-9434>

Мультифокальная моторная невропатия: клиничко-нейрофизиологическая характеристика долгосрочного течения болезни



Гришина Д.А., Супонева Н.А., Тумилович Т.А., Пирадов М.А.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Проблеме многолетнего течения мультифокальной моторной невропатии (ММН) за рубежом уделено крайне мало внимания. В нашей стране катamnестических исследований ММН не проводилось вовсе. Тем не менее результаты подобного анализа крайне важны для понимания течения болезни и его прогноза.

Цель исследования — проанализировать клинические и нейрофизиологические данные пациентов с ММН с длительностью заболевания более 5 лет.

Материал и методы. В исследование включено 28 пациентов с ММН: 9 женщин (32%) и 19 мужчин (68%); медиана возраста на момент включения — 50 [44; 56] лет; медиана продолжительности заболевания — 10 [8; 13] лет. Проведен анализ медицинской документации, анамнестических данных; жалоб, результатов неврологического осмотра (с оценкой по шкалам MRC и INCAT) и электромиографии (ЭНМГ) длинных нервов рук.

Результаты. Медиана периода от момента дебюта заболевания до постановки диагноза составила 5,5 [2,0; 10,0] года. Парез <3 баллов по шкале MRC отмечен в мышцах — разгибателях кисти и пальцев (12/28; 43%), в медиальной (15/28; 53%) и ульнарной (20/28; 71%) группах мышц кистей, в мышцах — разгибателях (11/28; 39%) и сгибателях (9/28; 32%) стоп. Медиана суммарного балла оценки степени инвалидизации по шкале INCAT в руках составила 3 [2; 3], в ногах — 1 [0; 2]. Сравнительный анализ выраженности неврологического дефицита по шкалам MRC и INCAT в дебюте заболевания и в отдаленном катamnезе не продемонстрировал значимых различий ($p > 0,05$). Объективная оценка чувствительных нарушений не выявила изменений при тестировании тактильной, болевой и температурной чувствительности, при этом нарушение вибрационной чувствительности в нижних конечностях отмечено в половине случаев (14/28; 50%). При ЭНМГ-исследовании сохранялось соответствие электрофизиологическим критериям заболевания, у трети пациентов отмечено значительное вторичное повреждение аксонов моторных волокон нервов рук, в половине случаев зарегистрировано негрубое поражение аксонов сенсорных волокон.

Заключение. ММН является курабельным заболеванием. К сожалению, проведенный нами ретроспективный анализ выявил наличие в России проблем в диагностике и оказании качественной помощи данной категории пациентов. Задержка в диагностике, отсроченное начало лечения и несоблюдение графика патогенетической терапии приводят к стойкой инвалидизации пациентов.

Ключевые слова: мультифокальная моторная невропатия; отдаленный катamnез; ретроспективный анализ; электромиография.

Контакты: Дарья Александровна Гришина; dgrishina82@gmail.com

Для ссылки: Гришина ДА, Супонева НА, Тумилович ТА, Пирадов МА. Мультифокальная моторная невропатия: клиничко-нейрофизиологическая характеристика долгосрочного течения болезни. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):42–48.

DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-42-48

Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological features of the disease

Grishina D.A., Suponeva N.A., Tumilovich T.A., Piradov M.A.

Scientific Center of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia

Little attention has been paid abroad to the problem of the long-term course of multifocal motor neuropathy (MMN). In our country, catamnestic studies of MMN have not been conducted at all. However, the results of such an analysis are extremely important for understanding the course and prognosis of the disease.

Objective: to analyse the clinical and neurophysiological data of patients with MMN with a disease duration of more than 5 years.

Material and methods. The study included 28 patients with MMN: 9 women (32%) and 19 men (68%); the median age at admission was 50 [44; 56] years; the median disease duration was 10 [8; 13] years. Medical documentation, medical history, complaints, neurological examination results (scored on the MRC and INCAT scales) and results of electroneuromyography (ENMG) of the long nerves of the hands were analysed.

Results. The median time between onset of the disease and diagnosis was 5.5 [2; 10] years. Paresis <3 points on the MRC scale was found in the extensor muscles of the hand and fingers (12/28; 43%), in the median (15/28; 53%) and ulnar (20/28; 71%) muscle groups of the hands, in the extensors (11/28; 39%) and flexors (9/28; 32%) of the feet. The median total score for the degree of disability on the INCAT scale was 3 [2; 3] for the hands and 1 [0; 2] for the legs. The comparative analysis of the severity of the neurological deficits on the MRC and INCAT scales at the onset of the disease and in the long-term catamnestic revealed no significant differences ($p > 0.05$). An objective assessment of sensory disorders revealed no changes when testing tactile, pain and temperature sensitivity, while half of the cases (14/28; 50%) showed a distur-

bance of vibration sensitivity in the lower extremities. The ENMG examination was consistent with the electrophysiological criteria of the disease, one third of the patients showed significant secondary damage to the axons of the motor fibers of the hand nerves, and in half of the cases a slight impairment of the axons of the sensory fibers was registered.

Conclusion. MMN is a curable disease. Unfortunately, our retrospective analysis showed that in the Russian Federation there are problems with its diagnosis and quality care of this category of patients. Late diagnosis, delayed start of treatment and non-compliance with the schedule of pathogenetic therapy lead to persistent disability of patients.

Keywords: multifocal motor neuropathy; long-term catamnesis; retrospective analysis; electroneuromyography.

Contact. Daria Aleksandrovna Grishina; dgrishina82@gmail.com

For reference: Grishina DA, Suponeva NA, Tumilovich TA, Piradov MA. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological features of the disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):42–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-42-48

Мультифокальная моторная невропатия (ММН) — редкая хроническая дизиммунная невропатия, в основе которой лежит аутоиммунная агрессия против нодальных зон моторных нервных волокон, приводящая к формированию блоков проведения (БП) и, как следствие, к мышечной слабости [1]. Распространенность ММН, по данным разных авторов, составляет один-два случая на 100 тыс. населения в год, заболевают чаще лица мужского пола, в подавляющем большинстве случаев — работоспособного возраста. «Ядром» клинической картины является медленно прогрессирующий верхний вялый асимметричный преимущественно дистальный парапарез, реже — три- или тетрапарез. Чувствительные и проводниковые нарушения, пирамидная симптоматика не характерны [2]. В 2010 г. Европейской федерацией неврологических обществ / Обществом специалистов по заболеваниям периферических нервов (European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society, EFNS/PNS) были сформулированы диагностические критерии ММН, которые используются и в настоящее время [3]. Единственным эффективным методом патогенетической терапии является высокодозная внутривенная иммуноглобулиновая терапия (ВВИТ) [4].

Проблема многолетнего течения ММН уделено крайне мало внимания. Работы, опубликованные за рубежом и посвященные анализу многолетнего течения ММН, единичны, в основном они касаются оценки эффективности различных режимов введения внутривенного или подкожного иммуноглобулина, большинство из них включают малое количество пациентов. В нашей стране катамнестических исследований ММН не проводилось вовсе. Тем не менее результаты подобного анализа крайне важны, так как они дают понимание о течении болезни, ее прогнозе и влиянии на качество жизни пациента, а также необходимости в поддерживающей терапии с целью планирования затрат здравоохранения на лечение данной категории больных.

Цель исследования — проанализировать клинические и нейрофизиологические данные пациентов с ММН с длительностью заболевания более 5 лет.

Материал и методы. В регистре Центра заболеваний периферической нервной системы Научного центра неврологии (ФГБНУ НЦН) находятся 69 пациентов с диагнозом ММН. В настоящее исследование были включены 28 человек (40%) с длительностью заболевания более 5 лет: 9 женщин (32%) и 19 мужчин (68%); медиана возраста на момент включения в исследование составила 50 [44; 56] лет; медиана продолжительности заболевания — 10 [8; 13] лет. Прове-

дено смешанное ретроспективное и проспективное когортное исследование.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- соответствие диагностическим критериям ММН [3];
- подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- возраст младше 18 лет;
- наличие сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации.

Для всех пациентов, включенных в исследование, был проведен анализ медицинской документации, анамнестических данных, уточнение спектра сопутствующей патологии, длительности и особенностей течения заболевания, результатов лабораторного и инструментального обследований, проведенных ранее; проанализированы жалобы, результаты общего и неврологического осмотра с оценкой двигательной, чувствительной, координаторной и рефлекторной сфер, в том числе по международным шкалам Medical Research Council Scale for Muscle Strength sum score (MRC) [5] и Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) [6].

Всем пациентам проведена электронейромиография (ЭНМГ) с использованием четырехканального миографа Keypoint Clinical System (Medtronic, США) по стандартной методике (Е. Stalberg и соавт. [7]) при температуре поверхности тела не ниже 33 °С, которая контролировалась с помощью бесконтактного электронного температурного датчика, измерялась перед исследованием на уровне лучезапястного сустава с двух сторон. Исследовались двигательные и чувствительные волокна срединного и локтевого нервов с двух сторон. Анализировались общепринятые ЭНМГ-параметры. За нормативные принимались значения, рекомендованные J. Kimura [8], с коррекцией на лабораторную нормативную базу ФГБНУ НЦН.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2016 и программного обеспечения SPSS Statistics 23 (IBM, США). Основными используемыми показателями описательной статистики были процентная доля, среднее и стандартное отклонение, минимум и максимум, медиана и квартили (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Качественные данные описаны в виде частот и процентов.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол №10-4/21 от 17.11.2021).

Результаты. Клинико-anamнестическая характеристика. Медиана периода от момента дебюта заболевания до постановки диагноза у включенных в исследование пациентов составила 5,5 [2; 10] лет, а задержка в инициации лечения — 6 [4; 10] лет. Спектр ошибочных диагнозов включал: туннельный синдром (12/28; 43%), хроническую воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию (8/28; 28%), болезнь двигательного нейрона (5/28; 18%), остеохондроз (3/28; 11%).

На момент включения в исследование 20 (71%) пациентов получали ВВИТ: общая длительность терапии составила 4 [1; 8] года, интервал между поддерживающими курсами — 8 [5; 12] нед. Медиана продолжительности эффекта ВВИТ оказалась в пределах 4 [4; 6] нед. У каждого второго пациента отмечалось нарушение режима введения внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) или несоблюдение адекватной дозы; у каждого третьего — эффективность терапии была недостаточной (после введения ВВИГ степень пареза не изменялась или слабость регрессировала не более чем на 1 балл по шкале MRC).

В клинической картине пациентов с длительностью заболевания более 5 лет сохранялись жалобы на асимметричную слабость в проксимальных и дистальных отделах рук (соответственно в 35 и 100% случаев), а также в проксимальных и дистальных отделах ног (соответственно в 14 и 71% случаев). Похудание паретичных мышц, мышечные подергивания и нарушение мелкой моторики беспокоили всех пациентов. Жалобы на нарушение ходьбы предъявлял каждый третий больной (8/28; 28%), такое же количество пациентов (8/28; 28%) беспокоили чувствительные нарушения в конечностях (онемение и парестезии). Болевой синдром отсутствовал у всех пациентов.

Результат оценки основных групп мышц конечностей по шкале MRC у включенных в исследование пациентов

представлен в табл. 1. Отмечено большее вовлечение дистальных мышц конечностей с незначительным преобладанием слабости в доминантной руке ($p>0,05$).

Чаще всего у анализируемых пациентов с длительным катамнезом ММН парез 3 балла и менее по шкале MRC был отмечен в разгибателях кисти и пальцев (12/28; 43%), в медиальной (15/28; 53%) и ульнарной (20/28; 71%) группах мышц кистей, в разгибателях (11/28; 39%) и сгибателях (9/28; 32%) стоп (рис. 1). Медиана суммарного балла оценки степени инвалидизации по шкале INCAT в руках составила 3 [2; 3], в ногах — 1 [0; 2].

Сравнительный анализ выраженности неврологического дефицита у пациентов с ММН в дебюте заболевания (ретроспективная оценка) и в отдаленном катамнезе (оценка при включении в исследование) отчетливой динамики не продемонстрировал, значимых различий суммарных баллов по шкалам MRC и INCAT получено не было ($p>0,05$; табл. 2).



Число пациентов с парезом мышц правых верхней (а) и нижней (б) конечностей (≤ 3 балла по шкале MRC)
Number of patients with muscle paresis of the right upper (a) and lower (b) limbs (≤ 3 points on the MRC scale)

Таблица 1. *Выраженность пареза мышц конечностей у пациентов с ММН в отдаленном катамнезе, баллы по шкале MRC, Me [25-й; 75-й перцентили]*
Table 1. *Severity of limb muscle paresis in patients with MMN at long-term follow-up, MRC scale, Me [25th; 75th percentile]*

Группа мышц	Справа	Слева
Верхние конечности:		
мышцы, отводящие плечо	5 [5; 5]	5 [5; 5]
сгибатели предплечья	5 [4; 5]	5 [4; 5]
разгибатели предплечья	5 [4; 5]	5 [4,2; 5]
разгибатели кисти	4 [4; 4,7]	4 [2,2; 5]
разгибатели пальцев	3 [2; 4]	3,5 [2; 5]
сгибатели кисти/пальцев	5 [4; 5]	5 [4; 5]
медиальная группа мышц кисти	3 [1,2; 4]	3 [2; 4,7]
ульнарная группа мышц кисти	3 [1,2; 4]	3 [2; 4,7]
Нижние конечности:		
сгибатели бедра	5 [5; 5]	5 [5; 5]
разгибатели бедра	5 [5; 5]	5 [5; 5]
разгибатели голени	5 [5; 5]	5 [5; 5]
сгибатели голени	5 [5; 5]	5 [5; 5]
разгибатели стопы	4 [2; 5]	4 [3; 5]
сгибатели стопы	4 [3; 5]	4 [3; 5]

Таблица 2. *Выраженность неврологических нарушений у пациентов с ММН в дебюте и в отдаленном катамнезе заболевания, суммарный балл, Me [25-й; 75-й перцентили]*
Table 2. *Severity of neurological disorders in patients with MMN at the onset and long-term follow-up, total score, Me [25th; 75th percentile]*

Шкала	Оценка в дебюте болезни	Оценка в отдаленном катамнезе болезни	p
MRC	50 [46; 53]	53 [49; 56]	0,08
INCAT (руки)	3,3 [3; 4]	3 [2; 3]	0,1

Несмотря на то что треть пациентов предъявляли сенсорные жалобы, объективная оценка чувствительных нарушений не выявила изменений при тестировании тактильной, болевой и температурной чувствительности. При этом нарушение вибрационной чувствительности в нижних конечностях было отмечено в половине случаев (14/28; 50%).

Таким образом, анализ двигательных нарушений у пациентов с ММН на поздних сроках заболевания в нашей выборке продемонстрировал наличие достаточно выраженных стойких асимметричных парезов дистальных мышц рук у подавляющего большинства (70%) пациентов с высоким уровнем инвалидизации (INCAT — 3 балла), вовлечение мышц нижних конечностей с нарушением ходьбы

Таблица 3. Анализ результатов ЭНМГ моторных волокон периферических нервов рук у пациентов с ММН в отдаленном катамнезе

Table 3. Analysis of the results of ENMG of the motor fibers of the peripheral nerves of the hands in patients with MMN during long-term follow-up

Нерв	ЭНМГ-параметр	Значение	Нерв	ЭНМГ-параметр	Значение
n. medianus dex.	Число пациентов с зарегистрированным дМ-ответом, n (%)	20 (71)	n. medianus sin.	Число пациентов с зарегистрированным дМ-ответом, n (%)	20 (71)
	Латентность дМ-ответа, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N<3,5)	3,6 [3,4; 4]		Латентность дМ-ответа, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N<3,5)	3,6 [3,3; 3,8]
	Амплитуда дМ-ответа, мВ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N>5,0)	4,9 [1,4; 7,4]		Амплитуда дМ-ответа, мВ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N>5,0)	4,4 [1,4; 7,5]
	Длительность дМ-ответа, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [5,4; 6,4]		Длительность дМ-ответа, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,2 [5,4; 6,9]
	БП на уровне предплечья, n (%)	11 (39)		БП на уровне предплечья, n (%)	10 (35)
	Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	48,7 [43; 72]		Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	71 [56; 78]
	БП на уровне нижней трети плеча, n (%)	2 (7)		БП на уровне нижней трети плеча, n (%)	0
	Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [53; 65]		БП в проксимальном отделе (точка Эрба), n (%)	5 (18)
	БП в проксимальном отделе (точка Эрба), n (%)	5 (18)		Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	75 [66; 91]
	Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	75 [64; 89]		Число пациентов с дисперсией М-ответа, n (%)	0
n. ulnaris dex.	Число пациентов с дисперсией М-ответа, n (%)	0	n. ulnaris sin.	Число пациентов с дисперсией М-ответа, n (%)	0
	СПм, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N>50): предплечье	52 [49; 54]		СПм, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N>50): предплечье	52 [42; 54]
	локтевой сгиб	62 [50; 66]		локтевой сгиб	62 [56; 66]
	Число пациентов с зарегистрированным дМ-ответом, n (%)	23 (82)		Число пациентов с зарегистрированным дМ-ответом, n (%)	23 (82)
	Латентность дМ-ответа, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N<3,0)	3 [2,6; 3,6]		Латентность дМ-ответа, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N<3,0)	3 [2,6; 3,4]
	Амплитуда дМ-ответа, мВ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N>6,0)	5 [1,3; 7]		Амплитуда дМ-ответа, мВ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N>6,0)	4,6 [2; 7,7]
	Длительность дМ-ответа, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,8 [5,2; 6,3]		Длительность дМ-ответа, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,7 [5,3; 6,6]
	БП на уровне предплечья, n (%)	13 (46)		БП на уровне предплечья, n (%)	11 (39)
	Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	50 [40; 63]		Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	55 [45; 61]
	БП на уровне локтевого сустава, n (%)	0		БП на уровне локтевого сустава, n (%)	0
n. ulnaris dex.	БП на уровне плеча, n (%)	0	n. ulnaris sin.	БП на уровне плеча, n (%)	3 (11)
	Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [45; 74]		Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [45; 74]
	БП в проксимальном отделе (точка Эрба), n (%)	3 (11)		БП в проксимальном отделе (точка Эрба), n (%)	5 (18)
	Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	50 [50; 70]		Степень БП, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	83 [80; 93]
	Число пациентов с дисперсией М-ответа, n (%)	0		Число пациентов с дисперсией М-ответа, n (%)	0
	СПм, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N>50): предплечье	56 [43; 65]		СПм, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили] (N>50): предплечье	55 [50; 64]
	локоть	52 [41; 58]		локоть	48 [39; 57]

Примечание. дМ-ответ — дистальный моторный ответ; БП — блок проведения; СПм — скорость проведения по моторным волокнам. Здесь и в табл. 4: n — число пациентов; N — норма.

у каждого третьего пациента, а также отсутствие отчетливой положительной динамики на фоне проводимой терапии. Интересным также является факт наличия объективно выявляемых нарушений вибрационной чувствительности в ногах в половине случаев у пациентов с ММН в отдаленном анамнезе заболевания.

Нейрофизиологическая характеристика. У 29% включенных в исследование пациентов не удалось зарегистрировать М-ответ с короткой мышцы, отводящей большой палец (иннервация срединным нервом), у 18% — с мышцы, отводящей мизинец (иннервация локтевым нервом). Данные цифры косвенно отражают процент больных с выраженным поражением аксонов моторных волокон исследуемых нервов и их невозбудимость. Медиана амплитуд дистальных моторных ответов с мышц кистей оказалась на нижней границе нормы (табл. 3).

Комплексная оценка полученных данных показала, что в отдаленном анамнезе у пациентов с ММН, в основе которой лежит нодопатия моторных волокон, вторичная демиелинизация не развивается: латентность и длительность дМ-ответа, величины СПм в дистальных отделах находились в пределах нормы, форма моторного ответа оставалась сохранной (дисперсия М-ответа не регистрировалась). У всех пациентов, у которых регистрировался дМ-ответ, сохранялись моторные БП, которые чаще всего регистрировались на предплечье (для моторных волокон срединного нерва справа — в 39% случаев, слева — в 35%, для локтевого нерва справа — в 46% случаев, слева — в 39%), реже (до 20%) — в проксимальных отделах (точка Эрба). Ни у одного пациента с ММН, несмотря на проводимую патогенетическую терапию в отдаленном анамнезе заболевания, нормализации параметров исследования моторных волокон нервов рук отмечено не было (см. табл. 3).

Несмотря на то что средние ЭНМГ-параметры исследования сенсорных волокон нервов рук у пациентов с ММН на поздних сроках болезни оказались в пределах нормальных значений, снижение амплитуды потенциала действия сенсорных волокон (ПДСН) срединных нервов <15 мкВ было отмечено в 36% случаев (10/28), локтевых нервов — у половины пациентов (14/28; 50%; табл. 4).

Таким образом, в отдаленном анамнезе ММН у большинства пациентов сохраняется соответствие электродиагностическим критериям заболевания EFNS/PNS 2010, примерно у трети пациентов развивается значительное вторичное повреждение аксонов моторных волокон нервов рук, вторичная демиелинизация не характерна, и в половине случаев регистрируется негрубое вовлечение аксонов сенсорных волокон.

Обсуждение. Исследования, проведенные за рубежом, демонстрируют благоприятный профиль рассматриваемого заболевания на фоне регулярной ВВИТ. R.M. Van den Berg-Vos и соавт. [9] провели долгосрочное катamnестическое исследование 11 пациентов с ММН, получавших поддерживающую терапию ВВИГ. В ходе наблюдения частота введения и доза препарата определялись для каждого пациента индивидуально, период наблюдения составил от 4 до 8 лет. На фоне ВВИТ мышечная сила увеличилась, а инвалидизация в руках значительно снизилась при последнем контрольном обследовании по сравнению с осмотром до лечения. При ЭНМГ-исследовании у пациентов на фоне ВВИТ

моторный БП регрессировал в среднем в шести нервных сегментах, но в процессе наблюдения было отмечено появление БП в других сегментах. Подобные данные получили и другие авторы [10, 11].

J.M. Leger и соавт. [12] ретроспективно проанализировали данные 40 пациентов с ММН: из них 22 ранее не получали лечения, 18 — находились на поддерживающей ВВИТ. В период с 1995 по 2003 г. всем включенным в исследование пациентам проводили регулярную терапию. Суммарный балл по шкале MRC значительно увеличился у 14 из 22 пациентов, ранее не получавших лечения ($p < 0,0001$).

Таблица 4.

Анализ результатов ЭНМГ-исследования сенсорных волокон периферических нервов рук у пациентов с ММН в отдаленном анамнезе

Table 4.

Analysis of the results of an ENMG examination of the sensory fibers of the peripheral nerves of the hands in patients with MMN in the long-term follow-up

Нерв	ЭНМГ-параметр	Значение
n. medianus dex.	Число пациентов с зарегистрированным ПДСН, n (%)	28 (100)
	Латентность ПДСН, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N < 3,0$)	2,5 [2,2; 2,7]
	Амплитуда ПДСН, мкВ, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N > 15,0$)	22,8 [14; 27]
	СПс, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N > 50$)	64 [57; 68]
n. medianus sin.	Число пациентов с зарегистрированным ПДСН, n (%)	28 (100)
	Латентность ПДСН, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N < 3,0$)	2,5 [2,3; 2,7]
	Амплитуда ПДСН, мкВ, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N > 15,0$)	30 [16; 37]
	СПс, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N > 50$)	61 [56; 67]
n. ulnaris dex.	Число пациентов с зарегистрированным ПДСН, n (%)	28 (100)
	Латентность ПДСН, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N < 3,0$)	2,1 [2; 2,4]
	Амплитуда ПДСН, мкВ, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N > 15,0$)	15,7 [10; 28]
	СПс, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N > 50$)	59 [56; 64]
n. ulnaris sin.	Число пациентов с зарегистрированным ПДСН, n (%)	28 (100)
	Латентность ПДСН, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N < 3,0$)	2 [1,9; 2,3]
	Амплитуда ПДСН, мкВ, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N > 15,0$)	18 [12; 28]
	СПс, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили] ($N > 50$)	58 [55; 65]

Примечание. СПс — скорость проведения по сенсорным волокнам.

В конце периода наблюдения (в среднем $2,2 \pm 2,0$ года) только у 8 из 40 пациентов (22%) наблюдалась значительная ремиссия, тогда как 25 (68%) пациентов зависели от периодических инфузий ВВИГ. Количество БП уменьшилось или осталось неизменным у 12 пациентов, ранее не получавших лечения.

Ж. Nemoto и соавт. [13] ретроспективно оценили данные восьми пациентов с ММН в период с 2005 по 2020 г. Эффективность ВВИТ была отмечена у четырех пациентов. Двоим больным терапия не потребовалась из-за минимальной выраженности симптоматики со стабильным клиническим течением.

В нашей выборке мы получили иные результаты. Ретроспективно проанализировав данные о развитии и течении заболевания у 28 пациентов с ММН с медианой продолжительности заболевания 10 [8; 13] лет, мы отметили, что выраженность неврологического дефицита, оцениваемого по шкалам MRC и INCAT, в дебюте и в отделенном катамнезе болезни статистически значимо не различалась ($p > 0,05$); большинство пациентов на поздних сроках болезни имеют выраженные (> 3 баллов по шкале MRC) парезы дистальных мышц рук, приводящие к нарушению мелкой моторики (INCAT – 3 балла). Данный факт потребовал объяснения. Проанализировав сроки постановки диагноза и начала терапии, мы отметили, что задержка в установлении диагноза у включенных в исследование пациентов составила 5,5 [2,0; 10,0] года, а начало патогенетической терапии было отсрочено на 6 [4; 10] лет. Кроме того, треть пациентов на момент включения в исследование патогенетическую терапию не получали, а у каждого второго был нарушен режим ВВИТ. Таким образом, наше исследование продемонстрировало целый ряд проблем, с одной стороны, касающихся несвоевременной диагностики ММН в нашей стране, с другой – невысокого качества оказания помощи данной категории пациентов, и косвенно дает представление о течении заболевания без адекватной ВВИТ.

Интересные данные были получены при комплексном анализе результатов нейрофизиологического обследования наиболее вовлеченных при ММН периферических нервов – длинных нервов верхних конечностей. Мы показали, что

у включенных в настоящее исследование пациентов с ММН на поздних сроках заболевания в трети случаев отмечается значительно выраженное вторичное повреждение аксонов моторных волокон нервов рук, при этом вторичная демиелинизация моторных волокон не развивается и у половины отмечается негрубое вовлечение аксонов сенсорных волокон нервов рук. Кроме того, моторные БП при исследовании нервов рук (в случае регистрации дМ-ответа с мышц кисти амплитудой > 1 мВ) сохраняются в местах, нетипичных для компрессии, на протяжении всего периода течения заболевания. Ни у одного пациента с ММН, включенного в наше исследование, нормализации параметров исследования моторных волокон нервов рук не отмечено. Полученные нами результаты ЭМНГ у пациентов с ММН следует интерпретировать с учетом того факта, что у включенных в исследование пациентов патогенетическая терапия была начата с существенной задержкой и у большинства отмечено нарушение режима проведения патогенетической терапии в виде увеличения необходимого интервала между инфузиями. Кроме того, регистрация нейрофизиологических признаков грубого повреждения аксонов моторных волокон может объяснить отсутствие достаточного эффекта от ВВИТ у трети пациентов.

Выявленный в нашем исследовании факт вовлечения сенсорных волокон на поздних сроках заболевания у пациентов с ММН подтверждают и другие авторы, что требует отдельного анализа и осмысления [14, 15].

Заключение. ММН является поддающимся лечению заболеванием, при котором возможно сохранить высокий уровень независимости и самообслуживания пациентов, что было неоднократно подтверждено в ранее проведенных исследованиях. К сожалению, проведенный нами ретроспективный анализ выявил наличие в России проблем с диагностикой и оказанием качественной помощи данной категории пациентов. Показано, что поздняя диагностика, позднее начало патогенетической терапии и несоблюдение графика инфузий неизбежно приводят к инвалидизации больных с ММН. Авторы выражают надежду, что проект клинических рекомендаций по ММН будет утвержден на уровне Минздрава России и это позволит улучшить ситуацию в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nagale SV, Bosch EP. Multifocal motor neuropathy with conduction block: current issues in diagnosis and treatment. *Semin Neurol.* 2003 Sep;23(3):325-34. doi: 10.1055/s-2003-814745
2. Lawson VH, Arnold WD. Multifocal motor neuropathy: a review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Apr 5;10:567-76. doi: 10.2147/NDT.S39592
3. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2010 Dec;15(4):295-301. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00290.x
4. Keddie S, Eftimov F, van den Berg LH, et al. Immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Jan 11;1(1):CD004429. doi: 10.1002/14651858.CD004429.pub3
5. Супонева НА, Арестова АС, Мельник ЕА и др. Валидация шкалы суммарной оценки мышечной силы (MRC sum score) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни.* 2023;13(1):68-74. doi: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-68-74 [Suponeva NA, Arestova AS, Melnik EA, et al. Validation of the Medical Research Council sum score (MRCss) for use in Russian-speaking patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Nervno-myshechnyye bolezni = Neuromuscular Diseases.* 2023;13(1):68-74. doi: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-68-74 (In Russ.)].
6. Арестова АС, Мельник ЕА, Зайцев АБ и др. Шкала «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT) для оценки степени инвалидизации у больных хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией: лингвокультурная адаптация в России. *Нервно-мышечные болезни.* 2021;11(4):26-33. doi: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-26-33 [Arestova AS, Melnik EA, Zaytsev AB, et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Scale for the assessment of disability level in patients with chronic

inflammatory demyelinating polyneuropathy: linguocultural ratification in Russia. *Nervno-myshechnyye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2021;11(4):26-33. doi: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-26-33 (In Russ.).

7. Stalberg E, van Dijk H, Falck B, et al. Standards for quantification of EMG and neurography. *Clin Neurophysiol*. 2019 Sep;130(9):1688-729. doi: 10.1016/j.clinph.2019.05.008. Epub 2019 Jun 10.

8. Kimura J. Electrodagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice. 4th ed. Oxford University Press; 2013. 1176 p.

9. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment.

Brain. 2002 Aug;125(Pt 8):1875-86. doi: 10.1093/brain/awf193

10. Vucic S, Black KR, Chong PS, Cros D. Multifocal motor neuropathy: decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. *Neurology*. 2004 Oct 12;63(7):1264-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000140497.85952.f8

11. Azulay JP, Rihet P, Pouget J, et al. Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Apr;62(4):391-4. doi: 10.1136/jnnp.62.4.391

12. Leger JM, Viala K, Cancalon F, et al. Intravenous immunoglobulin as short- and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IVIg and of its predictive criteria in 40 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.

2008 Jan;79(1):93-6. doi: 10.1136/jnnp.2007.121756

13. Nemoto J, Shimizu F, Maeda T, et al. [Clinical features of 8 patients with multifocal motor neuropathy in the long-term follow-up]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2023 Apr 25;63(4):209-13. doi: 10.5692/clinicalneuro.cn-001810. Epub 2023 Mar 29 (In Japan.).

14. Lambrecq V, Krim E, Rouanet-Larriviere M, Laguery A. Sensory loss in multifocal motor neuropathy: a clinical and electrophysiological study. *Muscle Nerve*. 2009 Feb;39(2):131-6. doi: 10.1002/mus.21163

15. Delmont E, Benaim C, Launay M, et al. Do patients having a decrease in SNAP amplitude during the course of MMN present with a different condition? *J Neurol*. 2009 Nov;256(11):1876-80. doi: 10.1007/s00415-009-5217-0. Epub 2009 Jul 30.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
07.10.2023/19.12.2023/20.12.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>
Супонева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
Тумилов Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-9538-9690>
Пирадов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Кортизол как фактор, определяющий регуляцию апоптоза нейронов коры головного мозга в остром периоде ишемического инсульта (клинико-патоморфологическое исследование)

Сергеева С.П.¹, Савин А.А.², Литвицкий П.Ф.³, Горбачева Л.Р.¹, Люндуп А.В.^{1,4}, Бреславич И.Д.¹, Савин Л.А.²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

³Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁴Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

В ответ на развитие ишемического инсульта (ИИ) происходит закономерная активация стресс-реализующей системы. Особенности ее активации влияют на исход острого периода, прогноз восстановления и могут быть скорректированы. При этом остается неизученным вопрос роли стресс-реализующей системы в патогенезе ИИ.

Цель исследования — изучить влияние концентрации кортизола периферической крови на регуляцию апоптоза нейронов коры головного мозга в остром периоде ИИ.

Материал и методы. Проведено проспективное клинико-патоморфологическое исследование, в которое были включены 9 пациентов с ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии, поступивших в стационар и умерших в острейшем периоде ИИ при отсутствии инфекционных осложнений, аллергических реакций, онкологических заболеваний и которым не был проведен тромболизис. Исследовали кору головного мозга. На срезах непрямым иммунопероксидазным иммуногистохимическим методом выявляли нейронспецифическую енолазу (neuron-specific enolase, NSE), белок p53 (protein 53, p53), каспазу 3 (casp3), каспазу 8 (casp8), Fas-рецептор (CD95), Fas-лиганд (CD178), Fas-апоптоз-ингибиторную молекулу 2 (Fas apoptotic inhibitory molecule 2, FAIM2). Всего обработано 567 полей зрения для группы пациентов после ИИ и 63 поля зрения для группы контроля (три человека). До наступления летального исхода в крови методом иммуноферментного анализа были определены концентрации растворимых форм лиганда (sFasL) и рецептора (sFas) Fas, кортизола, адренокортикотропного гормона, адреналина, норадреналина (группу контроля составили 28 человек).

Результаты. Выявлены значимые корреляционные связи доли casp3-позитивных нейронов с концентрацией в периферической крови кортизола в зонах 2 ($r=0,263$; $p<0,01$) и 3 ($r=0,383$; $p<0,01$). В зоне 2 отмечены значимые отрицательные корреляционные связи с концентрациями sFas ($r=-0,177$; $p<0,05$) и sFasL ($r=-0,164$; $p<0,05$), в зоне 3 — значимые положительные корреляционные связи с соотношением концентраций sFasL и sFas ($r=0,240$; $p<0,01$). Доля Fas-позитивных нейронов в коре головного мозга значимо коррелировала с концентрацией растворимой формы этой молекулы (для зоны 1 — $r=0,222$, для зоны 2 — $r=0,438$, для зоны 3 — $r=0,289$; $p<0,01$) и соотношением концентраций sFasL и sFas (соответственно $r=0,231$, $r=0,266$ и $r=0,281$; $p<0,01$) в периферической крови.

Заключение. Концентрация кортизола в периферической крови является фактором, определяющим регуляцию апоптоза нейронов коры головного мозга в остром периоде ИИ.

Ключевые слова: апоптоз; инсульт; кортизол; адренокортикотропный гормон; стресс; адреналин; норадреналин.

Контакты: Светлана Павловна Сергеева; svetlanapalna@mail.ru

Для ссылки: Сергеева СП, Савин АА, Литвицкий ПФ, Горбачева ЛР, Люндуп АВ, Бреславич ИД, Савин ЛА. Кортизол как фактор, определяющий регуляцию апоптоза нейронов коры головного мозга в остром периоде ишемического инсульта (клинико-патоморфологическое исследование). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):49–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-49-56

Cortisol as a cerebral cortex neurons apoptosis regulator in acute phase of ischemic stroke (clinical and pathological study)

Sergeeva S.P.¹, Savin A.A.², Litvitsky P.F.³, Gorbacheva L.R.¹, Lyundup A.V.^{1,4}, Breslavich I.D.¹, Savin L.A.²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

¹1, Ostrovitianova St., Moscow 117997, Russia; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia;

³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁴6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

In response to ischemic stroke (IS) a natural activation of the stress-realizing system occurs. The features of this activation influence the outcome of the acute period and the prognosis of recovery and can be adjusted. At the same time, the role of the stress-realizing system in the pathogenesis of IS is still unexplored.

Objective: to investigate the effect of peripheral blood cortisol concentration on the regulation of apoptosis of neurons of the cerebral cortex in the acute phase of IS.

Material and methods. A prospective clinical and pathological study was performed. It included 9 patients with IS in the left middle cerebral artery territory who were admitted to hospital and died in the hyperacute phase of IS and had no infectious complications, allergic reactions or oncological diseases and who did not undergo thrombolysis. The cerebral cortex was examined. Neuron-specific enolase (NSE), protein 53 (p53), caspase 3, caspase 8, Fas receptor (CD95), and Fas apoptotic inhibitory molecule 2 (FAIM2) were determined on the slices using an indirect immunoperoxidase immunohistochemical staining method. A total of 567 microscopic fields were analysed for the group of patients with IS and 63 fields for the control group (three people). Before death, the blood concentrations of sFas, sFasL, cortisol, adrenocorticotrophic hormone, adrenaline and norepinephrine were determined by enzyme immunoassay (the control group consisted of 28 people).

Results. Significant correlation was found between the proportion of casp3-positive neurons and the concentration of cortisol in peripheral blood in zones 2 ($r=0.263$; $p<0.01$) and 3 ($r=0.383$; $p<0.01$). In the 2nd zone, significant negative correlation was found with the concentrations of sFas ($r=-0.177$; $p<0.05$) and sFasL ($r=-0.164$; $p<0.05$); in the 3rd zone, significant positive correlation was found with the ratio of the concentrations of sFasL and sFas ($r=0.240$; $p<0.01$). The proportion of Fas-positive neurons in the cerebral cortex correlated significantly with the concentration of the soluble form of this molecule (for the 1st zone — $r=0.222$, for the 2nd zone — $r=0.438$, for the 3rd zone — $r=0.289$; $p<0.01$) and the ratio of the concentrations of sFasL and sFas (respectively: $r=0.231$, $r=0.266$ and $r=0.281$; $p<0.01$) in the peripheral blood.

Conclusion. Peripheral blood cortisol concentration is a factor that determines the regulation of apoptosis of neurons in the cerebral cortex in the acute phase of IS.

Keywords: apoptosis; stroke; cortisol; adrenocorticotrophic hormone; stress; adrenaline; norepinephrine.

Contact: Svetlana Pavlovna Sergeeva; svetlanapalna@mail.ru

For reference: Sergeeva SP, Savin AA, Litvitsky PF, Gorbacheva LR, Lyundup AV, Breslavich ID, Savin LA. Cortisol as a cerebral cortex neurons apoptosis regulator in acute phase of ischemic stroke (clinical and pathological study). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):49–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-49-56

Ишемический инсульт (ИИ) — распространенное заболевание, которое имеет значимые для общества медико-социальные и экономические последствия [1]. Установлено, что во все периоды его развития (острейший, острый, восстановительный) одним из основных механизмов гибели нейронов головного мозга является апоптоз — сложный энергозависимый процесс регулируемого разрушения клетки [2]. В нейронах головного мозга при ИИ могут реализовываться механизмы апоптоза каспазозависимого, а также каспазозависимых внутреннего и внешнего путей [3]. В регуляции клеточной гибели, как проапоптотическому, большое значение придают транскрипционному фактору p53. Он связан с инициацией каспазозависимого и внутреннего каспазозависимого путей апоптоза [4]. Ранее мы публиковали данные об изменениях морфологической структуры коры головного мозга после ИИ и особенностях экспрессии нейронами и астроцитами фактора p53 [5], эта работа позволила сформулировать новые вопросы и послужила отправной точкой для представленного исследования. Каспаза-3 (casp3) считается универсальным индикатором апоптотической активности клетки, ее активация играет значимую роль в апоптозе нейронов и считается терминальным событием, предшествующим гибели клетки [6]. Внешний путь активации casp3 является casp8-зависимым и инициируется посредством связывания лигандов смерти с их рецепторами. Одними из таких являются лиганд и рецептор системы Fas. Существуют растворимые формы ее лиганда (sFasL) и рецептора (sFas), которые образуются в основном в результате шеддинга и альтернативного сплайсинга. При этом мембранные рецепторы могут быть активированы как растворимыми, так

и мембраносвязанными лигандами. В свою очередь растворимые формы рецепторов могут связывать и нейтрализовать лиганды [7]. В ряде работ отмечена значимость системы Fas/FasL в патогенезе острого периода и развития отдаленных последствий ИИ: объем повреждения нервной ткани при различной патологии был связан с концентрацией растворимых факторов Fas в крови и тяжестью состояния, в других работах было отмечено повышение уровней Fas и FasL в скомпрометированных участках головного мозга при моделировании различных неврологических расстройств, в том числе ИИ, у животных [8]. В то же время установление факта инициации апоптоза, а также активации в клетке апоптоз-индуцирующих каскадов не всегда означает, что эта клетка погибнет вообще или погибнет посредством реализации апоптоза. Апоптотический сигнал может оказывать эффекты, способствующие восстановлению и адаптации клеточной популяции к условиям, запустившим механизмы апоптоза [9]. Описано семейство Fas-ингибирующих молекул, наибольший интерес из которых в аспекте поднятой проблемы представляет молекула Faim2, повышение экспрессии которой приводит к уменьшению Fas-ассоциированного апоптоза нейронов при различных патологических состояниях [10].

Необходимо отметить также, что в условиях энергодефицита апоптоз не может быть полноценно реализован, в результате чего клетка переходит на реализацию другого варианта гибели, требующего меньше энергии и, вероятно, имеющего значение для ухудшения клинических проявлений инсульта и тяжести состояния пациента [11]. Исходя из вышесказанного, значимой представляется задача регулирования в нейронах головного мозга при развитии

ИИ апоптоза и процессов, сопряженных с его инициацией. Для этого требуется изучение влияния отдельных факторов на его реализацию и клиническую картину болезни. Ранее нами были получены данные о влиянии концентрации гормонов стресс-реализующей системы на исход острого периода ИИ и о морфологических изменениях головного мозга пациентов после ИИ [5, 12], которые свидетельствовали в пользу того, что в качестве одного из таких факторов может выступать концентрация кортизола в периферической крови. Показано, что концентрация кортизола оказывает влияние на реализацию нейронами апоптоза в культуре клеток и на животных моделях [13]. Концентрация кортизола в периферической крови увеличивается при развитии депрессии, что ассоциировано с активацией процессов гибели нейронов в головном мозге [14]. При этом почти у 40% пациентов, перенесших инсульт, развивается депрессия, что значительно ухудшает прогноз их восстановления [15]. В то же время ряд авторов рассматривают ИИ как стрессовое воздействие, в ответ на которое происходит закономерная активация стресс-реализующей системы. Особенности ее активации влияют на исход острого и прогноз восстановительного периода [16]. При этом существуют клинические способы, позволяющие регулировать интенсивность ответа стресс-реализующей системы, а также преобладающей оси (симпатоадреналовой, что считается протективным, или гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, с ее основным медиатором кортизолом, что ухудшает прогноз) [17, 18].

Цель настоящей работы — изучить влияние концентрации кортизола периферической крови на регуляцию апоптоза нейронов коры головного мозга в остром периоде ИИ (клинико-патоморфологическое исследование).

Материал и методы. Материалом исследования были образцы ткани коры головного мозга девяти пациентов (пять мужчин и четыре женщины) с впервые перенесенным ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии, поступивших в специализированный стационар в течение острейшего периода и умерших в период до 7 сут пребывания в стационаре, которым не была проведена реканализационная терапия и у которых на момент пребывания в стационаре не было аллергических реакций, инфекционных, онкологических и аутоиммунных заболеваний. Образцы ткани пациентов, умерших после ИИ, получали из биобанка патологоанатомического отделения клинической больницы №36 им. Ф.И. Иноземцева, группы контроля (три человека) — из биобанка «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения г. Москвы» в виде парафиновых блоков. Выполнение научной работы не влияло на факт проведения патологоанатомического исследования, не предполагало изменения его протокола и заключалось в дополнительном гистологическом и иммуногистохимическом исследовании образцов, предоставленных из биобанков.

Исследовали три зоны коры головного мозга: зона 1 прилежала непосредственно к очагу некротической ткани, зона 2 была отдалена от предыдущей на 4–7 см, зона 3 находилась в контралатеральном полушарии и была симметрична очагу ИИ. В группе контроля исследовали один образец ткани коры головного мозга области кровоснабжения левой средней мозговой артерии. Срезы толщиной 5 мкм изготавливали на ротационном микротоме Leica RM2125RT (Leica,

Германия). Полученные срезы изучали с помощью светового микроскопа AxioScope A1 (Carl Zeiss, Германия), оснащенного цифровой фотокамерой Canon Power Shot, с использованием программного обеспечения AxioVision LE (Carl Zeiss, Германия). Визуальную оценку и морфометрический анализ коры головного мозга проводили на полученных с использованием вышеуказанного оборудования цифровых фотографиях (объектив $\times 40$, апертура 0,9) с размером изображения 1300×1030 пикселей, реальным размером захваченной области 220×174 мкм (38×280 мкм²). Исследовали семь случайных полей зрения каждого из трех срезов каждой из трех зон у каждого из девяти человек группы пациентов с ИИ (189 полей зрения для каждой из трех зон). Всего обработано 567 полей зрения для группы пациентов после ИИ. В группе контроля у каждого из трех человек было обработано по семь полей зрения каждого из трех срезов ($n=63$).

На срезах непрямым иммунопероксидазным иммуногистохимическим методом выявляли нейронспецифическую енолазу (neuron-specific enolase, NSE), белок p53 (protein 53, p53), casp3, casp8, Fas-рецептор (CD95), Fas-лиганд (CD178), Fas-апоптоз-ингибиторную молекулу 2 (Fas apoptotic inhibitory molecule 2, FAIM2). Для иммунофенотипирования использовали моноклональные антитела к указанным белкам человека (Vision BioSystems Novocastra, Великобритания) и пероксидазную детекционную систему Peroxidase Detection System for Novocastra (Leica Microsystems, Германия), включающую вторичные универсальные биотинилированные антитела и стрептавидин-пероксидазный комплекс. Визуализация реакции осуществлялась с использованием DAB-хромогена. Для фонового контрастирования срезов применяли гематоксилин Майера.

У всех вышеуказанных пациентов при поступлении в стационар оценивали выраженность неврологического дефицита в баллах по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), а также при помощи стандартных тест-систем и многоканального спектрофотометра Multiscan EX (LabSystems, Финляндия) методом иммуноферментного анализа в периферической крови определяли содержание sFas, sFasL, кортизола, адренкортикотропного гормона (АКТГ), адреналина, норадреналина. Участие в исследовании не изменяло плана диагностических и лечебных мероприятий: все пациенты получали объем медицинской помощи в соответствии со стандартом медицинской помощи больным с инсультом (при оказании специализированной помощи). Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) и было одобрено Межвузовским комитетом по этике (выписка из протокола заседания от 26.09.2019 № 08-19), все участники были включены в исследование после подписания ими формы информированного согласия, одобренной этическим комитетом. Группу контроля для оценки лабораторных показателей составили 28 относительно здоровых сопоставимых по возрасту с группой исследования человек (15 мужчин и 13 женщин).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для проверки гипотезы о законе распределения дан-

ных применяли критерий Пирсона, критерий χ^2 и критерий Колмогорова—Смирнова. При неподтверждении нормальности распределения у выборки указывали медиану, в скобках приводили нижний и верхний квартили (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для работы с такими выборками использовали непараметрические методы. При подтверждении нормальности распределения количественные данные представляли в виде среднего (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Для сравнения средних использовали параметрические методы анализа. Оценка уровня значимости различия двух выборок (p-уровень) проводилась при помощи t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Средний возраст, включенных в исследование пациентов составил $66,9 \pm 9,9$ года, в группе контроля — $63,2 \pm 8,4$ года. Средний балл по шкале NIHSS при поступлении в стационар у пациентов с ИИ составил $14,1 \pm 3,3$. Основными заболеваниями системы кровообращения у всех пациентов, включенных в основную группу исследования, были артериальная гипертензия и атеросклероз. Основной причиной наступления летального исхода у пациентов, включенных в исследование, явилось развитие тромбоэмболии легочной артерии.

В таблице приведены концентрации исследованных показателей периферической крови в группе пациентов с ИИ и контрольной группе. Значимые различия выявлены по следующим из них: sFasL, кортизол, АКТГ ($p < 0,01$).

При окрашивании срезов коры головного мозга пациентов, умерших после ИИ, гематоксилином и эозином и выполнении иммуногистохимической реакции для выявления NSE были обнаружены изменения, характер которых зависел от удаленности зоны исследования от ишемического очага. Так, в зоне 1, прилежащей к области некротических изменений, и в зоне 2, находящейся на расстоянии 5–7 см от первой, цитоархитектоника была значительно изменена: отмечалась утрата дифференцированных слоев коры головного мозга.

В зоне 3 и в контрольной группе кора головного мозга имела характерную организацию. Как в ипсилатеральном (зоны 1 и 2), так и в контралатеральном очагу (зона 3) полушарии обращало на себя внимание диффузное «запустение» участков коры мозга. Выраженность указанных изменений в ипсилатеральном полушарии была большей и наиболее выраженной в зоне 1.

Во всех зонах исследования с использованием иммуногистохимической реакции для выявления NSE, рутинных методик окрашивания гематоксилином и эозином, по Ниссли и световой микроскопии были выявлены морфологические изменения, характерные для ишемического повреждения: в зоне 1 повреждению подверглись 90 [83,3; 94,7] % нейронов, в зоне 2 — 74,2 [69; 78,1] %, в зоне 3 доля поврежденных нейронов составляла 13,9 [9,8; 18,6] %, что также значительно отличалось от контрольных показателей (12,1 [8,3; 15,4] %). В очаге некроза и прилежащей к нему зоне 1 наблюдалась лейкоцитарная инфильтрация.

Во всех исследуемых зонах были выявлены изменения регионарного кровотока: венозная гиперемия, стаз, агрегация эритроцитов, периваскулярный отек, набухание эндотелиоцитов.

О реализации механизмов апоптоза в нейронах на гистологических срезах коры головного мозга пациентов,

умерших после ИИ, и в группе контроля судили по наличию в них белков p53, casp8, casp3, которые выявляли при помощи иммуногистохимического исследования (см. рисунок, а–е). В дублирующих срезах выполняли иммуногистохимическую реакцию для определения NSE.

В контрольных образцах доля p53-позитивных нейронов составила 20,4 [14,8; 25] %. В образцах всех зон после церебральной ишемии были выявлены значимые отличия от группы контроля ($p < 0,01$). В зоне 1 отмечалась максимальная представленность p53-позитивных нейронов, их доля составляла 85 [80; 90,9] %, что было значительно больше ($p < 0,01$), чем в зоне 2 (33,3 [27,6; 40,5] %). В зоне 3 доля p53-позитивных нейронов была значительно меньше ($p < 0,01$), чем во второй, и составила 26,1 [18,2; 33,3] %.

Максимальное процентное содержание нейронов, экспрессирующих casp3 (88,2 [81,3; 94,1] %), отмечалось в образцах зоны 1. По мере удаления от очага ишемии оно значительно уменьшалось до 50 [41,9; 55,6] % в зоне 2 и до 39,3 [34; 44,4] % в зоне 3. Во всех зонах образцов коры головного мозга после ИИ отличия от показателей группы контроля (19,7 [13,4; 26,3] %) были значимыми ($p < 0,01$).

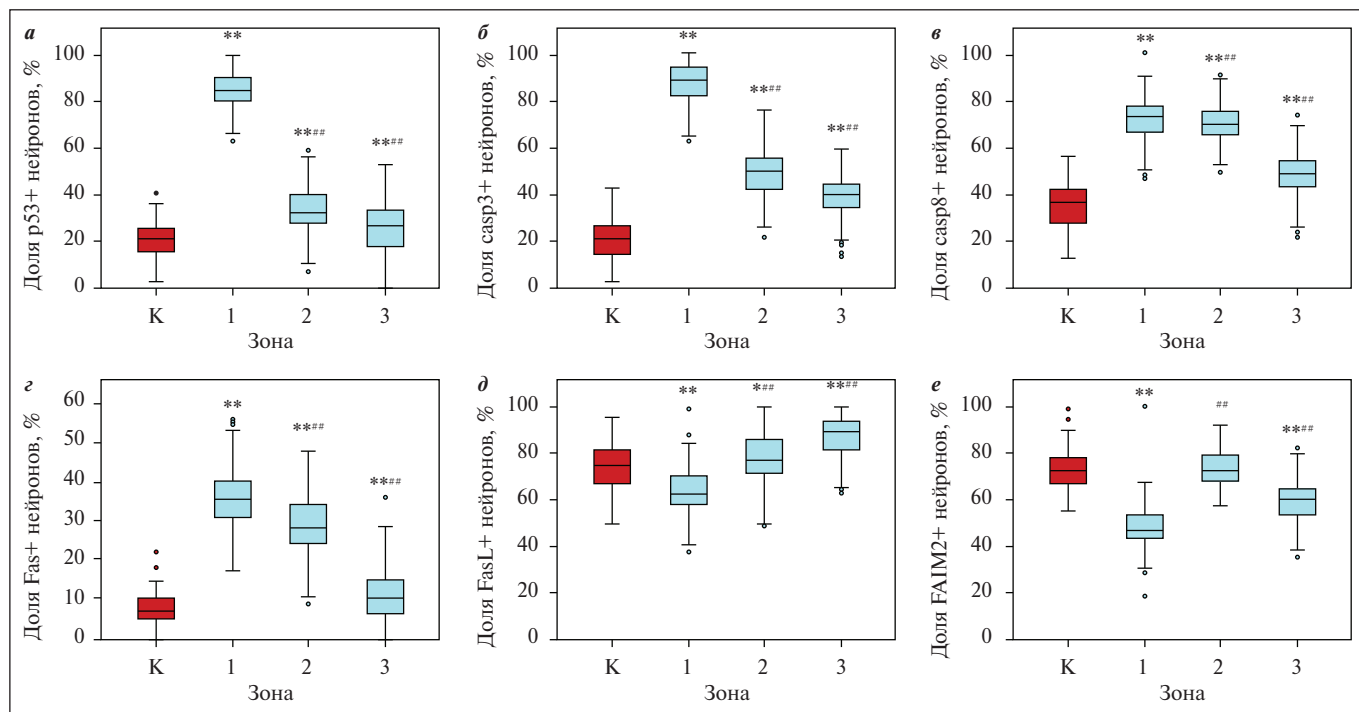
Casp8 в образцах зоны 1 была выявлена в 73,1 [66,7; 78,6] % нейронов, в зоне 2 — в 70,4 [65,6; 75,8] %, что значительно ($p < 0,01$) отличалось от зоны 1. В зоне 3 процентное содержание casp8-позитивных нейронов составило 48,5 [42,9; 54,5] %. Это также значительно отличалось как от показателей образцов зоны 2, так и от группы контроля (36,2 [28; 42,2] %).

Концентрации гормонов стресс-реализующей системы и растворимых регулирующих апоптоз факторов системы Fas в периферической крови пациентов в острейшем периоде ИИ и в группе контроля

Concentrations of hormones of the stress-realizing system and soluble apoptosis-regulating factors of the Fas system in the peripheral blood of patients in the acute phase of IS and in the control group

Показатель	Пациенты после ИИ	Группа контроля
sFas, пг/мл	124,3 $\pm$ 51,0	92,3 $\pm$ 26,6
sFasL, пг/мл	477,4 $\pm$ 220,4*	208,3 $\pm$ 67,1
sFasL/sFas, д. ед.	3,8 $\pm$ 0,5*	2,3 $\pm$ 0,3
Кортизол, нмоль/л	556,1 $\pm$ 54,0*	247,0 $\pm$ 45,7
АКТГ, пг/мл	17,6 $\pm$ 3,9*	7,9 $\pm$ 1,9
Адреналин, пг/мл	56,8 $\pm$ 21,8	62,1 $\pm$ 27,7
Норадреналин, пг/мл	126,4 $\pm$ 35,2	127,0 $\pm$ 14,5

Примечание. д. ед. — доля единицы (безразмерная величина); * — $p < 0,01$ по сравнению с контрольным значением.



Доля p53 (а), casp3 (б), casp8 (в), Fas (г), FasL (д), FAIM2 (е) -позитивных нейронов в образцах коры головного мозга пациентов после ИИ и группы контроля (К).

* – p-уровень отличия данных от контроля (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$);

– p-уровень отличия данных от предыдущей зоны (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

Proportion of p53 (a), casp3 (b), casp8 (c), Fas (d), FasL (e), FAIM2 (f)-positive neurons in cerebral cortex samples from patients with IS and the control group (K).

* – p-level of the difference between the data and the control (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$);

– p-level of the difference between the data and the previous zone (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

Таким образом, для острейшего периода ИИ характерно увеличение доли нейронов, которые экспрессируют белки, реализующие апоптоз, в коре головного мозга по сравнению с группой контроля. Характерной закономерностью является уменьшение доли p53-, casp8-, casp3-позитивных клеток по мере удаления от ядра ишемии.

Доля нейронов, экспрессирующих мембранные формы рецепторов Fas, в исследуемой зоне 1 была наибольшей (35,3 [30,4; 40] %) и значимо ($p < 0,01$) отличалась от группы контроля (7 [4,5; 10,3] %). В зонах 2 и 3 их количество значимо снижалось соответственно до 28,6 [24,1; 34,3] и 10,4 [6,1; 15,2] %. При этом только в зоне 3 увеличение доли Fas-позитивных нейронов соответствовало увеличению доли casp8 позитивных нейронов ($r = 0,174$; $p < 0,05$; см. рисунок, г–е).

Экспрессия мембранных форм лигандов Fas была выявлена на 63,6 [58,3; 70] % NSE-позитивных клеток в зоне 1, что значимо ($p < 0,01$) отличалось от контрольных образцов (75,5 [66,7; 81,5] %) в меньшую сторону, тогда как для зон 2 и 3 было характерно значимое увеличение доли нейрональных клеток, экспрессирующих FasL, – соответственно до 78,1 [71,4; 85,7] % ($p < 0,05$) и 89,1 [81,4; 93] % ($p < 0,01$). Увеличение доли FasL-позитивных нейронов по мере удаления от ишемического очага может быть механизмом саногенеза для предотвращения взаимодействия с FasL других клеточных элементов путем активации на них рецепторов смерти.

Доля FasL-позитивных ненейрональных клеток в группе контроля была наименьшей (11,8 [8,7; 16,3] %), что значимо отличалось от показателей образцов группы исследования. Так, для зоны 3 значение этого показателя составило 15,4 [10; 20] %, далее доля FasL-позитивных ненейрональных клеток значимо увеличивалась ($p < 0,01$) по мере приближения к ишемическому очагу и в зоне 2 составила 19 [14,3; 23,8] %, а в зоне 1 – 29,7 [26,4; 34,6] %.

Максимальная представленность FasL-позитивных ненейрональных клеток в зоне 1 может быть объяснена лейкоцитарной инфильтрацией.

В зоне 3 прослеживалась следующая закономерность: уменьшение доли Fas- и casp8-позитивных нейронов с увеличением доли FasL-позитивных ненейрональных клеток (соответственно $r = -0,160$; $p < 0,05$ и $r = -0,211$; $p < 0,01$). Корреляционные связи между этим параметром и долей casp3-позитивных нейронов не выявлены. Следовательно, в этой зоне Fas-опосредованный апоптоз не является основным механизмом гибели нейронов.

Доля FAIM2-позитивных нейронов в зоне 2 составляла 73 [67,9; 78,9] % и значимо не отличалась от показателей образцов в группе контроля (72,4 [66,1; 76,8] %). В остальных зонах исследования отличия от контроля были значимыми ($p < 0,01$), а значения показателей – меньшими. Так, в зонах 1 и 3 они составили 47,1 [42,9; 52,9] и 59 [52,9; 63,8] % соответственно. При этом в контрольной группе была прямая значимая корреляционная связь между долей экспрес-

сирующих FAIM2 нейронов и долей p53-позитивных нейронов ($r=0,282$; $p<0,05$), а в зоне 3 — обратная ($r=-0,177$; $p<0,05$). Для зоны 2 был получен отрицательный коэффициент корреляции доли FAIM2-позитивных нейронов и доли нейронов, экспрессирующих casp3 ($r=-0,183$; $p<0,05$), а в зоне 1 — мембранную форму FasL ($r=-0,148$; $p<0,05$). Это свидетельствует в пользу того, что после ишемического повреждения головного мозга в нейронах его коры конкурируют за возможность реализации механизмы адаптации и программируемой гибели. В контрольных образцах наблюдаются параллельное сосуществование и синергия этих процессов.

Распространенность и локализация нейронов, экспрессирующих реализующие апоптоз белки p53, casp8, casp3, в коре головного мозга не коррелировала с тяжестью неврологического дефицита, выраженного в баллах по шкале NIHSS, ни для одной исследуемой зоны. Это свидетельствует о стереотипном ответе на ишемическое повреждение независимо от его клинической тяжести.

Не было выявлено значимых связей между долями p53-, casp8-, casp3-позитивных нейронов.

На долю p53- и casp8-позитивных нейронов не оказывала влияния концентрация в периферической крови ни одного из исследованных эффекторов стресс-реализующих систем и регулирующих апоптоз факторов.

В зонах 2 и 3 выявлены значимые корреляционные связи доли casp3-позитивных нейронов с концентрацией кортизола в периферической крови. При этом с повышением концентрации кортизола увеличивалась доля нейронов, экспрессирующих casp3, как в зоне 2 ($r=0,263$; $p<0,01$), так и в зоне 3 ($r=0,383$; $p<0,01$). В зоне 2 отмечены значимые отрицательные корреляционные связи с концентрациями sFas ($r=-0,177$; $p<0,05$) и sFasL ($r=-0,164$; $p<0,05$), в зоне 3 — значимые положительные корреляционные связи с соотношением концентраций sFasL и sFas ($r=0,240$; $p<0,01$).

Доля Fas-позитивных нейронов значимо коррелировала с концентрацией растворимой формы этой молекулы и соотношением концентраций sFasL и sFas в периферической крови. Это обосновывает возможность перекрестного прогнозирования и экстраполяции данных о динамике концентрации растворимых форм и представленности в нейронах коры головного мозга мембранных форм рецепторов и лигандов системы Fas. Так, для sFasL коэффициенты корреляции составили для зоны 1 — $r=0,222$, для зоны 2 — $r=0,438$, для зоны 3 — $r=0,289$, $p<0,01$; для соотношения концентраций sFasL и sFas — соответственно $r=0,231$, $r=0,266$ и $r=0,281$, $p<0,01$. При этом для мембранной формы рецептора системы Fas, а также для FAIM2 корреляционные связи с вышеуказанными показателями были незначимыми.

Таким образом, в острейшем периоде ИИ увеличение эффективности атаки растворимыми регулирующими механизмы реализации апоптоза лигандами соответствует усилению экспрессии нейронами лигандов смерти системы Fas и сопряженных с рецептором Fas молекул FAIM2, связанных с ингибированием сигнальных путей программируемой гибели клетки.

При корреляционном анализе с показателями концентраций гормонов стресс-реализующей системы в периферической крови были выявлены следующие значимые корреляционные связи.

Доля Fas-позитивных нейронов в образцах коры головного мозга не коррелировала ни с одним из исследованных параметров.

В зоне 2 наблюдалось максимальное количество значимых корреляционных связей. Так, доля FasL-позитивных нейронов значимо коррелировала с концентрацией АКТГ ($r=-0,362$; $p<0,01$), кортизола ($r=-0,212$; $p<0,01$), норадреналина ($r=0,410$; $p<0,01$). В этой же зоне выявлена отрицательная корреляционная связь концентрации кортизола с долей FAIM2-позитивных нейронов ($r=-0,177$; $p<0,05$).

В зоне 1 из всех рассмотренных параметров коррелировали лишь концентрация АКТГ в периферической крови и доля FasL-позитивных нейронов ($r=-0,152$; $p<0,05$). В зоне 3 доля FasL-позитивных нейронов значимо коррелировала с концентрацией в периферической крови адреналина ($r=0,219$; $p<0,01$), норадреналина ($r=0,230$; $p<0,01$), АКТГ ($r=-0,264$; $p<0,01$).

Доля FasL-позитивных нейронов в коре головного мозга значимо коррелировала с тяжестью неврологического дефицита, выраженного в баллах по шкале NIHSS, во всех исследуемых зонах (соответственно для зон 1, 2 и 3: $r=0,191$, $r=0,427$, $r=0,294$; $p<0,01$). Также с тяжестью неврологического дефицита коррелировала доля FAIM2-позитивных нейронов в зоне 2.

Обсуждение. Исходя из полученных результатов, можно заключить, что для острейшего периода ИИ характерно наличие противоположных закономерностей экспрессии FasL и Fas в нейронах коры головного мозга. Они заключаются в снижении представленности Fas-позитивных нейронов и увеличении доли FasL-позитивных нейронов по мере удаления от ишемического очага. Наименьшая доля FAIM2-позитивных нейронов в зоне 1 обеспечивает наибольшую вероятность развития Fas-регулируемого апоптоза расположенных в ней нейронов. Максимальная доля FAIM2-позитивных нейронов в зоне 2 связана с большей (по сравнению с зоной 3) представленностью в ней рецептора Fas, связанного с этим белком. Также это может свидетельствовать о том, что здесь наиболее активно реализуются процессы нейропластичности, направленные на формирование новых и перераспределение старых межнейронных взаимодействий. Важным результатом стало и выявление значимых различий между значением исследуемых показателей группы контроля и расположенной в контралатеральном очагу полушарии зоной 3. Это свидетельствует о том, что изменения при локальной церебральной ишемии затрагивают противоположное полушарие.

Полученные факты позволяют сделать выводы о том, что при ишемическом повреждении головного мозга увеличивается эффективность атаки регулирующими апоптоз лигандами рецепторов Fas (в периферической крови увеличивается соотношение концентраций растворимых форм лигандов и рецепторов), в том числе и на поверхности нейронов. При этом в зоне 1 низкая доля FAIM2-позитивных нейронов может свидетельствовать о высокой вероятности их ответа на такое лиганд-рецепторное взаимодействие развитием клеточной гибели, т. е. диапазон возможных адаптационных решений (возможных вариантов изменения функционирования нейрона при изменении среды микроокружения) в этой зоне сужен. Таким образом, в зоне 1 по сравнению с другими исследованными зо-

нами ответ нейронов на любую стимуляцию характеризуется максимальной ригидностью. Следовательно, эта зона не является перспективной терапевтической мишенью, попытки сохранения в ней жизнеспособности нейронов, вероятно, нецелесообразны. Основная терапевтическая задача состоит в оптимизации отграничения за счет нее ишемического очага от жизнеспособной функционально активной нервной ткани.

Для зоны 2 характерно (однако в меньшей степени по сравнению с зоной 1) увеличение эффективности атаки регулируемыми апоптоз лигандами рецепторов Fas. При этом максимальная доля FAIM2-позитивных нейронов свидетельствует о большей, чем в других зонах, возможности нейронов отвечать на регулирующий апоптоз стимул не активацией сигнальных каскадов, ведущих клетку к самоуничтожению, а тех, которые ведут к адаптивным перестройкам ее структуры и функции (выживание, синаптогенез, спраунтинг, прунинг). Таким образом, в зоне 2 по сравнению с другими исследованными зонами ответ нейронов на стимуляцию характеризуется широким диапазоном возможных адаптационных решений. Зона 2, с ее максимальной чувствительностью к воздействию регулирующих апоптоз факторов и максимальным диапазоном адаптационного ответа, обладает наибольшим нейропластическим потенциалом для восстановления утраченных функциональных межнейронных связей. В этой зоне также отмечена значимая корреляция доли casp3-позитивных нейронов с концентрацией кортизола в периферической крови. При этом с повышением концентрации кортизола увеличивалась доля нейронов, экспрессирующих casp3. Учитывая адаптивный резерв этой зоны и негативное влияние на него повышения концентрации кортизола, с клинической точки зрения в реабилитационной практике целесообразным представляется применение медикаментозной и немедикаментозной терапии, косвенно направленной на относительное снижение уровня этого гормона в крови: своевременное выявление и лечение депрессии, использование методов когнитивно-поведенческой психотерапии для формирования активных копинг-стратегий, характери-

зующихся преобладанием симпатoadренальной оси при ответе на стрессовое воздействие [18–20].

В зоне 3 за счет наименьшей представленности нейронов, экспрессирующих рецепторы смерти Fas, и наибольшей – нейронов, экспрессирующих FasL, снижена вероятность взаимодействия рецепторов смерти на нейронах со своими лигандами с последующей реализацией внутриклеточных сигнальных каскадов, ведущих к гибели. Это подтверждается тем, что в зоне 3 выявлена наименьшая доля p53-, casp3-, casp8-позитивных нейронов. Доля FAIM2-позитивных нейронов в этой зоне значимо меньше, чем в зоне 2, что свидетельствует о меньшем диапазоне возможных адаптационных решений в зоне 3 по сравнению с зоной 2.

Таким образом, максимальное модулирующее действие на регуляцию механизмов апоптоза гормоны стресс-реализующей системы оказывают в зоне 2, при этом (учитывая отрицательный коэффициент корреляции его концентрации с долей FAIM2-позитивных нейронов) повышение концентрации кортизола приводит к сужению диапазона адаптационных решений и повышает вероятность реализации программируемой клеточной гибели (исходя из положительных значений коэффициентов корреляции концентрации кортизола с долей нейронов, экспрессирующих реализующие апоптоз белки).

Заключение. Концентрация кортизола в периферической крови является фактором, определяющим регуляцию апоптоза нейронов коры головного мозга в остром периоде ИИ.

Высокие значения концентрации кортизола и АКТГ в периферической крови ассоциированы с увеличением доли нейронов, реализующих механизмы апоптоза. Концентрация растворимой формы Fas и соотношение концентраций sFasL и sFas в периферической крови значимо коррелирует с долей Fas-позитивных нейронов, что обосновывает возможность перекрестного прогнозирования и экстраполяции данных о динамике концентрации растворимых форм и представленности в нейронах коры головного мозга мембранных форм рецепторов и лигандов системы Fas.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ризаев ЖА, Хайдаров НК. Клиническое, эпидемиологическое и этиопатогенетическое исследование ишемического инсульта. *Журнал неврологии и нейрохирургических исследований*. 2020;1(1):11–5. doi: 10.26739/2181-0982-2020-1-2 [Rizaev JA, Khaydarov NK. Clinical, epidemiological and etiopathogenetic study of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i neyrokhirurgicheskikh issledovaniy = Journal of Neurology and Neurosurgery Research*. 2020;1(1):11–15. doi: 10.26739/2181-0982-2020-1-2 (In Russ.)].
2. Lossi L. The concept of intrinsic versus extrinsic apoptosis. *Biochem J*. 2022 Feb 11;479(3):357–84. doi: 10.1042/BCJ20210854
3. Mohtasham N, Mahmoudabadi RZ, Mohajertehran F. Extrinsic and intrinsic pathways of apoptosis and related molecules in ischemic stroke. *Central Asian J Med Pharm Sci Innovat*. 2021;1(4):194–204. doi: 10.22034/CAJMPSCI.2021.04.04
4. Almeida A, Sanchez-Moran I, Rodriguez C. Mitochondrial-nuclear p53 trafficking controls neuronal susceptibility in stroke. *IUBMB Life*. 2021 Mar;73(3):582–91. doi: 10.1002/iub.2453. Epub 2021 Mar 2.
5. Сергеева СП, Савин АА, Шишкина ЛВ, Виноградов ЕВ. Головной мозг после ишемического инсульта: клинико-гистологическое исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3–2):66–70. doi: 10.17116/jnevro20171173266-70 [Sergeeva SP, Savin AA, Shishkina LV, Vinogradov EV. The brain after ischemic stroke: a clinical/histological study. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(3–2):66–70. doi: 10.17116/jnevro20171173266-70 (In Russ.)].
6. Ostapchenko VG, Snir J, Suchy M, et al. Detection of Active Caspase-3 in Mouse Models of Stroke and Alzheimer's Disease with a Novel Dual Positron Emission Tomography/Fluorescent Tracer [68Ga] Ga-TC3-OGDOTA. *Contrast Media Mol Imaging*. 2019;2019(6403274):1–17. doi: 10.1155/2019/6403274
7. Devel L, Guedeney N, Bregant S, et al. Role of metalloproteases in the CD95 signaling pathways. *Front Immunol*. 2022 Dec 5;13:1074099. doi: 10.3389/fimmu.2022.1074099
8. Lorente L, Martin MM, Perez-Cejas A, et al. Blood soluble Fas concentrations and ischemic stroke patient mortality. *Expert Rev Mol Diagn*. 2022 Dec;22(12):1117–21. doi: 10.1080/14737159.2022.2165913. Epub 2023 Jan 9.

9. Ichim G, Tait SW. A fate worse than death: apoptosis as an oncogenic process. *Nat Rev Cancer*. 2016 Aug;16(8):539-48. doi: 10.1038/nrc.2016.58. Epub 2016 Jul 1.
10. Falkenburger B, Reich A. The two sides of Faim2: modulation of cell death and regeneration. *J Neurol Neuromed*. 2017;2(1):14-8.
11. Mao R, Zong N, Hu Y, et al. Neuronal Death Mechanisms and Therapeutic Strategy in Ischemic Stroke. *Neurosci Bull*. 2022 Oct;38(10):1229-47. doi: 10.1007/s12264-022-00859-0. Epub 2022 May 5.
12. Сергеева СП, Савин АА, Литвицкий ПФ и др. Закономерности активации стресс-реализующей системы и ее влияние на течение и исход острого периода ишемического инсульта. *Вестник новых медицинских технологий*. 2022;16(2):6-12.
13. Xu B, Lang LM, Li SZ, et al. Cortisol Excess-Mediated Mitochondrial Damage Induced Hippocampal Neuronal Apoptosis in Mice Following Cold Exposure. *Cells*. 2019 Jun 18;8(6):612. doi: 10.3390/cells8060612
14. Lucassen PJ, Heine VM, Muller MB, et al. Stress, depression and hippocampal apoptosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2006 Oct;5(5):531-46. doi: 10.2174/187152706778559273
15. Парфенов ВА. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(4):84-8. doi: 10.14412/2074-2711-2012-428 [Parfenov VA. Poststroke depression: prevalence, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(4):84-8. doi: 10.14412/2074-2711-2012-428 (In Russ.)].
16. Котов СВ, Исакова ЕВ, Егорова ЮВ. Постинсультная депрессия и возможности антидепрессантов в повышении эффективности нейрореабилитации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):110-6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-110-116 [Kotov SV, Isakova EV, Egorova YuV. Post-stroke depression and the abilities of antidepressants to enhance the effectiveness of neurorehabilitation. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):110-6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-110-116 (In Russ.)].
17. Ли С, Розыбакиева З, Асимов М, Багирова Ф. Психотерапия на базе копинг-стратегии. Сравнение современных методов. *Валеология: Здоровье, Болезнь, Выздоровление*. 2022;(4):141-6. [Lee S, Rozybakieva Z, Asimov M, Bagiyarova F. Psychotherapy based on coping strategy. Comparison of modern methods. *Valeologiya: Zdorov'ye, Bolezni, Vyzdorovleniye = Valeology: Health – Illness – Recovery*. 2022;(4):141-6 (In Russ.)].
18. De Kloet ER, Joëls M. The cortisol switch between vulnerability and resilience. *Mol Psychiatry*. 2023 Jan 4. doi: 10.1038/s41380-022-01934-8. Epub ahead of print.
19. Perez-Tejada J, Garmendia L, Labaka A, et al. Active and Passive Coping Strategies: Comparing Psychological Distress, Cortisol, and Proinflammatory Cytokine Levels in Breast Cancer Survivors. *Clin J Oncol Nurs*. 2019 Dec 1;23(6):583-90. doi: 10.1188/19.CJON.583-590
20. Hinwood M, Ilicic M, Gyawali P, et al. Psychological Stress Management and Stress Reduction Strategies for Stroke Survivors: A Scoping Review. *Ann Behav Med*. 2023 Feb 4;57(2):111-30. doi: 10.1093/abm/kaac002

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

09.09.2023/15.01.2024/19.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Сергеева С.П. <https://orcid.org/0000-0002-0083-1213>

Савин А.А. <https://orcid.org/0000-0003-2413-7311>

Литвицкий П.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>

Горбачева Л.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3910-8831>

Людуп А.В. <https://orcid.org/0000-0002-0102-5491>

Бреславич И.Д. <https://orcid.org/0000-0002-9321-9102>

Савин Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-3557-8780>

Оценка терапевтической эффективности препарата Цитохром С в терапии астении у амбулаторных пациентов (исследование ЦИТРИН)



Лобзин В.Ю.^{1,2}, Емелин А.Ю.¹, Колмакова К.А.¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Астенический синдром встречается при большинстве хронических заболеваний, при этом на амбулаторном приеме врачи сталкиваются с ним как при соматической, так и при неврологической патологии. Для лечения астении используют препараты, нормализующие энергетический обмен, обладающие антиоксидантной активностью и свойствами антигипоксантов.

Цель исследования — оценка терапевтической эффективности применения препарата Цитохром С у пациентов с астенией различного генеза в амбулаторных условиях.

Материал и методы. В исследование были включены 147 амбулаторных пациентов с астенией, получавших Цитохром С по 10 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 дней. Оценка исходного уровня проявлений астении и их изменений в динамике осуществлялась с помощью шкал MFI-20, оценки дневной сонливости, оценки усталости (FAS), выраженности симптомов заболевания, динамики состояния по мнению врача и пациента.

Результаты. К 10-му дню терапии отмечалось снижение выраженности астении по шкале MFI-20 с $72,2 \pm 12,7$ до $41,1 \pm 12,3$ балла ($p < 0,01$), в том числе общей (на 45%), физической (на 42%), психической (на 45%) астении по субшкалам MFI-20 ($p < 0,001$), улучшение ночного сна и уменьшение дневной сонливости по шкале Эпворта на 65% — с $9,1 \pm 5,6$ до $4,6 \pm 4,3$ балла ($p < 0,001$), снижение выраженности усталости на 29% ($p < 0,01$). Клинически значимое улучшение сохранялось и к 30-му дню наблюдения — через 3 нед после завершения терапии. В целом, значительное уменьшение симптомов астении отмечалось у 99% пациентов на 10-й день терапии и в 96% случаев на 30-й день наблюдения.

Заключение. Цитохром С показал высокую эффективность у больных с астенией в виде снижения всех ее проявлений, улучшения ночного сна и снижения дневной сонливости.

Ключевые слова: астения; Цитохром С; митохондриальная дисфункция; постковидный синдром; астенический синдром; астеническое расстройство.

Контакты: Владимир Юрьевич Лобзин; vladimirlobzin@mail.ru

Для ссылки: Лобзин ВЮ, Емелин АЮ, Колмакова КА. Оценка терапевтической эффективности препарата Цитохром С в терапии астении у амбулаторных пациентов (исследование ЦИТРИН). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):57–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-57-64

Evaluation of the therapeutic efficacy of the drug Cytochrome C in the treatment of asthenia in outpatients (CITRIN study)

Lobzin V.Yu.^{1,2}, Emelin A.Yu.¹, Kolmakova K.A.¹

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

¹6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg 194044, Russia; ²41, Kirochnaya St., St. Petersburg 191015, Russia

Asthenic syndrome occurs in most chronic diseases, and doctors encounter it in outpatient appointments for both somatic and neurological pathologies. Drugs that normalize energy metabolism, have an antioxidant effect and antihypoxic properties are used to treat asthenia.

Objective: to investigate the therapeutic efficacy of the drug Cytochrome C in patients with asthenia of various origin in an outpatient setting.

Material and methods. The study included 147 outpatients with asthenia who received Cytochrome C 10 mg intramuscularly daily for 10 days. The assessment of the initial level of asthenia manifestations and their changes in dynamics was carried out using the MFI-20 scales, the assessment of daytime sleepiness, the assessment of fatigue (FAS), the severity of symptoms of the disease and the dynamics of the condition according to the doctor and the patient.

Results. By the 10th day of therapy, there was a decrease in the severity of asthenia on the MFI-20 scale from 72.2 ± 12.7 to 41.1 ± 12.3 points ($p < 0.01$), including general (by 45%), physical (by 42%) and mental (by 45%) asthenia according to the MFI-20 subscales ($p < 0.001$), improvement in night sleep and reduction in daytime sleepiness on the Epworth scale by 65% — from 9.1 ± 5.6 to 4.6 ± 4.3 points ($p < 0.001$), reduction in severity of fatigue by 29% ($p < 0.01$). The clinically significant improvement lasted until the 30th day of observation, 3 weeks after the end of the therapy. Overall, a significant reduction in asthenia symptoms was observed in 99% of patients on day 10 of therapy and in 96% of cases on day 30.

Conclusion. *Cytochrome C has been shown to be very effective in patients with asthenia as it reduces all manifestations of asthenia, improves night sleep and reduces daytime sleepiness.*

Keywords: *asthenia; Cytochrome C; mitochondrial dysfunction; post-COVID syndrome; asthenic syndrome; asthenic disorder.*

Contact: Vladimir Yurievich Lobzin; vladimirlobzin@mail.ru

For reference: Lobzin VYu, Emelin AYu, Kolmakova KA. Evaluation of the therapeutic efficacy of the drug Cytochrome C in the treatment of asthenia in outpatients (CITRIN study). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):57–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-57-64

Астения (от греч. *astheneia* — бессилие, слабость), или синдром хронической усталости, как называют ее в некоторых странах, встречается при большинстве хронических заболеваний и наиболее характерна для пациентов с неврологической, соматической и психиатрической патологией. При этом астения может как быть симптомокомплексом в структуре болезни, так и проявляться в качестве осложнения острого заболевания. Астенический синдром нередко возникает после перенесенной вирусной инфекции, а также в структуре последствий церебрального повреждения, например при черепно-мозговой травме или инсульте.

Распространенность астении при хронических заболеваниях широко вариabельна и колеблется в пределах 10–45%, в значительной степени увеличиваясь с возрастом (до 66–82%), при этом в амбулаторной практике астения — едва ли не самый частый симптом (до 90%) [1–3]. Женщины подвержены астении приблизительно в 1,8–2,0 раза больше мужчин [4]. Вопросы статистического учета заболеваемости в значительной степени затруднены многообразием кодирования астении как самостоятельного синдрома в Международной классификации болезней 10-го пересмотра [F48.0 — неврастения, F06.6 — органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство, G93.3 — синдром усталости после вирусной инфекции, R53 — неспецифическая астения, Z73.0 — синдром выгорания, F48.8 — психастения], поскольку в большинстве случаев астенические проявления не учитываются в качестве самостоятельной нозологической единицы.

Общепринятого определения астении к настоящему времени не существует, однако в целом наиболее часто астения определяется как «патологическая усталость после нормальной активности, сопровождающаяся снижением энергии, необходимой для обеспечения нормальной жизнедеятельности и внимания» [5]. В клинической картине астении доминируют жалобы и объективные признаки, формирующие «астеническую триаду»: повышенная психическая и физическая истощаемость, соматовегетативные нарушения, диссомнические расстройства.

В отечественной практике астении традиционно делят на физиогенные, психогенные и мультифакториальные [6]. К физиогенным, в свою очередь, относят: цереброгенную, соматогенную, сомато-цереброгенную, адаптационную астению и астению при десинхронозе. В зарубежной практике для определения астении наиболее часто используются термины «синдром хронической усталости» и «миалгический энцефаломиелит».

На ультраструктурном уровне причиной развития астенического синдрома является митохондриальная дисфункция и развивающийся вследствие этого энергодефицит. Угнетение митохондриальной активности может сопровож-

даться появлением «гигантских» митохондрий с нарушенным синтезом аденозинтрифосфата (АТФ) и избыточным выбросом активных форм кислорода, что стимулирует проапоптотические процессы. Отдельно следует рассматривать постковидную астению, развитие которой связывается с тем, что вирус SARS-Cov-2 имеет прямую тропность к митохондриям, которые вначале, в острой фазе заболевания, использует для своего же выживания, действуя аналогично ВИЧ. Впоследствии длительная персистенция вируса приводит к выбросу из митохондрий проапоптотических молекул (Вах, Bad, цитохром С), в результате происходит нарушение синтеза АТФ и гибель митохондрий. Переход на аэробный гликолиз потенцирует выброс лактата, что сопровождается присоединением мышечной слабости [7]. Такие изменения опосредуют развитие продолжительной, труднокурабельной астении с явлениями выраженной общей слабости, нарушений кратковременной памяти и концентрации внимания, разнообразных вегетативных нарушений. Подобные астенические проявления встречаются у 35% перенесших коронавирусную инфекцию пациентов [8] и обозначаются на сегодняшний день термином «синдром дальнотойщика» (син. «постковидный синдром») [9, 10].

Для коррекции энергодефицита используется препарат Цитохром С — оригинальный отечественный препарат с двойным (антиоксидант/антигипоксикант) механизмом действия, представляющий собой гемопептид и важнейший компонент дыхательной цепи, встраивающийся в клетке в мембрану митохондрий, участвующий в переносе электрона по дыхательной цепи митохондрий и, соответственно, повышающий эффективность тканевого дыхания [11]. Препарат корригирует процессы клеточного дыхания, нормализует нарушенные процессы окислительного фосфорилирования и энергообеспечения и восстанавливает иммунологическую активность нейтрофилов [12]. Цитохром С на сегодняшний день нашел широкое применение в клинической практике и используется в комплексной терапии ишемического инсульта, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, хронических нарушений мозгового кровообращения, различных интоксикаций и даже при гипоксии новорожденных [13–16]. Актуально изучение эффективности и безопасности препарата Цитохром С в лечении постковидной астении, что и предопределило возможность проведения настоящего исследования — неинтервенционной наблюдательной программы применения препарата Цитохром С в реальной клинической практике амбулаторного врача (ЦИТРИН).

Цель исследования — оценить эффективность применения препарата Цитохром С и его переносимость в терапии астенического синдрома различного генеза в амбулаторной практике.

Материал и методы. В наблюдательную программу ЦИТРИН вошли 174 пациента (74 мужчины и 100 женщин) в возрасте 20–78 лет (средний возраст – $44,9 \pm 17,9$ года) с астенией различного генеза, что позволило разделить участников на три группы. Первую группу составили пациенты с астеническим синдромом при хроническом цереброваскулярном заболевании (цереброгенная астения), вторую – с постковидной астенией (сомато-цереброгенная), третью – с соматогенно обусловленной астенией. Среди вошедших в исследование 52 пациента были курильщиками со стажем курения более 5 лет, 122 пациента не курили. Полностью завершили участие в программе 172 пациента.

Критерии включения в программу: наличие астенического синдрома (повышенная психическая и физическая истощаемость, соматовегетативные расстройства, диссомнические расстройства), имеющего причинно-следственную связь с заболеванием головного мозга, перенесенной не менее 12 нед назад новой коронавирусной инфекцией, хроническим заболеванием внутренних органов; суммарная оценка по шкале оценки астении MFI-20 более 30 и наличие как минимум 12 баллов по одной из субшкал MFI-20.

Критерии не включения: перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения менее 3 мес назад, отказ пациента от соблюдения протокола, выраженные нарушения функции печени или почек, тяжелая сердечная недостаточность, повышенная чувствительность к препарату Цитохром С в анамнезе, неспособность прибыть на все визиты и выполнить все процедуры, предусмотренные программой.

Все пациенты, завершившие участие в программе, данные которых были подвергнуты итоговой обработке, получали Цитохром С по стандартной схеме – 10 мг 1 раз в сутки ежедневно внутримышечно в течение 10 дней. Перед первым введением препарата в обязательном порядке оценивалась индивидуальная чувствительность к препарату с введением 0,1 мл раствора внутривенно с периодом наблюдения до 30 мин. Шесть пациентов получили курс терапии с перерывом на 2 дня (5 дней терапии, 2 дня перерыв, 5 дней терапии).

Для оценки выраженности клинических проявлений астении и последующей эффективности терапии препаратом Цитохром С использовались:

1. Субъективная шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) [17], состоящая из 20 вопросов с вариантами ответов от 1 до 5 баллов на каждый. В норме общее количество баллов не должно превышать 20–30.
2. Шкала дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) [18], включающая 8 вопросов, ответ на каждый из которых оценивается от 0 до 3 баллов. Общее количество баллов отображает выраженность дневной сонливости: 1–6 баллов – нормальный сон, 7–8 баллов – умеренная сонливость, 9–24 балла – чрезмерная дневная сонливость.
3. Шкала оценки усталости (Fatigue Assessment Scale, FAS) [19], содержащая 10 вопросов, каждый из которых оценивался по 5-балльной шкале, соответствующей частоте возникновения симптома. Суммарный балл (от 10 до 50) характеризовал выраженность усталости от минимальной до максимальной соответственно.

Оценка по вышеуказанным шкалам производилась непосредственно до начала терапии (1-й визит), на 10-й день лечения (сразу после завершения курса, 2-й визит), на 30-й день наблюдения (20 сут после окончания терапии, 3-й визит; рис. 1).

Кроме того, на 10-й (2-й визит) и 30-й день (3-й визит) производилась оценка завершенности курса лечения, клинической динамики заболевания по шкале оценки динамики состояния (значительное улучшение – улучшение – отсутствие динамики – ухудшение), эффективности терапии препаратом Цитохром С по мнению врача (значительная – средняя – слабая – отсутствует), эффективности терапии по мнению пациента (значительная – средняя – слабая – отсутствует), а также регистрировались возможные нежелательные явления.

Статистический анализ полученных в ходе наблюдения результатов проводили на основе сформированной базы данных в Excel с применением непараметрических методов анализа зависимых переменных из пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты. У включенных в наблюдательную программу пациентов во при первом визите к врачу была отмечена выраженная астения, характеризовавшаяся физическими, психическими, вегетативными и диссомническими проявлениями. Средний суммарный балл по шкале оценки астении MFI-20 составил $72,2 \pm 12,7$. Однако уже к 10-му дню терапии препаратом Цитохром С было отмечено значимое ($p < 0,01$) снижение выраженности астении (табл. 1).

Снижение балла по MFI-20 во время визита 2 было равномерным по всем субшкалам и характеризовало уменьшение проявлений общей, физической и психической астении, повышение мотивации и активности пациентов. Редукция выраженности астенических проявлений сохранилась и на 30-й день наблюдения, когда после 10-дневного курса терапии пациенты не получали лечения в течение 20 дней.

В результате проведенного лечения выраженность проявлений постковидного синдрома в значительной степени снизилась, что нашло отражение в уменьшении суммарного балла по шкале астении MFI-20 в среднем на 27,9–31,1 балла. Динамика выраженности проявлений астении по отдельным субшкалам MFI-20 наглядно представлена на рис. 2.

За 10-дневный курс терапии удалось достичь снижения выраженности общей астении на 45%, регресса пониженной активности на 43%, коррекции снижения изначаль-

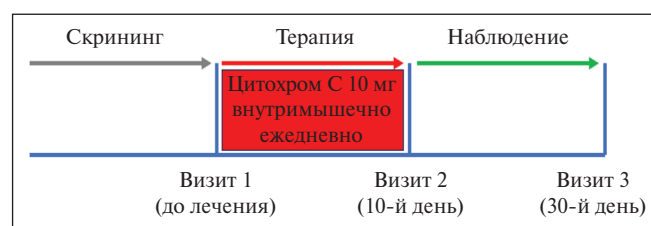


Рис. 1. Графическое отображение дизайна программы ЦИТРИН
Fig. 1. Graphical representation of the design of the CITRIN program

Таблица 1. Средний суммарный балл по шкале MFI-20 и ее субшкалам у всех пациентов до начала терапии, на 10-й и 30-й день ($n=172$), $M \pm SD$

Table 1. Mean total score on the MFI-20 scale and its subscales in all patients before the start of therapy, on the 10th and 30th day of observation ($n=172$), $M \pm SD$

Период наблюдения	Общая астения	Пониженная активность	Снижение мотивации	Физическая астения	Психическая астения	Суммарный балл	p
До начала терапии	15,1 $\pm$ 2,7	14,5 $\pm$ 2,9	13,2 $\pm$ 3,2	14,6 $\pm$ 3,0	14,8 $\pm$ 2,9	72,2 $\pm$ 12,7	
10-й день	8,4 $\pm$ 2,8	8,2 $\pm$ 2,9	7,8 $\pm$ 2,4	8,4 $\pm$ 3,1	8,1 $\pm$ 2,9	41,1 $\pm$ 12,3	<0,001
30-й день	9,2 $\pm$ 2,1	8,9 $\pm$ 2,4	7,8 $\pm$ 2,3	9,3 $\pm$ 2,3	9,1 $\pm$ 2,8	44,3 $\pm$ 10,0	<0,001*

Примечание. * – в сравнении с состоянием до начала терапии.

ного снижения мотивации на 41%, уменьшения физической астении на 42%, психической астении – на 45% (во всех случаях $p < 0,001$).

При анализе изменений по группам было показано, что у всех пациентов (вне зависимости от формы астении), получивших полный курс терапии, отмечался существенный регресс астенических симптомов (табл. 2).

Пациенты как с цереброгенной, так и с соматогенной астенией характеризовались значительным регрессом клинических проявлений по шкале MFI-20 уже к 10-му дню терапии, а клинический эффект сохраняется и к 30-му дню наблюдения. Различий в эффективности между группами показано не было, кроме того, значимый положительный результат был показан в отношении группы пациентов с постковидной астенией (табл. 3).

Большинство пациентов 2-й группы с «синдромом дальнбойщика» (постковидной астенией) характеризовались значительным уменьшением выраженности (на 43%) астенических проявлений к 10-му дню терапии ($p < 0,001$), при этом эффект сохранялся и на 30-й день наблюдения ($p < 0,001$). Положительный опыт использования препарата Цитохром С у пациентов с постковидной астенией в нашей стране ранее был получен и другими исследователями: отмечались выраженный регресс астенической симптоматики, улучшение эмоционального фона, нормализация сна [20].

Одним из проявлений астенической триады является диссомния и, как следствие, избыточная дневная сонливость. В связи с этим в рамках наблюдательной программы производилась оценка в динамике по шкале Эпворта (табл. 4). До начала лечения у всех пациентов отмечалась выраженная чрезмерная дневная сонливость.

Во всех группах пациентов в рамках наблюдательной программы

на фоне терапии препаратом Цитохром С было отмечено значительное уменьшение выраженности чрезмерной дневной сонливости по шкале Эпворта уже к завершению курса введения препарата.

Динамика изменений по Шкале дневной сонливости Эпворта представлена на рис. 3.

В результате терапии к 30-му дню наблюдения удалось достичь значительного снижения выраженности дневной сонливости по шкале Эпворта (на 65%; $p < 0,001$).

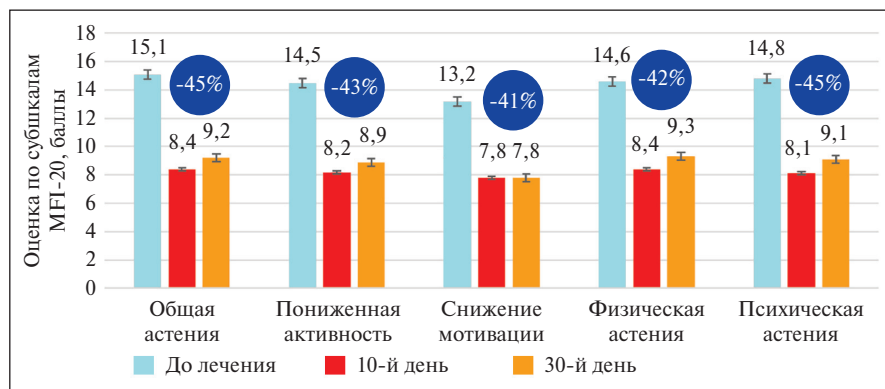


Рис. 2. Динамика выраженности проявлений астении по отдельным субшкалам MFI-20 через 10 дней и 1 мес от начала лечения

Fig. 2. Dynamics of the severity of asthenia manifestations according to the individual subscales of the MFI-20 scale after 10 days and 1 month after the start of treatment

Таблица 2. Оценка динамики астенических проявлений по шкале MFI-20 у пациентов разных групп на фоне терапии ($n=172$), $M \pm SD$

Table 2. Assessment of the dynamics of asthenic manifestations using the MFI-20 scale in patients of different groups during therapy ($n=172$), $M \pm SD$

Клинические группы	Визит 1	Визит 2	Визит 3	p	
				0–10-й день	0–30-й день
Все пациенты	72,2 $\pm$ 12,7	41,1 $\pm$ 12,3	44,3 $\pm$ 10,0	<0,001	<0,001
Цереброгенная астения	70,9 $\pm$ 12,7	40,1 $\pm$ 10,9	46,1 $\pm$ 7,3	<0,001	<0,001
Постковидная астения	74,1 $\pm$ 12,6	42,1 $\pm$ 13,0	42,7 $\pm$ 13,2	<0,001	<0,001
Соматогенная астения	74,6 $\pm$ 12,8	44,0 $\pm$ 20,1	37,2 $\pm$ 14,0	<0,001	<0,001

Таблица 3. Средний суммарный балл по шкале MFI-20 и ее субшкалам у пациентов с астенией после перенесенной ранее коронавирусной инфекции до начала терапии, на 10-й и 30-й день ($n=55$), $M \pm SD$

Table 3. Mean total score on the MFI-20 scale and its subscales in patients with asthenia after a previous coronavirus infection before the start of treatment, on the 10th and 30th day ($n=55$), $M \pm SD$

Период наблюдения	Общая астения	Пониженная активность	Снижение мотивации	Физическая астения	Психическая астения	Суммарный балл	Р
До начала терапии	15,6 $\pm$ 2,9	14,7 $\pm$ 2,7	13,3 $\pm$ 3,1	15,1 $\pm$ 2,9	15,4 $\pm$ 2,8	74,1 $\pm$ 12,6	
10-й день	8,5 $\pm$ 3,3	8,3 $\pm$ 2,9	7,7 $\pm$ 2,4	8,9 $\pm$ 3,3	8,7 $\pm$ 2,7	42,1 $\pm$ 13,0	<0,001
30-й день	8,9 $\pm$ 2,7	8,5 $\pm$ 2,9	7,2 $\pm$ 2,6	8,9 $\pm$ 2,6	9,2 $\pm$ 3,3	42,7 $\pm$ 13,2	<0,001*

Примечание. * — в сравнении с состоянием до начала терапии.

Таблица 4. Оценка динамики избыточной дневной сонливости по шкале Эпворта у пациентов разных групп на фоне терапии ($n=172$), $M \pm SD$

Table 4. Assessment of the dynamics of excessive daytime sleepiness using the Epworth scale in patients of different groups during therapy ($n=172$), $M \pm SD$

Клинические группы	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Р	
				0–10-й день	0–30-й день
Все пациенты	9,1 $\pm$ 5,6	4,6 $\pm$ 4,3	3,2 $\pm$ 2,3	<0,001	<0,001
Церебродгенная астения	8,9 $\pm$ 5,6	4,9 $\pm$ 4,2	2,9 $\pm$ 2,2	<0,001	<0,001
Постковидная астения	9,2 $\pm$ 5,8	4,3 $\pm$ 4,8	3,5 $\pm$ 2,6	<0,01	<0,01
Соматогенная астения	10,3 $\pm$ 4,4	4,3 $\pm$ 3,5	5,0 $\pm$ 1,4	<0,05	0,07

По шкале оценки усталости FAS до начала терапии регистрировалась чрезмерно высокая усталость у пациентов всех групп, вне зависимости от этиопатогенетического варианта астении (табл. 5).

Пациенты всех групп наблюдения на фоне проводимой терапии отмечали субъективное уменьшение выраженности усталости, что было подтверждено оценкой по шкале FAS на 10-й и 30-й день наблюдения. В большей степени это

наблюдалось у пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием и пациентов с постковидной астенией. Стойкий эффект от проведенного лечения сохранился и через 1 мес (рис. 4).

Снижение балла по шкале оценки усталости в ходе настоящего исследования достигало 29% ($p<0,01$) и сохранялось спустя 20 дней после завершения лечения.

При оценке клинической динамики симптомов астении на 10-й день терапии в 51% наблюдений изменение состояния пациента характеризовалось как «значительное улучшение», 48% охарактеризовали его как «улучшение», и в 1% случаев динамики не

наблюдалось (рис. 5, а). Интересно, что на 30-й день наблюдения значительное улучшение наблюдали у 64% пациентов, в 33% случаев было отмечено улучшение, в то время как отсутствие динамики по мнению врача было отмечено у 4% пациентов (рис. 5, б).

По шкале оценки динамики состояния на 10-й день терапии у 60% пациентов эффективность терапии была охарактеризована как значительная, у 35% — как средняя, 4% — как слабая и в 1% случаев эффективность отсутствовала (рис. 6, а). К 30-му дню наблюдения у 53% завершивших участие в программе можно было оценить эффективность как значительную, у 40% — как среднюю, у 5% — как слабую и в 2% случаев — как отсутствующую (рис. 6, б).

В ходе программы также проводилась оценка удовлетворенности пациента проведенным лечением — субъективной эффективности завершенного курса терапии. Непосредственно после окончания курса терапии 57% пациентов отметили его значительную эффективность, 36% охарактеризовали ее как среднюю, 6% — как слабую и 1% пациентов отметили отсутствие эффекта. К 30-му дню наблюдения отмечалась сходная картина: 56% завершивших 10-дневный курс отметили его значительную эффективность, 33% — среднюю, 9% — слабую, а 2% заявили об отсутствии эффекта (рис. 7).

В процессе наблюдения за пациентами была отмечена хорошая переносимость препарата: лишь в трех случаях из 172 была зафиксирована аллергическая реакция на повторное введение препарата (развившаяся легкая крапивница на

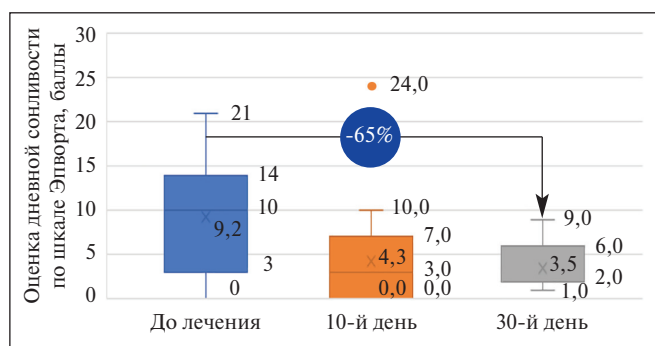


Рис. 3. Снижение выраженности избыточной дневной сонливости по шкале Эпворта у всех пациентов во время 1, 2, 3-го визитов

Fig. 3. Reduction in the severity of excessive daytime sleepiness according to the Epworth scale in all patients during visits 1, 2, 3

Таблица 5. Оценка динамики выраженности усталости по шкале FAS у пациентов разных групп на фоне терапии (n=172), M±SD

Table 5. Assessment of the dynamics of fatigue severity according to the FAS scale in patients of different groups during therapy (n=172), M±SD

Клинические группы	Визит 1	Визит 2	Визит 3	p	
				0–10-й день	0–30-й день
Все пациенты	33,7±5,5	22,7±4,5	23,8±5,0	<0,001	<0,001
Церебровая астенция	33,3±5,1	23,7±4,6	24,6±3,8	<0,001	<0,001
Постковидная астенция	35,1±5,9	21,2±3,8	23,6±6,8	<0,01	<0,01
Соматогенная астенция	31,5±5,7	21,1±3,5	18,8±3,9	<0,05	<0,05

2-й день введения). В остальном все участники наблюдательной программы отмечали хорошую переносимость препарата.

Обсуждение. На сегодняшний день очевидно, что астенический синдром — это гетерогенное состояние [21]. Многообразие причин его развития не позволяет говорить об унификации подходов к определению нозологической принадлежности астении как самостоятельного заболевания. Однако общность патогенеза, включающая митохондриальную дисфункцию, предопределяет возможность применения в качестве основного терапевтического направления антигипоксанта-энергетических корректоров, в том числе препарата Цитохром С [11–13].

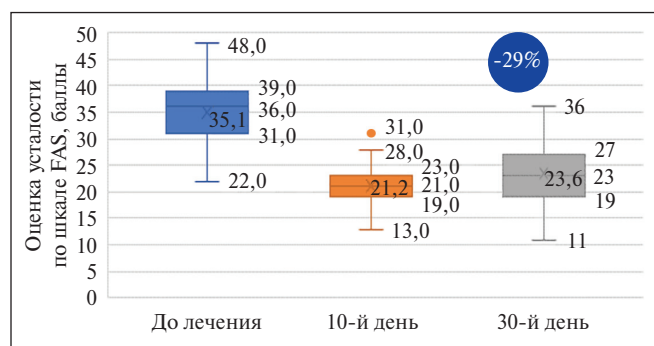


Рис. 4. Динамика уменьшения выраженности усталости по шкале FAS на 10-й и 30-й день наблюдения

Fig. 4. Dynamics of the reduction in the severity of fatigue on the FAS scale on the 10th and 30th day of observation

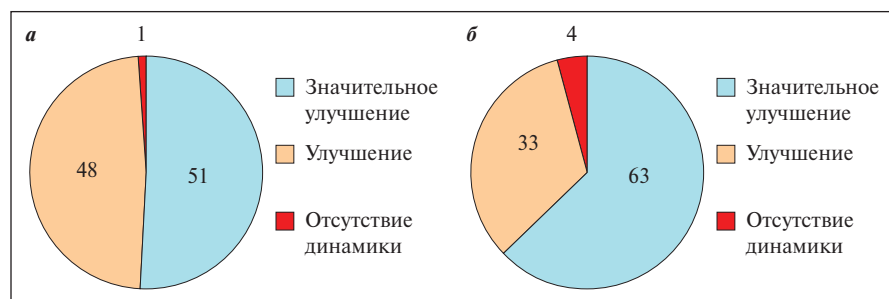


Рис. 5. Клиническая динамика симптомов астении на 10-й (а) и 30-й (б) день заболевания, %

Fig. 5. Clinical dynamics of asthenia symptoms on the 10th (a) and 30th (b) day of the disease, %

риальную дисфункцию, предопределяет возможность применения в качестве основного терапевтического направления антигипоксанта-энергетических корректоров, в том числе препарата Цитохром С [11–13]. Результаты настоящего исследования показали, что применение препарата Цитохром С в амбулаторной практике у пациентов с астеническим синдромом различного генеза в существенной степени уменьшает проявления астении: общей (на 45%), физической (на 42%), психической (на 45%) по субшкалам MFI-20. У пациентов, завершивших участие в программе, отмечено улучшение ночного сна и уменьшение дневной сонливости по шкале Эпворта на 65%, снижение выраженности усталости на 29%. Улучшение было стойким и сохранялось в том числе и к 30-му дню наблюдения — через 3 нед после завершения терапии.

Отдельно проанализированы результаты терапии у пациентов с астенией после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Положительный опыт использования препарата Цитохром С у пациентов с постковидной астенией в нашей стране ранее был получен и другими исследователями: отмечались выраженный регресс астенической симптоматики, улучшение психоэмоционального фона, нормализация сна [20].

В исследовании ЦИТРИН отмечено уменьшение выраженности проявлений астении по шкале MFI-20 на 43% уже к 10-му дню терапии, при этом эффект сохранялся и на 30-й день наблюдения.

В группе пациентов с соматогенной астенией в большей степени яркий клинический эффект по шкале MFI-20 был получен у пациентов, страдавших хронической обструктивной болезнью легких (по субшкалам «Общая астения», «Физическая астения»), а также у курильщиков в сравнении с остальными пациентами как этой, так и других групп. Известно, что при курении скорость деградации и последующей утраты митохондрий выше в несколько раз, в особенности в мышечной ткани [22]. Вероятно, Цитохром С, обладая не только антиоксидантными свойствами, но и антигипоксанта-энергетической активностью, наилучшим образом проявлял свои терапевтические свойства именно в условиях хронической гипоксии.

Положительное влияние препарата Цитохром С на коррекцию дневной сонливости в клинических исследованиях ранее не изучалось и было показано в настоящем исследовании. Отмечался существенный регресс выраженности дневной сонливости — на 65%. В целом, стойкий эффект в отношении диссомнических проявлений сохранился и к 30-му дню наблюдения во всех группах, за исключением пациентов с соматогенной астенией, вероятно, из-за наличия сопутствующей соматической патологии, вызывающей расстройства сна, однако непосред-

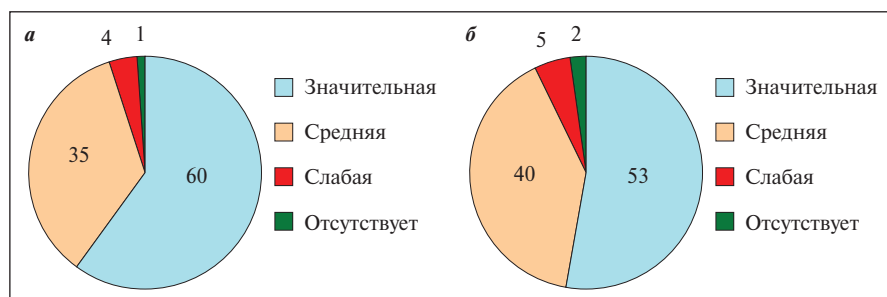


Рис. 6. Оценка эффективности терапии препаратом Цитохром С по шкале оценки динамики на 10-й (а) и 30-й (б) день терапии

Fig. 6. Evaluation of the efficacy of therapy with the drug Cytochrome C on the 10th (a) and 30th (b) day of therapy

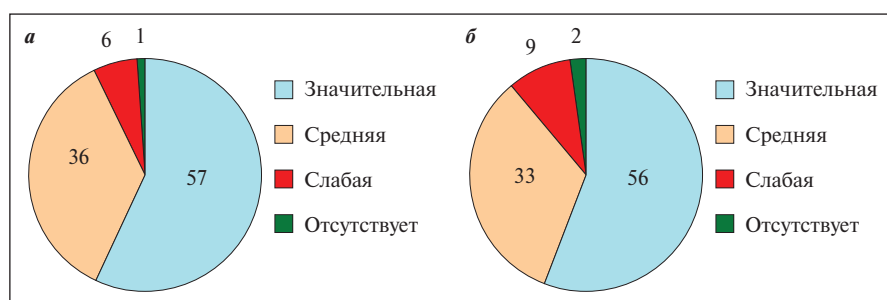


Рис. 7. Оценка эффективности проведенной терапии по мнению пациента после окончания терапии и на 30-й день наблюдения

Fig. 7. Evaluation of the efficacy of the therapy according to the patient after the end of therapy and on the 30th day of observation

ственные причины в рамках текущей программы не анализировались.

Представляет интерес сопоставление данных о субъективной эффективности по мнению пациента и врача. Нетрудно заметить, что в настоящем исследовании показатели, отражающие положительную динамику, были сопоставимы, что говорит не только о высокой эффективности, но и о приверженности терапии. В целом, значительное уменьшение симптомов астении отмечалось у 99% пациентов на 10-й день терапии и в 96% случаев на 30-й день наблюдения.

Закключение. Препарат Цитохром С показал высокую эффективность в терапии астении в амбулаторной практике в виде снижения всех ее проявлений, улучшения ночного сна и снижения дневной сонливости. В проведенном исследовании уже к 10-му дню терапии отмечались регресс большинства жалоб, нормализация сна, уменьшение усталости почти до нормальных значений. Препарат может быть рекомендован большинству пациентов с цереброгенной, соматогенной и смешанной астенией для применения в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Акарачкова ЕС. Хроническая усталость и подходы к ее лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(11-2):48-54. [Akarachkova ES. Chronic fatigue syndrome and an approach to its treatment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(11-2):48-54 (In Russ.)].
- Котова ОВ, Акарачкова ЕС. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача. *РМЖ*. 2016;(13):824-9. [Kotova OV, Akarachkova ES. Asthenic syndrome in the practice of a neurologist and family doctor. *RMJ*. 2016;(13):824-9 (In Russ.)].
- Vincent A, Brimmer DJ, Whipple MO, et al. Prevalence, incidence, and classification of chronic fatigue syndrome in Olmsted County, Minnesota, as estimated using the Rochester Epidemiology Project. *Mayo Clin Proc*. 2012 Dec;87(12):1145-52. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.08.015. Epub 2012 Nov 8.
- Bretherick AD, McGrath SJ, Devereux-Cooke A, et al. Typing myalgic encephalomyelitis by infection at onset: A DecodeME study [version 4; peer review: 2 approved]. *NIHR Open Res*. 2023;3:20.
- Чутко ЛС, Сурушкина СЮ. Астенические расстройства. История и современность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):131-6. doi: 10.17116/jnevro2020120061131 [Chutko LS, Surushkina SYu. Asthenic disorders. History and modernity. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):131-6. doi: 10.17116/jnevro2020120061131 (In Russ.)].
- Лобзин ВС. Систематика и дифференциация астенических состояний. *Журнал невропатологии и психиатрии*. 1989;(11):7-12. [Lobzin VS. Systematics and differentiation of asthenic conditions. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii*. 1989;(11):7-12 (In Russ.)].
- Gottschalk CG, Peterson D, Armstrong J, et al. Potential molecular mechanisms of chronic fatigue in long haul COVID and other viral diseases. *Infect Agent Cancer*. 2023 Feb 7;18(1):7. doi: 10.1186/s13027-023-00485-z. Erratum in: *Infect Agent Cancer*. 2023 Apr 24;18(1):23.
- O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022 Dec 1;55:101762. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101762. Erratum in: *EClinicalMedicine*. 2023 May;59:101959.
- Путилина МВ, Мутовина ЗЮ, Курушина ОВ и др. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой наблюдательной программы КОРТЕКС. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):84-90. doi: 10.17116/jnevro202212201184 [Putilina MV, Mutovina ZYu, Kurushina OV, et al. Determination of the prevalence of postcovid syndrome and assessment of the effectiveness of the drug Cortexin in the treatment of neurological disorders in patients with postcovid syndrome. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program CORTEX. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1):84-90. doi: 10.17116/jnevro202212201184 (In Russ.)].
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):601-5. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z. Epub 2021 Mar 22.

11. Шукин ИА. Возможности коррекции церебральной ишемии с помощью ключевого метаболита дыхательной цепи митохондрий — цитохрома С. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(26):14-22. [Shchukin IA. Possibilities of correction of cerebral ischemia with the help of a key metabolite of the mitochondrial respiratory chain Cytochrome C. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(26):14-22. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-26-14-22 (In Russ.)].
12. Вашенко ВИ, Хансон КП, Шабанов ПД. Цитохром С как лекарственное средство: прошлое, настоящее и будущее. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2005;4(1):27-37. [Vashchenko VI, Hanson KP, Shabanov PD. Cytochrome C as a medicine: past, present and future. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2005;4(1):27-37 (In Russ.)].
13. Зинченко ВА. Терапия гипоксических нарушений при расстройствах мозгового кровообращения и применение цитохрома С в их коррекции. В кн.: Цитохром С и его клиническое применение. Ленинград: ЛНИИГиПК; 1990. [Zinchenko VA. Therapy of hypoxic disorders in cerebrovascular disorders. and the use of cytochrome C in their correction. In: *Tsitokhrom S i yego klinicheskoye primeneniye* [Cytochrome C and its clinical application]. Leningrad: LNIIGiPK; 1990 (In Russ.)].
14. Ивкин ДЮ, Оковитый СВ. Цитохром С как средство комплексной патогенетической терапии различных заболеваний. *Современная медицина*. 2017;4(8):81-4. [Ivkin DYU, Okovityy SV. Cytochrome C as a means of complex pathogenetic therapy of various diseases. *Sovremennaya meditsina*. 2017;4(8):81-4 (In Russ.)].
15. Юлдашев КЮ, Самандаров МЯ, Велизаде ЭМ. Влияние цитохрома с на показатели Центральной гемодинамики при остром инфаркте миокарда. *Поликлиника*. 2010;(2):57-8. [Yuldashev KY, Samandarov MY, Velizade EM. The influence of cytochrome c on central hemodynamic parameters in acute myocardial infarction. *Poliklinika*. 2010;(2):57-8 (In Russ.)].
16. Яковлев ГМ, Ардашев ВН. Применение препарата цитохрома С для превентивной терапии осложнений острого инфаркта миокарда. В сб.: Цитохром С и его клиническое применение: Сб. научных трудов. Ленинград; 1990. С. 37. [Yakovlev GM, Ardashev VN. The use of the drug cytochrome C for the preventive treatment of complications of acute myocardial infarction. In: *Tsitokhrom S i yego klinicheskoye primeneniye: Sb. nauchnykh trudov* [Cytochrome C and its clinical application: Collection of scientific works]. Leningrad; 1990. P. 37 (In Russ.)].
17. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995 Apr;39(3):315-25. doi: 10.1016/0022-3999(94)00125-0
18. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540
19. Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res*. 2003 Apr;54(4):345-52. doi: 10.1016/s0022-3999(02)00392-6
20. Путилина МВ. Опыт применения препарата Цитохром С у пациента с постковидной астенией. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(23):28-32. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-23-28-32 [Putilina MV. Experience of using the drug Cytochrome C in a patient with post-COVID asthenia. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(23):28-33. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-23-28-32 (In Russ.)].
21. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Возможности комбинированного применения пептидов в терапии постинсультной астении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):117-24. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-117-124 [Emelin AYU, Lobzin VYu. Possibilities of combined use of peptides in the treatment of post-stroke asthenia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):117-24. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-117-124 (In Russ.)].
22. Kaisari S, Rom O, Aizenbud D, Reznick AZ. Involvement of NF- κ B and muscle specific E3 ubiquitin ligase MuRF1 in cigarette smoke-induced catabolism in C2 myotubes. *Adv Exp Med Biol*. 2013;788:7-17. doi: 10.1007/978-94-007-6627-3_2

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.11.2023/25.01.2024/26.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Самсон-Мед». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Samson-Med. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Лобзин В.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>

Емелин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5801-1480>

Колмакова К.А. <https://orcid.org/0000-0001-8657-1901>

Безопасность и эффективность фреманезумаба в реальной клинической практике у пациентов с хронической мигренью



Бельская Г.Н., Красников А.В., Кирьянова Е.А., Прокопович М.Е., Сахарова Е.В., Макаров Г.В.
Многопрофильный клиничко-диагностический центр ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 105064, Москва, ул. Воронцово Поле, 14

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности фреманезумаба у пациентов с хронической мигренью (ХМ) в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. В 12-недельном открытом проспективном исследовании 27 пациентам (21 женщина и 6 мужчин, средний возраст — 41 ± 10 лет) с ХМ проводилось подкожное введение фреманезумаба 225 мг ежемесячно или 675 мг одномоментно (квартально). Оценивались изменение интенсивности приступа мигрени по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), уменьшение на 50% и более числа дней с головной болью (ГБ) в месяц, влияние ГБ на повседневную активность (индекс HIT-6), нежелательные явления (НЯ) и переносимость фреманезумаба.

Результаты. Отмечалось уменьшение числа дней с мигренью в месяц на 50% и более к 4, 8 и 12-й неделе у 52; 63 и 70% пациентов соответственно. Уменьшение числа дней с ГБ на 75% и более к концу исследования отмечалось у 26% пациентов. В среднем число дней с мигренью уменьшилось на 11,6 в месяц, при ежемесячных инъекциях — на 12,6 в месяц ($p < 0,01$). Среди пациентов, которые имели негативный опыт лечения двумя и более группами препаратов профилактической терапии, удалось добиться уменьшения числа дней с мигренью в среднем на 10,6 в месяц ($p < 0,01$). Интенсивность боли по ВАШ снизилась с 9 до 5,7 балла ($p < 0,001$), индекс HIT-6 — с 66 до 55 баллов ($p < 0,001$). НЯ встречались в 26% случаев, носили временный характер и не привели к прекращению лечения.

Заключение. Показана эффективность и безопасность применения фреманезумаба при ХМ в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: хроническая мигрень; рефрактерная мигрень; кальцитонин-ген-родственный пептид; CGRP; моноклональные антитела; фреманезумаб.

Контакты: Екатерина Андреевна Кирьянова; terraaeternita@mail.ru

Для ссылки: Бельская ГН, Красников АВ, Кирьянова ЕА, Прокопович МЕ, Сахарова ЕВ, Макаров ГВ. Безопасность и эффективность фреманезумаба в реальной клинической практике у пациентов с хронической мигренью. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):65–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-65-70

Safety and efficacy of fremanezumab in real clinical practice in patients with chronic migraine
Belskaya G.N., Krasnikov A.V., Kiryanova E.A., Prokopovich M.E., Sakharova E.V., Makarov G.V.
Research Center of Neurology, Moscow
14, Vorontsovo Pole St., Moscow 105064, Russia

Objective: to evaluate the efficacy and safety of fremanezumab in patients with chronic migraine (CM) in real-life clinical practice.

Material and methods. In a 12-week, open-label, prospective study, 27 patients (21 women and 6 men, mean age 41 ± 10 years) with CM were administered with fremanezumab 225 mg subcutaneously monthly or 675 mg once (quarterly). We assessed changes in migraine attack intensity using a visual analogue scale (VAS), a reduction in the number of headache days per month by 50% or more, the impact of headache on daily activities (HIT-6 scale), adverse events (AEs) and tolerability of fremanezumab.

Results. The number of migraine days per month decreased by 50% or more in 52%, 63% and 70% of patients at weeks 4, 8 and 12, respectively. In 26% of patients, the number of days with headaches was reduced by 75% or more by the end of the study. On average, the number of days with migraine decreased by 11.6 per month, with monthly injections — by 12.6 per month ($p < 0.01$). In patients who had negative experience with treatment with two or more groups of preventive therapies, the number of days with migraine was reduced by an average of 10.6 per month ($p < 0.01$). The pain intensity according to VAS decreased from 9 to 5.7 points ($p < 0.001$), the HIT-6 index decreased from 66 to 55 points ($p < 0.001$). AEs occurred in 26% of cases, were transient and did not lead to discontinuation of treatment.

Conclusion. The efficacy and safety of the use of fremanezumab in CM in real-world clinical practice has been demonstrated.

Keywords: chronic migraine; refractory migraine; calcitonin gene-related peptide; CGRP; monoclonal antibodies; fremanezumab.

Contact: Ekaterina Andreevna Kiryanova; terraaeternita@mail.ru

For reference: Belskaya GN, Krasnikov AV, Kiryanova EA, Prokopovich ME, Sakharova EV, Makarov GV. Safety and efficacy of fremanezumab in real clinical practice in patients with chronic migraine. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(1):65–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-65-70

Мигрень является хроническим генетически детерминированным нейроваскулярным заболеванием, характеризующимся повторными приступами интенсивной односторонней головной боли (ГБ), которой сопутствуют фоно- и фотофобия, тошнота, рвота; в 20% случаев ГБ предшествует аура. Хроническая мигрень (ХМ) — более тяжелая форма мигрени, при которой ГБ возникает 15 дней и более в месяц в течение как минимум 3 мес, при этом приступы ГБ, которые имеют признаки мигрени, наблюдаются не менее 8 дней в месяц [1]. Средняя распространенность мигрени в общемировой популяции составляет 14–15% [1–4]. В России распространенность мигрени составляет от 15,9 до 20,4%, ХМ — до 10,5% [5, 6].

Лечение мигрени имеет целый ряд ограничений (плохая переносимость, низкая эффективность, риск лекарственно-индуцированной головной боли, побочные эффекты, противопоказания), что приводит к низкой комплаентности и частым отказам от терапии [7–12]. Благодаря пониманию роли в патогенезе мигрени кальцитонин-ген-родственного пептида (calcitonin gene-related peptide, CGRP) впервые появились таргетные препараты, которые блокируют лиганд (фреманезумаб, галканезумаб и эптинезумаб) или рецептор к CGRP (эренумаб). Данные препараты зарегистрированы для применения в клинической практике в США с 2018 г., в Российской Федерации — с 2020 г. (фреманезумаб и эренумаб) [13].

Фреманезумаб (Адживи; Teva Pharmaceutical Industries, Израиль) — полностью гуманизированное моноклональное антитело класса IgG2 Δ а/к, которое специфично связывается с лигандом CGRP и блокирует связывание обеих (α - и β -) изоформ CGRP с его рецептором. Предполагается, что благоприятный эффект достигается в результате модуляции системы тройничного нерва. Терапию моноклональными антителами отличают таргетная специфичность, длительный период полувыведения, низкий уровень межлекарственного взаимодействия и низкий потенциал токсичности, что повышает приверженность пациентов лечению [14]. Опыт применения моноклональных антител, и в частности фреманезумаба, в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) показал их высокую эффективность, быстрый ответ на терапию, практически полное отсутствие системных побочных эффектов в сравнении с таблетированными препаратами [15–24]. Опубликованных работ, посвященных применению фреманезумаба в реальной клинической практике при ХМ, недостаточно.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности фреманезумаба у пациентов с ХМ в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. В 12-недельное открытое проспективное исследование без применения плацебо включено 27 пациентов (21 женщина и 6 мужчин) с диагностированной по критериям Международной классификации головной боли (3-е издание, 2018) ХМ [1], средний возраст пациентов составлял 41,0 $\pm$ 10,0 года. Всем пациентам проводили оценку неврологического статуса; вторичный характер ГБ исключен с помощью инструментальных и лабораторных методов диагностики. Участники подписали информированное согласие на введение препарата фреманезумаб и разрешение на обработку полученных данных.

Фреманезумаб вводился по двум схемам: однократно по 675 мг в виде трех подкожных инъекций (квартальное

введение) или три раза по одной инъекции 225 мг каждые 28 дней (ежемесячное введение). Пациенты вели дневник головной боли, указывали частоту и длительность приступов мигрени, их интенсивность по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), сопутствующие симптомы, заполняли анкету «Влияние головной боли» (Headache Impact Test, HIT-6). Сопоставления проводились с характеристиками ГБ за 3 мес, предшествующие началу терапии. Эффективность лечения оценивали через 4, 8 и 12 нед. В течение всего периода наблюдения проводилась регистрация нежелательных явлений (НЯ).

Критерии включения в исследование: возраст 18–55 лет, ХМ.

Критерии невключения: гемиплегическая мигрень; тяжелые соматические заболевания, включая перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения и инфаркт миокарда, неконтролируемую артериальную гипертензию, нарушение ритма сердца, онкологические заболевания; одновременное участие в других исследованиях; ранее установленная индивидуальная непереносимость препарата; психические расстройства; беременность и лактация; применение ботулинотерапии или других моноклональных антител к CGRP (эренумаб, галканезумаб, эптинезумаб) менее чем за 3 мес до включения в исследование.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Научного центра неврологии.

Общие и клинические характеристики исследуемых пациентов до начала терапии представлены в таблице.

Использовались две схемы: ежемесячно по 225 мг — 21 пациент (78%) или однократно 675 мг — шесть пациентов (22%). Назначение фреманезумаба в рамках профилактического лечения мигрени было первичным у 19% па-

*Общие и клинические характеристики пациентов (n=27)
General and clinical characteristics of the patients (n=27)*

Характеристики пациентов	Значение
Схема введения препарата, n (%): ежемесячное квартальное	21 (78) 6 (22)
Пол, n (%): женщины мужчины	21 (78) 6 (22)
Средний возраст, годы, M $\pm$ SD	41 $\pm$ 10
Длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	21 [13; 27]
Профилактическое лечение мигрени, n (%): ранее проводилось получали $\geq$ 2 групп препаратов ранее не проводилось	22 (81) 12 (44) 5 (19)
Интенсивность ГБ по ВАШ, баллы, M $\pm$ SD	9 $\pm$ 1,1
Число дней с мигренью в месяц, M $\pm$ SD	21,3 $\pm$ 6
Индекс HIT-6, баллы, M $\pm$ SD	66 $\pm$ 3

циентов, в остальных случаях пациенты ранее получали от одного до шести различных методов лечения мигрени первой и второй линии выбора, которые не показали достаточной эффективности или вызывали побочные эффекты, требующие отмены терапии. Наиболее часто пациенты получали топирамат, амитриптилин и бета-блокаторы.

Статистический анализ данных выполнен с помощью Microsoft Office Excel 2019 и SPSS Statistic 23.0; различия были статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. На рис. 1 показана динамика уменьшения среднемесячного числа дней с мигренью при ежемесячном и квартальном введении фреманезумаба. В общей группе среднее число дней с мигренью к 12-й неделе уменьшилось с 21,3 до 9,7 (-11,6 дня). При ежемесячном введении препарата эффект носил более стабильный поступательный характер, число дней с мигренью через 3 мес уменьшилось с 21,4 до 8,8 (-12,6 дня), при квартальном введении на 3-м месяце терапии отмечалась тенденция к увеличению числа дней с ГБ.

Доля пациентов с уменьшением числа дней с ГБ на 50% и более достигла максимума к 12-й неделе терапии (70%). Уменьшение числа дней с мигренью на 75% и более

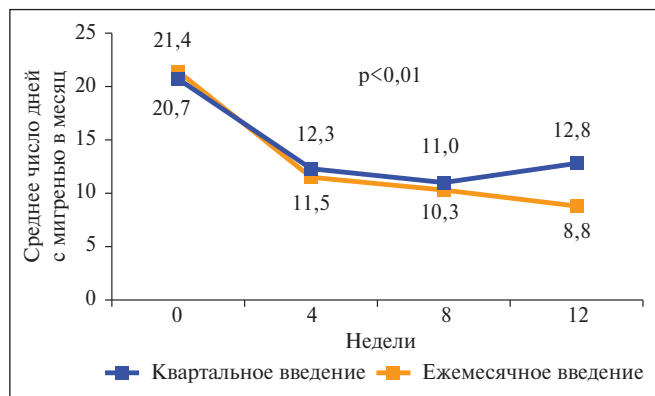


Рис. 1. Сравнение динамики среднего числа дней с мигренью в месяц при ежемесячном и квартальном применении фреманезумаба

Fig. 1. Dynamics of the average number of days with migraine per month with monthly and quarterly use of fremanezumab

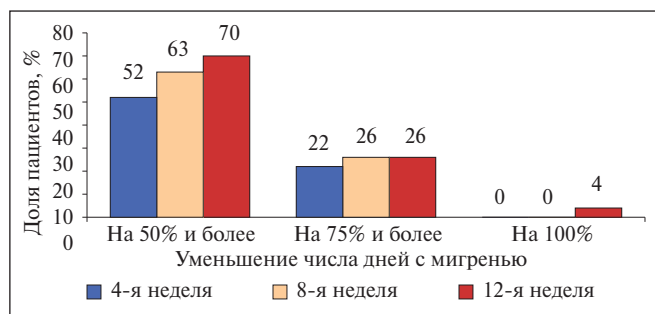


Рис. 2. Доля пациентов с ХМ с уменьшением числа дней с мигренью на 50% и более, на 75% и более и на 100% на фоне терапии фреманезумабом, %

Fig. 2. Number of CM patients with a reduction in migraine days by $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ and 100% during therapy with fremanezumab

к 12-й неделе имело место у 26% пациентов; в 4% случаев ГБ временно регрессировала (рис. 2).

Проведена оценка динамики частоты дней с мигренью у 12 пациентов с ХМ, ранее принимавших не менее двух классов средств профилактического лечения, которое не показало достаточного эффекта или плохо переносилось. В данной подгруппе через 3 мес терапии снижение частоты ГБ на 50% и более встречалось в 58% случаев, а среднее число дней с мигренью в месяц уменьшилось с 22,4 до 12 (-10,4 дня; рис. 3).

Снижение максимальной интенсивности боли по ВАШ к 12-й неделе отмечалось у 93% пациентов. При этом максимальные значения интенсивности мигренозной ГБ по ВАШ спустя 3 мес терапии фреманезумабом снизились с 9 до 5,7 балла ($p < 0,001$; рис. 4).

Показательной является динамика данных о влиянии мигрени на повседневную активность и трудоспособность (по индексу НИТ-6) на фоне терапии фреманезумабом. В 93% случаев отмечалось улучшение в виде снижения количества баллов; средние показатели индекса НИТ-6 значительно снизились с 66 до 55 баллов ($p < 0,001$; рис. 5).

Обсуждение. В целом ряде РКИ показана высокая эффективность фреманезумаба при хронической и эпизодической формах мигрени, но крайне редки публикации, посвященные опыту применения данного препарата при ХМ в реальной клинической практике [15–27].

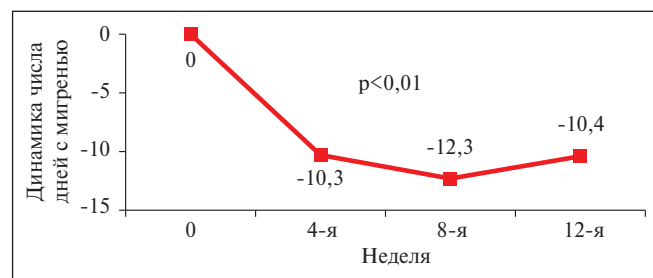


Рис. 3. Динамика мигрени на фоне терапии фреманезумабом у пациентов с предшествующим негативным опытом применения двух и более классов средств профилактического лечения

Fig. 3. Migraine dynamics during fremanezumab therapy in patients with previous negative experience with ≥ 2 classes of prophylactic treatment

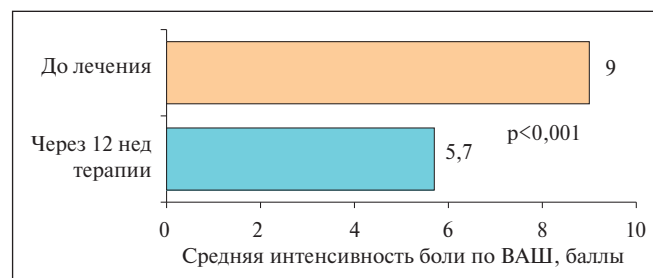


Рис. 4. Интенсивность мигрени по ВАШ до лечения и после 12 нед терапии фреманезумабом

Fig. 4. Migraine intensity according to VAS before and after 12 weeks of fremanezumab treatment

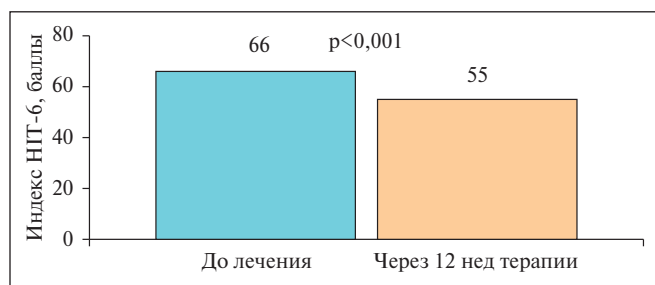


Рис. 5. Динамика среднего балла HIT-6 на фоне терапии фреманезумабом

Fig. 5. Dynamics of the mean HIT-6 score during fremanezumab therapy

Проведенное исследование подтвердило высокую эффективность фреманезумаба: снижение частоты дней с ГБ на 50% и более уже через 4 нед лечения имело место у половины пациентов (52%), а к концу 12-й недели оно отмечалось в 70% случаев. Снижение частоты дней с ГБ на 75% и более после 3 мес терапии отмечалось у 26% пациентов; в 4% случаев произошел полный регресс ГБ. Результаты других исследований реальной практики сопоставимы. Так, в проспективном открытом исследовании FRIEND у пациентов с ХМ на 12-й неделе терапии снижение частоты дней с мигренью в месяц на 50% и более и на 75% и более отмечалось в 58,3 и 25% случаев соответственно [22]. По данным ретроспективного анализа применения фреманезумаба при ХМ, проведенного M. Driessen и соавт. [24], уменьшение числа дней с мигренью на 50% и более отмечалось в 58,3% случаев после 3 мес терапии. В 12-недельном РКИ HALO CM среди пациентов с ХМ уменьшение числа дней с ГБ на 50% и более отмечалось у 38 и 41% пациентов при квартальном и ежемесячном введении препарата соответственно. Уменьшение числа дней с мигренью на 75% и более выявлялось уже в 15% случаев [18]. Более длительное РКИ HALO LTS в подгруппе пациентов с ХМ после 12 мес терапии фреманезумабом показало уменьшение числа дней с ГБ на 50% и более при ежеквартальном применении в 53%, а при ежемесячном — уже в 57% случаев. Временный полный регресс ГБ при ежемесячном применении препарата отмечался в 10% случаев [28]. Через 3 мес терапии при ежемесячном и квартальном введении фреманезумаба частота мигрени в среднем снизилась на 12,6 (с 21,4 до 9,8) и 7,9 (с 20,7 до 12,8) дня в месяц соответственно. В исследовании FRIEND у пациентов с ХМ среднее число дней с ГБ в месяц уменьшилось на 9,4 после 12 нед терапии [22]. В ретроспективном исследовании P. McAllister и соавт. [23] (средний период лечения — 12,8 мес) показано снижение средней частоты мигрени на 14 дней в месяц (с 22,2

до 8,2 дня). По данным РКИ, при квартальном и ежемесячном применении фреманезумаба по поводу ХМ через 12 нед терапии отмечено уменьшение на 4,9 и 5,0 дня с мигренью в месяц соответственно [28]. Средние показатели индекса HIT-6 за время наблюдения снизились с 66 до 55 баллов. В РКИ HALO CM также отмечалось снижение индекса HIT-6 (более чем на 6 баллов) [29].

Фреманезумаб показал высокую эффективность и среди пациентов с ХМ, которые ранее имели негативный опыт применения двух и более классов средств профилактической терапии мигрени. Уменьшение числа дней с мигренью через 12 нед терапии на 50% и более отмечено в 58% случаев, а среднее число дней в месяц с мигренью уменьшилось на 10,4 (с 22,4 до 12,0 дня). В рамках РКИ FOCUS у пациентов с ХМ, имевших негативный опыт применения двух, трех и четырех классов препаратов профилактического лечения мигрени, при ежемесячном применении фреманезумаба уменьшение числа дней с ГБ на 50% и более определялось в 36; 26 и 20% случаев соответственно [19, 28, 30].

Результаты нашего исследования показали высокую безопасность терапии фреманезумабом, НЯ отмечались в 26% случаев, наиболее часто они были представлены усилением ГБ в день введения препарата и местными реакциями в виде болезненности, уплотнения и гиперемии (эритема) в месте инъекции. Данные явления носили легкий и умеренный характер и полностью регрессировали в течение нескольких часов (максимально — до 1 сут). случаев отказа от продолжения лечения, связанных с НЯ, зафиксировано не было. В РКИ HALO CM отмечалась более высокая частота НЯ — 70 и 71% случаев (в группе плацебо — 64%), при этом у 95% пациентов они имели незначительную степень выраженности, и только в 1% случаев (в группе плацебо — 2%) НЯ носили более выраженный характер. Зафиксированный случай летального исхода был связан с хронической обструктивной болезнью легких [29]. В проведенном в Японии и Корее РКИ фреманезумаба, включавшем 357 пациентов с эпизодической мигренью, НЯ при ежемесячном и квартальном применении выявлялись в 57 и 62,7% случаев соответственно [17]. Во всех исследованиях НЯ в основном были представлены местными реакциями (боль, зуд, эритема, уплотнение), носили временный характер и самостоятельно регрессировали. При оценке безопасности применения фреманезумаба в течение года серьезных НЯ не отмечено [15].

Заключение. Результаты исследования применения фреманезумаба в реальной клинической практике свидетельствуют о его высокой эффективности при квартальном и ежемесячном применении у пациентов с хронической формой мигрени, в том числе в случаях неуспешных курсов медикаментозного профилактического лечения. За время наблюдения критических НЯ, которые потребовали бы прекращения лечения, не было.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202

2. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1485-95. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32160-7. Epub 2021 Mar 25.

3. Saylor D, Steiner TJ. The Global Burden of Headache. *Semin Neurol*. 2018 Apr;38(2):182-90. doi: 10.1055/s-0038-1646946. Epub 2018 May 23.

4. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018 Nov;17(11):954–76. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2021 Dec;20(12):e7.
5. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al; Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia.* 2012 Apr;32(5):373–81. doi: 10.1177/0333102412438977. Epub 2012 Mar 6.
6. Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev DV, Olesen J. The quality of diagnosis and management of migraine and tension-type headache in three social groups in Russia. *Cephalalgia.* 2017 Mar;37(3):225–35. doi: 10.1177/0333102416642603. Epub 2016 Jul 11.
7. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia.* 2017 Apr;37(5):470–85. doi: 10.1177/0333102416678382. Epub 2016 Nov 12.
8. Irimia P, Garcia-Azorin D, Nunez M, et al. Persistence, use of resources and costs in patients under migraine preventive treatment: the PERSEC study. *J Headache Pain.* 2022 Jul 7;23(1):78. doi: 10.1186/s10194-022-01448-2
9. Ford JH, Foster SA, Nichols RM, et al. A real-world analysis of patient-reported outcomes in patients with migraine by preventive treatment eligibility status in the US and Europe. *J Patient Rep Outcomes.* 2020 Jul 6;4(1):53. doi: 10.1186/s41687-020-00221-w
10. Bonafede M, Wilson K, Xue F. Long-term treatment patterns of prophylactic and acute migraine medications and incidence of opioid-related adverse events in patients with migraine. *Cephalalgia.* 2019 Aug;39(9):1086–98. doi: 10.1177/0333102419835465. Epub 2019 Feb 28.
11. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Taking the negative view of current migraine treatments: the unmet needs. *CNS Drugs.* 2012 May 1;26(5):375–82. doi: 10.2165/11630590-000000000-00000
12. Ковальчук НА, Гузий ЕА, Табеева ГР. Особенности пациентов с частой эпизодической и хронической мигренью. *Доктор.Ру.* 2022;21(4):13–8. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-13-18 [Kovalchuk NA, Guziej EA, Tabeeva GR. Features of patients with frequent episodic and chronic migraine. *Doctor.Ru.* 2022;21(4):13–8. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-13-18 (In Russ.)].
13. Добрынина ЛА, Губанова МВ, Белопасова АВ и др. Эффективность и безопасность эренумаба у пациентов с частой эпизодической мигренью по данным российского исследования реальной клинической практики Научного центра неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(2):74–80. doi: 10.17116/jnevro202212202174 [Dobrynina LA, Gubanova MV, Belopasova AV, et al. The efficacy and safety of Erenumab in patients with high-frequency episodic migraine according to the first Russian real-life study of the Research Center of Neurology. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(2):74–80. doi: 10.17116/jnevro202212202174 (In Russ.)].
14. Табеева ГР, Кацарава З. Современная концепция патофизиологии и новые мишени терапии мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):143–52. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-143-152 [Tabeeva GR, Katsarava Z. Current concept of the pathophysiology of migraine and new targets for its therapy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):143–52. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-143-152 (In Russ.)].
15. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, et al. Long-term efficacy of fremanezumab in chronic and episodic migraine patients with acute medication overuse at baseline: results of a 1-year study. Presented at: American Headache Society 61st Annual Scientific Meeting, 2019; Jul 11–14; Philadelphia, PA, U.S.A.
16. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 May 15;319(19):1999–2008. doi: 10.1001/jama.2018.4853
17. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, et al. Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache.* 2021 Jul;61(7):1102–11. doi: 10.1111/head.14178. Epub 2021 Jul 29.
18. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, et al. Efficacy and safety of fremanezumab for chronic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache.* 2021 Jul;61(7):1092–101. doi: 10.1111/head.14169. Epub 2021 Jul 29.
19. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet.* 2019 Sep 21;394(10203):1030–40. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4. Epub 2019 Aug 16. Erratum in: *Lancet.* 2019 Oct 29.
20. Ashina M, Cohen JM, Galic M, et al. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. *J Headache Pain.* 2021 Jul 10;22(1):68. doi: 10.1186/s10194-021-01279-7
21. Gao B, Sun N, Yang Y, et al. Safety and Efficacy of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Meta-Analysis From Randomized Controlled Trials. *Front Neurol.* 2020 May 19;11:435. doi: 10.3389/fneur.2020.00435
22. Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, et al; FRIEND-Study Group. Fremanezumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: a 12-week, multicenter, real-life, cohort study (the FRIEND study). *J Headache Pain.* 2022 Apr 9;23(1):46. doi: 10.1186/s10194-022-01396-x. Erratum in: *J Headache Pain.* 2022 Apr 28;23(1):51. Erratum in: *J Headache Pain.* 2022 Jun 7;23(1):64.
23. McAllister P, Lamerato L, Krasenbaum LJ, et al. Real-world impact of fremanezumab on migraine symptoms and resource utilization in the United States. *J Headache Pain.* 2021 Dec 20;22(1):156. doi: 10.1186/s10194-021-01358-9
24. Driessen MT, Cohen JM, Thompson SF, et al. Real-world effectiveness after initiating fremanezumab treatment in US patients with episodic and chronic migraine or difficult-to-treat migraine. *J Headache Pain.* 2022 May 16;23(1):56. doi: 10.1186/s10194-022-01415-x
25. Бельская ГН, Кирьянова ЕА, Красников АВ и др. Результаты оценки эффективности эренумаба в амбулаторной практике невролога. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(7):74–80. doi: 10.17116/jnevro20221220711 [Belskaya GN, Kiryanova EA, Krasnikov AV, et al. Efficiency of erenumab in neurologist's real practice. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(7):74–80. doi: 10.17116/jnevro20221220711 (In Russ.)].
26. Вашенко НВ, Коробкова ДЗ, Скоробогатых КВ, Азимова ЮЭ. Клиническая эффективность и безопасность анти-CGRP(г) моноклональных антител в реальной клинической практике после трех месяцев терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(6):62–6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-62-66 [Vashchenko NV, Korobkova DZ, Skorobogatikh KV, Azimova YuE. Efficacy and safety of anti-CGRP(r) monoclonal antibodies in real clinical practice: preliminary analysis after three months of therapy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(6):62–6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-62-66 (In Russ.)].
27. Бердникова АВ, Кадымова НБ, Латышева НВ и др. Эффективность и безопасность эренумаба в реальной практике: проспективное исследование 80 пациентов в специализированном центре лечения

головной боли. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(1):43-50. doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-1-43-50

[Berdnikova AV, Kadyanova NV, Latysheva NV, et al. Real-world efficacy and safety of Erenumab: a prospective study of 80 patients in a specialized headache center. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2022;27(1):43-50. doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-1-43-50 (In Russ.)].

28. Friedman DI, Cohen JM. Fremanezumab: a disease-specific option for the preventive treatment of migraine, including difficult-to-treat migraine. *Emerg Top Life Sci*. 2020;4(2):179-90. doi: 10.1042/ETLS20200018

29. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*.

2017 Nov 30;377(22):2113-22. doi: 10.1056/NEJMoa1709038

30. Pazdera L, Cohen JM, Ning X, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: Subgroup Analysis by Number of Prior Preventive Treatments with Inadequate Response. *Cephalalgia*. 2021 Sep;41(10):1075-88. doi: 10.1177/03331024211008401. Epub 2021 May 14.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.10.2023/22.01.2024/23.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бельская Г.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>

Красников А.В. <https://orcid.org/0000-0002-2850-5671>

Кириянова Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-9924-6689>

Прокопович М.Е. <https://orcid.org/0000-0002-4770-0018>

Сахарова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0420-5885>

Макаров Г.В. <https://orcid.org/0000-0003-4987-5310>

Пятибалльная шкала оценки качества жизни у пациентов с эпилепсией



Власов П.Н., Карлов В.А., Жидкова И.А., Хабибова А.О., Ажигова А.М., Харьковский В.А.
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Основной целью терапии эпилепсии является повышение качества жизни (КЖ) пациента — интегрального показателя, отражающего его удовлетворенность своей жизнью в различных сферах. Существующие в настоящее время опросники: QOLIE-89, QOLIE-31 и QOLIE-10 — адаптированы к применению в России, однако требуют определенного, порой значительного, времени на их заполнение и последующую обработку. Пятибалльная шкала оценки КЖ у пациентов с эпилепсией (ШКАЛА 5) предполагает ответ всего на один вопрос: «Какую оценку Вы бы поставили себе по пятибалльной школьной шкале на настоящий момент в целом?» — и позволяет получить искомую информацию в считанные секунды, без использования специальных форм и формул подсчета. КЖ оценивается по аналогии с пятибалльной оценкой школьных знаний: 5 — «отлично», 4 — «хорошо» и т. д. Полученная оценка немедленно ориентирует врача в последующей тактике ведения пациента: при оценке 3 («удовлетворительно») следует определить и скорректировать причину сниженного КЖ (связано с заболеванием, с нежелательными явлениями, тревогой/депрессией, другое), а оценки 2 и 1 требуют безотлагательного вмешательства: коррекции терапии, консультации психиатра, возможно, госпитализации пациента. Нами приведены результаты применения ШКАЛЫ 5 за более чем 25 лет ее использования, которые показали, что ШКАЛА 5 проста для понимания пациентов и подходит для использования в ограниченных временных рамках амбулаторного приема. Представленные в статье типичные клинические ситуации и практические рекомендации при получении той или иной оценки КЖ призваны облегчить работу специалистов в области неврологии, эпилептологии, психиатрии.

Ключевые слова: эпилепсия; подростки; взрослые; оценка качества жизни; качество жизни; фокальная эпилепсия; генерализованная эпилепсия; эффективность; переносимость терапии; нежелательные явления.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Власов ПН, Карлов ВА, Жидкова ИА, Хабибова АО, Ажигова АМ, Харьковский ВА. Пятибалльная шкала оценки качества жизни у пациентов с эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):71–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-71-74

A five-point scale for assessing the quality of life of patients with epilepsy

Vlasov P.N., Karlov V.A., Zhidkova I.A., Khabibova A.O., Azhigova A.M., Kharkovsky V.A.

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow
20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia

The main goal of epilepsy therapy is to improve the patient's quality of life (QoL), which is a holistic indicator that reflects satisfaction with life in various areas. Currently existing questionnaires: QOLIE-89, QOLIE-31 and QOLIE-10 are adapted for use in Russia, but require a certain, sometimes considerable amount of time to complete them and then process. The five-point scale for assessing the QoL of epilepsy patients (SCALE 5) requires answering only one question: "Grade your general well-being on a five-point school scale at this moment?" and allows to get the necessary information in seconds, without using special forms and calculation formulas. The QoL is assessed by analogy with a Russian five-point school grading system, where 5 is an excellent grade, 4 is good etc. The resulting score serves as an immediate guideline for the doctor for further treatment of the patient: with a score of 3 (satisfactory), the cause of the reduced QoL should be identified and corrected (whether it is related to the illness, adverse events, anxiety/depression, etc.), and with scores of 2 and 1, immediate intervention is required: correction of therapy, consultation with a psychiatrist, possibly hospitalization. Here we present the results of more than 25 years of using SCALE 5. SCALE 5 is easy for patients to understand and for clinicians to use in the limited time of an outpatient appointment. The typical clinical scenarios and practical recommendations for determining the SCALE 5 score presented in the article are intended to facilitate the work of specialists in the fields of neurology, epileptology and psychiatry.

Keywords: epilepsy; teenagers; adults; assessment of quality of life; the quality of life; focal epilepsy; generalized epilepsy; efficiency; tolerability of therapy; adverse events.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Vlasov PN, Karlov VA, Zhidkova IA, Khabibova AO, Azhigova AM, Kharkovsky VA. A five-point scale for assessing the quality of life of patients with epilepsy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(1):71–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-71-74

Основной целью терапии эпилепсии является повышение качества жизни (КЖ) пациента [1]. Это интегральный показатель, отражающий его физическое, психическое состояние, социальную адаптацию и пр., другими словами — удовлетворенность своей жизнью. Первое в России научное исследование, посвященное проблеме КЖ у больных эпилепсией, было проведено в 1998 г. А.О. Хабибовой [2]. Существующие в настоящее время опросники качества жизни при эпилепсии (Quality of Life in Epilepsy, QOLIE): QOLIE-89 [3], QOLIE-31 [4] и QOLIE-10 [5] — адаптированы к применению в Российской Федерации [6], однако требуют определенного, порой значительного, времени на их заполнение и последующую обработку.

Вот уже более 25 лет в своей работе мы используем собственный оригинальный опросник по аналогии с пятибалльной оценкой школьных знаний: 5 = отлично; 4 = хорошо; 3 = удовлетворительно; 2 = неудовлетворительно и 1 = крайне плохо (ШКАЛА 5) [7].

Целью настоящей статьи является знакомство более широкой аудитории, включающей неврологов, психиатров и эпилептологов, с возможностью практического применения данного утилитарного опросника (ШКАЛЫ 5).

Описание методики

Пациенту задается всего один вопрос: какую бы он себе поставил оценку по пятибалльной школьной шкале на настоящий момент в целом? Интерпретация полученных результатов не вызывает трудностей: 4 или 5 — пациент удовлетворен собственным состоянием; 3 — удовлетворительно, следует разобраться, почему, и предпринять определенные шаги для улучшения показателя (связано с заболеванием, с нежелательными явлениями — НЯ, тревогой/депрессией, другое); 2 и 1 — неприемлемые показатели, требующие проведения немедленной коррекции терапии, консультации психиатра, возможно, в стационарных условиях [7].

В таблице рассмотрены возможные практические ситуации при применении ШКАЛЫ 5.

Преимуществом данной шкалы является то обстоятельство, что врач и пациент избавлены от письменного заполнения опросников и последующего, порой многоступенчатого, анализа полученных результатов. Пациент даже со средним уровнем интеллекта способен на слух правильно

интерпретировать вопрос врача и дать оптимальный, по его мнению, ответ. В связи с аналогичностью шкалы школьной системе оценки знаний и ограниченным количеством вариантов ответов ШКАЛА 5 проста для понимания, особенно при уровне образования пациентов ниже среднего, которое нередко бывает у пациентов с эпилепсией ввиду стигматизации и социальных ограничений.

Интерпретация полученного результата по ШКАЛЕ 5:

5 — «отлично»; пациент полностью удовлетворен КЖ по заболеванию — ремиссия либо крайне редкие приступы, не снижающие КЖ; отсутствие НЯ; полностью социально адаптирован;

4 — «хорошо»; прежде всего следует спросить пациента, связан ли этот балл КЖ с заболеванием или нет. Если не связан с заболеванием — расспрос прекращается. Если связан — следует уточнить, что именно снизило КЖ на балл от «отличного»: заболевание (приступы, их частота, тяжесть...), НЯ при применении ПЭП (рассматриваются все изменения в состоянии, появившиеся за время, прошедшее с последнего приема, в том числе снижение фона настроения, тревога, депрессия и т. д.);

3 — «удовлетворительно»; пациент недоволен своим КЖ.

Прежде всего следует выяснить, связан ли такой балл с заболеванием или с другими причинами.

При утверждении, что это связано с заболеванием, уточняем, с чем именно:

- с неприемлемой частотой/тяжестью приступов;
- с непереносимыми НЯ;
- с тревогой/депрессией;
- с ухудшением социального статуса (работа, семья и т. д.);
- по совокупности, другое.

На основании ожиданий пациента и полученных экспресс-результатов по ШКАЛЕ 5 производим коррекцию терапии ПЭП, при необходимости привлекаем врачей смежных специальностей.

При ответе 2 или 1 балл — «неудовлетворительно» — необходим более глубокий анализ состояния пациента также по всем направлениям, но прежде всего исключаем депрессию и суицидальное настроение. Совместно с пациен-

том рассматриваем вопрос о возможном/необходимом стационарном дообследовании и лечении с коррекцией терапии и привлечением врачей смежных специальностей.

Обсуждение

Аналогами настоящего опросника являются опросники QOLIE-89, QOLIE-31 и QOLIE-10.

QOLIE-89 состоит из 89 вопросов. Всеобъемлющий характер опросника QOLIE-89 с большим количеством исследуемых сфер является важным преимуществом, которое позволяет более детально изучать КЖ у больных эпилепсией [3]. Однако большое количество вопросов при исследовании и сложность дальнейшей

Возможные клинические сценарии при практическом применении ШКАЛЫ 5

Possible clinical scenarios in the practical application of SCALE 5

Показатель в баллах	Само заболевание	НЯ при применении ПЭП	Социальная дезадаптация (работа, семья и т. д.)	Другое (коморбидные заболевания и т. д.)
5	Нет	Нет	Нет	Нет
4	Нет	Нет	Нет	Хотелось бы лучше
3	Нет/Да	Нет/Да	Нет/Да	Тревога
2	Да/Нет	Да/Нет	Да/Нет	Депрессия/тревога
1	Да/Нет	Да/Нет	Да/Нет	Депрессия

Примечание. ПЭП — противоэпилептические препараты.

обработки полученных результатов ограничивают его применение в повседневной клинической практике.

QOLIE-31 состоит из 31 вопроса; вопросы сгруппированы в семь подразделов (подшкал), которые оценивают такие проблемы, как «Боязнь приступов», «Общее КЖ», «Эмоциональное благополучие», «Энергичность/усталость», «Когнитивное функционирование», «Влияние ПЭП» и «Социальное функционирование». Кроме того, определяется общий суммарный балл. По значениям семи основных параметров опросника QOLIE-31 вычисляется обобщенный показатель, представляющий собой взвешенную линейную комбинацию этих основных параметров. Веса, необходимые для построения обобщенного показателя, предложены авторами опросника [4]. Полученные значения трансформируются в баллы от 0 до 100, при этом большие значения отражают более высокое КЖ. Использование шкалы занимает до 15 мин приема и требует дополнительных затрат времени на обработку для вычисления суммарного балла, что не позволяет быстро получить общее представление о КЖ пациента с эпилепсией в рамках стандартного приема врача [4].

QOLIE-10 состоит из 10 вопросов, ответы на которые позволяют получить представление о трех аспектах КЖ больного эпилепсией: 1) влияние ПЭП на физическое и психическое состояние пациента, его память; 2) психическое состояние больного (энергичность, усталость, субъективная оценка общего КЖ); 3) функциональное состояние больного (боязнь приступов, работа, вождение автомобиля, социальные ограничения). Каждый ответ оценивается по опроснику QOLIE-10 в баллах от 1 до 5, при этом более высокие баллы соответствуют более низкому КЖ. Итоговая оценка может иметь значение от 10 до 50 баллов, с большими значениями, отражающими более низкое КЖ. Опросник QOLIE-10 предназначен для использования лицами старше 18 лет. Время заполнения — несколько минут. Как и в случае с предшественниками данной шкалы (QOLIE-89 и QOLIE-31), он неприменим на амбулаторном приеме эпилептолога [5].

Поэтому создание эффективного и быстрого инструмента оценки КЖ у подростков и взрослых с эпилепсией на приеме у врача существенно облегчает коммуникацию с пациентом и позволяет отслеживать динамику заболевания. Соответственно предлагаемый экспресс-метод оценки КЖ прост, быстр и достаточно эффективен.

При лечении пациентов с эпилепсией необходимо учитывать влияние на КЖ хронического (зачастую — пожизненного) характера течения заболевания, высокого риска развития НЯ вследствие длительного приема ПЭП, ряд ограничений в социальной сфере, высокую частоту сопут-

ствующих заболеваний. Согласно главному постулату лечения пациентов с эпилепсией, задачей врача является не только и не столько избавление пациента от приступов, сколько достижение оптимального уровня КЖ [1]. Именно показатель КЖ и позволяет установить предлагаемая ШКАЛА 5.

Информативность и чувствительность ШКАЛЫ 5 на фоне лечения неоднократно демонстрировалась в исследованиях П.Н. Власова (1996), В.А. Карлова и соавт. (1997, 2015) [1, 8, 9]. Так, при лекарственно-резистентной форме эпилепсии показатель КЖ не превышал 3 баллов. КЖ было обратно пропорционально частоте припадков ($r = -0,73$; $p < 0,05$) и не зависело от видов приступов и формы эпилепсии [1]. В другом исследовании при изучении эффективности и переносимости препарата левитирацетам в монотерапии фокальной эпилепсии у взрослых ШКАЛА 5 оказалась чувствительной как при ремиссии заболевания на фоне приема левитирацетама, так и при коррекции терапии для исключения НЯ. У всех участников исследования, достигших ремиссии заболевания либо с улучшением более чем на 50%, КЖ оценивалось на 4–5 баллов по ШКАЛЕ 5, а при замене ПЭП из других фармакологических групп на левитирацетам отмечен практически облигатно положительный клинический эффект в виде повышения КЖ, что объяснялось исчезновением НЯ и ноотропным действием препарата [8, 9]. Эффективное применение ШКАЛЫ 5 также представлено в работе В.А. Карлова и соавт. (1997) [9].

Заключение

Представленная ШКАЛА 5 при практическом применении чрезвычайно проста и позволяет менее чем за минуту оценить состояние пациента, его удовлетворенность жизнью и проводимой терапией.

ШКАЛА 5 может использоваться у подростков и взрослых. На фоне ныне существующих во всем мире более 400 опросников ШКАЛА 5 выгодно отличается простотой применения, отсутствием бумажных/электронных носителей при ее заполнении: в амбулаторную карту вносится лишь конечный балл, его краткая интерпретация и планируется/обосновывается дальнейшая тактика обследования и лечения. ШКАЛА 5 может быть использована исходно перед назначением терапии ПЭП и на фоне проведения лечения для суждения о динамике состояния пациента. ШКАЛА 5 нуждается в широком освещении в рамках лекций для врачей, курсов повышения квалификации, научно-практических конференций и в практическом применении. Более того, ШКАЛА 5, по нашему мнению, может применяться при любом заболевании, так как она достаточно четко отражает изменения в состоянии пациента на чисто утилитарном уровне применения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2010. 717 с.
[Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vroslykh, zhenshhin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachev* [Epilepsy in children and adults, men and women. Physician's guide]. Moscow: Meditsina; 2010. 717 p. (In Russ.).]
2. Хабибова АО. Качество жизни больных парциальной эпилепсией взрослых: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 1998.
[Khabibova AO. *Kachestvo zhizni bol'nykh partial'noy epilepsiyey vroslykh: Dis. ... kand. med. nauk* [Quality of life of patients with partial epilepsy in adults: PhD dissertation]. Moscow; 1998 (In Russ.).]
3. Devinsky O, Vickrey BG, Cramer J, et al. Development of the quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*. 1995 Nov;36(11):1089-104. doi: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb00467.x
4. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, et al. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*. 1998 Jan;39(1):81-8. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01278.x

5. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Meador K. A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: the QOLIE-10. *Epilepsia*. 1996 Jun;37(6):577-82. doi: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00612.x
6. Меликян ЭГ, Гехт АБ. Качество жизни больных эпилепсией. *Лечебное дело*. 2011;(1):4-9. [Melikyan EG, Gekht AB. Life Quality in Epileptic Patients. *Lechebnoye delo*. 2011;(1):4-9 (In Russ.)].
7. Власов ПН. Медикаментозная терапия — основа реабилитации больных эпилепсией женщин. В сб.: Актуальные вопросы медицинской нейрореабилитации (Тезисы докладов). Москва; 1996. С. 132-3. [Vlasov PN. Drug therapy is the basis for the rehabilitation of women with epilepsy. In: *Aktualnye voprosy medicinskoj neyroreabilitacii (Tezisy dokladov)* [Current issues in medical neurorehabilitation (Abstracts)]. Moscow; 1996. P. 132-3 (In Russ.)].
8. Карлов ВА, Власов ПН, Жидкова ИА. Предварительные результаты эффективности генерического препарата левитирацетам (эпитепра) в монотерапии эпилепсии у взрослых пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(S1):36-40. [Karlova VA, Vlasov PN, Zhidkova IA. Efficacy of generic levetiracetam (epiterra) in monotherapy for epilepsy in adult patients: Preliminary results. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(S1):36-40 (In Russ.)].
9. Карлов ВА, Хабибова АО, Власов ПН. Качество жизни больных эпилепсией. В сб.: Современные методы диагностики и лечения эпилепсии. Смоленск; 1997. С. 70. [Karlova VA, Khabibova AO, Vlasov PN. Quality of life in patients with epilepsy. In: *Sovremennye metody diagnostiki i lecheniya epilepsii* [Modern methods of diagnosis and treatment of epilepsy]. Smolensk; 1997. P. 70 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
03.10.2023/20.01.2024/23.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Власов П.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>
Карлов В.А. <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>
Жидкова И.А. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>
Хабибова А.О. <https://orcid.org/0009-0004-8359-535X>
Ажигова А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1345-1049>
Харьковский В.А. <https://orcid.org/0000-0001-8659-3502>

Клинический случай нетипичного течения аутоиммунного анти-NMDA-энцефалита



Голдобин В.В., Ключева Е.Г., Диль А.В., Головкин В.И., Чистова И.В.
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47, павильон 12

Аутоиммунный энцефалит с образованием антител к NMDA-рецептору (анти-NMDA-энцефалит) является относительно недавно описанным заболеванием, которое занимает лидирующую позицию по встречаемости среди энцефалитов различной этиологии. В статье приведены диагностические критерии данного заболевания, описан случай нетипичного течения достоверного анти-NMDA-энцефалита. Особенности данного наблюдения являются относительно легкое течение заболевания, при развитии генерализованных судорожных припадков, психических и когнитивных нарушений в дебюте заболевания. Обсуждаются сложности диагностики и возможные патогенетические аспекты заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунный энцефалит; анти-NMDA-энцефалит; генерализованные судорожные припадки.

Контакты: Виталий Витальевич Голдобин; Vitalii.Goldobin@szgmu.ru

Для ссылки: Голдобин ВВ, Ключева ЕГ, Диль АВ, Головкин ВИ, Чистова ИВ. Клинический случай нетипичного течения аутоиммунного анти-NMDA-энцефалита. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):75–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-75-81

Clinical case of an atypical course of autoimmune anti-NMDA encephalitis

Goldobin V.V., Klocheva E.G., Dil A.V., Golovkin V.I., Chistova I.V.

*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg
47, Piskarevsky Prosp., pavilion 12, St. Petersburg 195067, Russia*

Autoimmune encephalitis with antibodies against NMDA receptor (anti-NMDA encephalitis) is a relatively newly described disease that occupies a leading position among encephalitis of various etiologies. The article presents diagnostic criteria for this disease and describes a case of an atypical course of confirmed anti-NMDA encephalitis. The peculiarities of this observation are the relatively mild course of the disease with the development of generalized seizures, mental and cognitive disorders at the onset of the disease. The difficulties in diagnosis and possible pathogenetic aspects of the disease are discussed.

Keywords: autoimmune encephalitis; anti-NMDA encephalitis; generalized convulsive seizures.

Contact: Vitalii Vitalyevich Goldobin; Vitalii.Goldobin@szgmu.ru

For reference: Goldobin VV, Klocheva EG, Dil AV, Golovkin VI, Chistova IV. Clinical case of an atypical course of autoimmune anti-NMDA encephalitis. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):75–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-75-81

Аутоиммунный энцефалит с образованием антител к глутаматной субъединице N-метил-D-аспартат-связывающего рецептора (далее — анти-NMDA-энцефалит) выявляется преимущественно у лиц молодого возраста [1]. Впервые данная форма аутоиммунного энцефалита была описана в 2005 г. J. Dalmau и соавт. у пациенток с тератомой яичников [2, 3]. Позже стали накапливаться данные о выявлении анти-NMDA-энцефалита у женщин при отсутствии тератом, а также о развитии заболевания у детей и мужчин. Данная форма энцефалита наблюдается нечасто, заболеваемость составляет 1,5 случая на 1 млн населения в год [4]. Традиционно наиболее распространенным среди энцефалитов считался вирусный, в частности герпетический, энцефалит [5]. Однако за последние 15 лет в связи с появлением новых лабораторных биомаркеров, позволяющих идентифицировать неинфекционные причины энцефалитов, становится очевидным, что лидирующую позицию по встреча-

емости занимает аутоиммунный анти-NMDA-энцефалит [6]. Проблема несвоевременной диагностики данного заболевания остается актуальной, что обусловлено низкой осведомленностью специалистов, а в ряде случаев — недоступностью лабораторных методов диагностики. По этим причинам анти-NMDA-энцефалит нередко ошибочно расценивается как психическое расстройство [7], что приводит к задержке начала специфической терапии и значительно ухудшает прогноз у пациентов с этим потенциально курбельным заболеванием.

Клинические проявления анти-NMDA-энцефалита полиморфны. Сосредоточенность NMDA-рецепторов преимущественно в гиппокампах, лимбической системе и больших полушариях — областях головного мозга, вовлеченных в процессы мышления, регуляции поведения и памяти, — во многом объясняет симптоматику, развивающуюся на фоне их поражения. Нередко заболевание манифе-

стирует с продромальной стадии длительностью от 1 до 21 дня, которая характеризуется катаральными явлениями и гипертермией. В последующем появляются галлюцинации, ажитация, нарушения сна. Подавляющее большинство пациентов обращаются за медицинской помощью именно на этой стадии, при этом в 40–42% случаев ставится ошибочный диагноз психического расстройства, в частности генерализованного тревожного расстройства или шизофрении [8]. Дальнейшее прогрессирование приводит к развитию судорожных припадков (преимущественно генерализованных тонико-клонических), дискинезии, кататонии, когнитивных и речевых расстройств, снижения памяти и нарушений сознания. Наиболее распространенным проявлением являются судороги, которые встречаются в 76–82% случаев и могут возникать в том числе в дебюте заболевания. Вегетативные расстройства включают гипотензию, аритмии, гиповентиляцию. Развитие последней часто требует вентиляционной и респираторной поддержки [9].

В 2016 г. были разработаны диагностические критерии анти-NMDA-энцефалита, которые остаются актуальными в настоящее время [10]. Данные критерии разработаны для клиничко-анатомического фенотипа лимбического энцефалита.

Диагноз возможного анти-NMDA-энцефалита ставится при наличии трех нижеперечисленных критериев:

1. Подострое развитие (анамнез менее 3 мес) по крайней мере четырех из шести групп симптомов:
 - а) психические или когнитивные нарушения;
 - б) речевые расстройства;
 - в) судорожные припадки;
 - г) насильственные движения (дискинезии, дистония, хореоатетоз);
 - д) нарушение сознания;
 - е) вегетативные нарушения или центральная гиповентиляция.
2. По крайней мере один из результатов дополнительных методов обследования:
 - а) нарушения на электроэнцефалограмме — фокальная или диффузная дезорганизация биоэлектрической активности, эпилептиформная активность или наличие «дельта-щеток»;
 - б) плеоцитоз в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) или олигоклональный тип синтеза IgG.
3. Исключение других причин, объясняющих состояние.

Диагноз достоверного анти-NMDA-энцефалита может быть установлен при наличии одного и более симптомов из шести групп, описанных в первом пункте, а также выявлении антител к NMDA-рецептору в ЦСЖ и исключении других причин, объясняющих состояние.

В качестве стартовой терапии анти-NMDA-энцефалита рекомендуется проведение пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в течение 3–7 дней. Раннее начало иммуносупрессивного лечения глюкокортикоидами (ГК) в высоких дозах ассоциировано с более благоприятным прогнозом [11]. При неэффективности иммуносупрессивного лечения рекомендовано проведение 5–10 сеансов плазмафереза через день. Альтернативным вариантом первой линии терапии является внутривенное введение иммуноглобулинов в суммарной дозе 2 г/кг в сутки

в течение 2–5 дней. В случае тяжелого течения анти-NMDA-энцефалита возможно сочетание терапии иммуноглобулинами с ГК. Выявление тератомы яичников у пациенток с анти-NMDA-энцефалитом является показанием к оперативному лечению.

В случае неэффективности средств первой линии терапии в течение 3–4 нед лечения следует начать прием препаратов второй линии — ритуксимаба и циклофосфамида. Потенциально эффективными при резистентности к другим методам лечения могут оказаться метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил и другие иммуносупрессанты.

Прогноз при анти-NMDA-энцефалите, как правило, наиболее благоприятный по сравнению с другими формами аутоиммунных энцефалитов. На фоне терапии значимое или полное восстановление наступает у 66–80% пациентов. Однако в случае тяжелого течения заболевания возможен летальный исход. Рецидивы встречаются у 12–25% пациентов и характеризуются более легким течением, чем первичный эпизод. Интервалы между дебютом анти-NMDA-энцефалита и рецидивами составляют в среднем 2 года [12].

Приводим собственное наблюдение достоверного анти-NMDA-энцефалита. Получено информированное добровольное согласие пациентки на представление данных.

Пациентка А., 26 лет, в течение длительного времени предъявляла жалобы на снижение памяти и внимания: не помнила две недели из жизни, «забыла» английский язык, которым прежде занималась с репетитором, не узнавала буквы алфавита, испытывала трудности при чтении (сливались строки), было искажено восприятие лиц, в том числе собственного отражения: «все лица одинаковые, мужеподобные, с выпученными глазами», при этом страха не испытывала, критика к состоянию была сохранена. Также отмечала боль в икроножных мышцах и голеностопных суставах, эпизоды резкой смены настроения, повышенную потливость кистей и стоп.

Из анамнеза известно, что 29.05.2022, после стрессовой ситуации на работе, утратила память на события следующих двух недель. Со слов, накануне событий перенесла ОРВИ в легкой форме, в дебюте заболевания также имела место дезориентированность в пространстве («заблудилась в доме»). Предоставлена медицинская документация, позволяющая прояснить события амнезического периода:

29.05.2022 обратилась в приемное отделение многопрофильного стационара в связи с жалобами на нарушение речи. Были рекомендованы выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, консультация невролога и психиатра по месту жительства.

30.05.2022 выполнила МРТ головного мозга, где были выявлены МР-признаки немногочисленных очаговых изменений в веществе головного мозга сосудистого генеза. 01.06.2022 амбулаторно проконсультирована неврологом, направлена на госпитализацию в неврологическое отделение.

С 02.06.2022 по 17.06.2022 находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении с диагнозом: «Аутоиммунный энцефалит. Единичный генерализованный судорожный приступ от 02.06.2022». Со слов, сохранились обрывочные воспоминания о пребывании в больнице: не узнавала близких, испытывала головную боль, была сонлива, имели место зрительные галлюцинации.

По данным проведенного обследования были исключены инфекционные причины энцефалита. В анализе ЦСЖ: белок — 0,18 г/л; глюкоза — 3,61 ммоль/л, цитоз в динамике: от 03.06.2022 — $41,3 \cdot 10^6$ /л (нейтрофилы — 5%), от 10.06.2022 — $9,7 \cdot 10^6$ /л. При микробиологическом (культуральном) исследовании ЦСЖ аэробных и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов, *Neisseria meningitidis* не обнаружено. Выполнены ПЦР ликвора на цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, *Toxoplasma gondii*, *Borrelia burgdorferi* s. l., вирус клещевого энцефалита, вирус герпеса 6-го типа, вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го, 2-го типа — не обнаружено.

Было проведено тестирование по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) — результат составил 16 баллов из 30 возможных, что указывало на выраженное снижение когнитивных функций.

По результатам электроэнцефалографии (ЭЭГ) от 03.06.2022 были выявлены выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, очаг патологической активности в левой теменно-затылочной области головного мозга (медленноволновая активность) с пароксизмальными вспышками в фоновой записи из вышеописанного очага с вовлечением стволовых структур головного мозга. Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) матки и придатков, по результатам которого проконсультирована гинекологом: данных, свидетельствующих о наличии патологии органов малого таза, нет.

Была консультирована эпилептологом, состояние расценено как единичный генерализованный судорожный приступ от 02.06.2022. Рекомендован прием карбамазепина 200 мг — по 1 таблетке 2 раза в сутки.

За время госпитализации проводилась противосудорожная (карбамазепин 200 мг 2 раза в сутки) и метаболическая терапия, 07.06.2022 однократно проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно капельно.

Спустя месяц (18.07.2022) была повторно госпитализирована в неврологическое отделение с целью проведения диагностической люмбальной пункции. Сохранялись жалобы на нечеткость зрения, эпизодические зрительные галлюцинации по типу метаморфозий. В неврологическом статусе по сравнению с предыдущим осмотром — без отрицательной динамики.

Согласно предоставленным результатам лабораторной диагностики в сыворотке крови определены антинейрональные антитела (методом реакции непрямой флуоресценции) в титре 1:800 со свечением антинуклеарного фактора; при иммуноблоте антинейрональных антител (Yo-1, Hu, Ri, CV2, Ma2, амфифизин) не обнаружено; антитела к поверхностным антигенам нейронов / калиевых каналов, рецепторам LGI-1 (leucine-rich glioma-inactivated protein 1 — богатый лейцином инактивируемый глиомой протеин 1), CASPR2 (contactin-associated protein 2 — связанный с контактином протеин 2), AMPAR (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor — глутаматный рецептор), GABAR (gamma-aminobutyric acid receptor — рецептор гамма-аминомасляной кислоты), NMDA в сыворотке — не обнаружены; антитела к экстрагируемому ядерному антигену, антитела при полимиозите, антитела к двуспиральной ДНК — не обнаружены; выявлен антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp-2 в титре 1:640, ядерный гранулярный тип свечения (AC-2,4); при иммуноблоте анти-

нуклеарных антител не обнаружено; MRZ-реакция — отрицательная. В ЦСЖ антитела к NMDA-рецептору не обнаружены; 1-й тип синтеза IgG (поликлональный IgG в ликворе и сыворотке крови).

В последующем, 16.08.2022 и 24.08.2022, была осмотрена кардиологом в связи с жалобами на приступы учащенного сердцебиения длительностью около 15 мин, купирующиеся самостоятельно, пульс во время приступа — до 180 в минуту. Диагноз: «Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, вне пароксизма».

22.08.2022 была консультирована неврологом в динамике: проведено повторное тестирование по MoCA — 29 баллов из 30 возможных, рекомендовано дальнейшее наблюдение невролога, контроль ЭЭГ.

20.09.2022 при контрольной ЭЭГ выявлены умеренно выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга полиморфного характера, определяется очаг патологической активности в левой теменно-затылочной области (медленноволновая активность) с пароксизмоподобными вспышками. По результатам исследования была повторно консультирована эпилептологом: в связи с положительной динамикой отменен прием противосудорожных препаратов, рекомендовано обследование в стационарных условиях.

23.09.2022 поступила в неврологическое отделение №1 (12-2) СЗГМУ им. И.И. Мечникова с целью дообследования. В неврологическом статусе при поступлении: сознание ясное, контактна, адекватна; во времени, пространстве и собственной личности ориентирована верно. Эмоционально-лабильна, тревожна. Афафических, апраксических и агностических расстройств нет. Диссомния. Обоняние не нарушено. Зрачки OD=OS, фотореакции прямая и содружественная сохранены. Глазные щели: $S < D$, движения глазных яблок в полном объеме. Надбровный рефлекс средней живости. Нистагм горизонтальный установочный в крайних отведениях. Лицевая мускулатура без грубой асимметрии, легкая сглаженность левой носогубной складки. Рефлексы орального автоматизма: хоботковый (+). Мягкое небо напрягается симметрично, uvula — по средней линии. При фонации небная занавеска не провисает. Язык по средней линии. Речь не нарушена. Походка не изменена. Объем активных и пассивных движений не ограничен. Мышечная сила: 5 баллов во всех мышечных группах. Мышечный тонус физиологичен. Глубокие рефлексы: с рук — $S > D$, живые; с ног — $D = S$, низкие. Патологические рефлексы: Россолимо верхний справа (+), Бабинского с двух сторон (+). Координаторные пробы: пальценосовую и пяточно-коленную — выполняет с легкой интенцией с двух сторон. В позе Ромберга пошатывается без четкой латерализации. Асинергии Бабинского нет. Дисгиперметрии, дисдиадохокинезии нет. Расстройств поверхностной и глубокой чувствительности не выявлено. Симптомы натяжения нервных стволов отсутствуют. Менингеальных симптомов нет. Функции тазовых органов, со слов пациентки, не нарушены.

По результатам нейропсихологического тестирования: Краткая шкала оценки психического статуса — 30/30 баллов, MoCA — 30/30 баллов, батарея тестов лобной дисфункции — 18/18 баллов, шкала тревоги — 3/21 балла и депрессии — 4/21 балла (в пределах нормы).

Предоставлены результаты исследования уровня антител к глутаматдекарбоксилазе — 0,05 МЕ/мл (в пределах референсных значений).

По результатам ЭЭГ от 26.09.2022: неустойчивый характер биоэлектрической активности с поверхности коры головного мозга с регистрацией периодического доминирования медленной активности в диапазоне тета-ритма с акцентом в теменно-височных областях обеих полушарий. Признаки недостаточности неспецифических срединных структур с умеренной пароксизмальной активностью неэпилептиформного характера.

Проведена МРТ головного мозга на сверхвысокопольном (3 Тл) томографе с прицельной визуализацией гиппокампов и височных долей (06.10.2022): в глубоком белом веществе лобных и теменных долей выявляются многочисленные разнокалиберные (от 2 до 5 мм) однотипные очаги, расположенные субкортикально (не соответствуют критериям MAGNIMS и McDonald). Форма и МР-сигнал от гиппокампов не изменены. Киста левой верхнечелюстной пазухи размером 12×16 мм. На рис. 1 представлены данные выполненной МРТ головного мозга.

Выполнен видео-ЭЭГ-мониторинг (от 08.10.2022): суммарное время регистрации — 4 ч 6 мин, продолжительность сна — 1 ч 7 мин, бодрствования — 2 ч 59 мин. Выявляются умеренные изменения биоэлектрической активности головного мозга диффузного характера, сон модулирован по стадиям, физиологические паттерны присутствуют, эпилептиформной и пароксизмальной активности на всем протяжении исследования, включая функциональные пробы, не выявлено. При исследовании во время сна определяются локальные неспецифические изменения в глубоких отделах лобно-теменно-височной области справа по типу дисфункции.

Консультирована врачом-психиатром, диагностировано органическое астеническое расстройство с перенесенным органическим галлюцинозом от 06.2022. Рекомендован прием гопантеновой кислоты 300 мг 2 раза в сутки в течение месяца.

Была выписана с диагнозом: «Неуточненный аутоиммунный энцефалит от 29.05.2022 с повторными генерализованными тонико-клоническими пароксизмами, перенесенным эпизодом транзиторной глобальной амнезии, органическим галлюцинозом от 06.2022, с двусторонней пирамидной недостаточностью, легкими статико-локомоторными нарушениями, восстановительный период». На момент выписки отмечала улучшение состояния в виде нормализации восприятия человеческих лиц, снижения трудностей при чтении, возобновлены занятия английским языком. Из беспокоящих ранее жалоб сохранялись лишь незначительная боль в стопах, потливость в кистях и стопах.

В конце октября 2022 г. устроилась на вторую работу, что сопровождалось повышением уровня психоэмоциональной нагрузки. С начала декабря стала отмечать значительную сонливость в течение суток, нестабильность сна. Перенесла ОРВИ — наблюдались катаральные явления, субфебрилитет. 14.12.2022, после бессонной ночи, во время занятий английским языком случился судорожный припадок, по поводу кото-

рого пациентка была экстренно госпитализирована в городской многопрофильный стационар. Рекомендован прием карбамазепина 100 мг — по 1 таблетке 2 раза в сутки. В течение следующих 2 нед сохранялась значительная сонливость в течение суток.

19.12.2022 пациентка повторно госпитализирована в неврологическое отделение СЗГМУ им. И.И. Мечникова с целью дообследования.

При поступлении предъявляла жалобы на сонливость, снижение внимания, диффузную головную боль, «туман» в голове. В неврологическом статусе — без отрицательной динамики.

Выполнена МРТ головного мозга: по сравнению с исследованием от 06.10.2022 отрицательной динамики не отмечается.

Проведена повторная люмбальная пункция: в общем анализе ЦСЖ белок — 0,326 г/л, общий цитоз — $14 \cdot 10^6$ /л, клетки представлены лимфоцитами.

С учетом наличия в клинической картине генерализованного тонико-клонического припадка при отсутствии психических, речевых, двигательных, вегетативных нарушений — до получения результатов исследования ЦСЖ рекомендована противоэпилептическая терапия окскарбазепином с постепенной титрацией дозы до 900 мг/сут.

30.12.2022 были получены результаты исследования ликвора на определение уровня антинейрональных антител: обнаружены антитела к NMDA-рецептору в титре 1:16.

Выполнен пересмотр ранее выполненной ЭЭГ: определяется снижение восходящих активизирующих влияний коры головного мозга с доминированием медленных ритмов (тета-ритм — 5,5–6 Гц, 60 мкВ; дельта-ритм — 2,5–4 Гц, 80–90 мкВ) с наложением бета-активности по типу «экстремальных дельта-щеток», что приведено на рис. 2. Признаки недостаточности неспецифических срединных структур головного мозга с умеренной пароксизмальной активностью неэпилептиформного характера. Специфической эпилептиформной активности не выявляется.

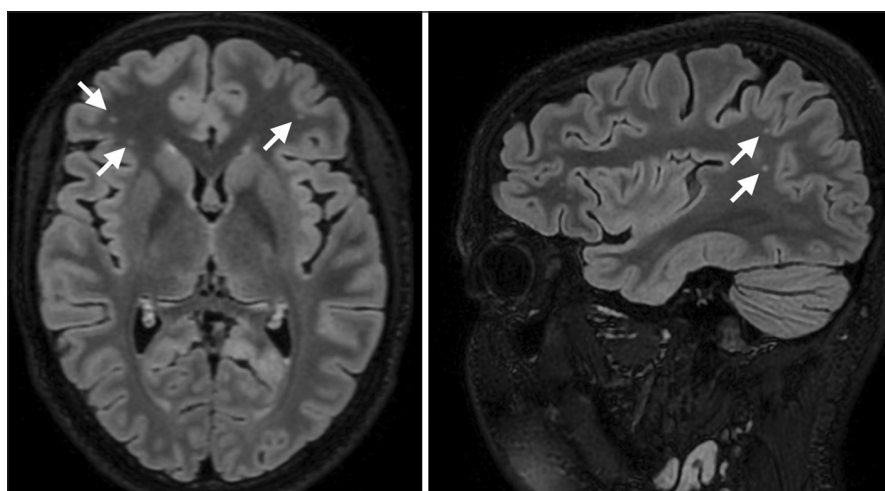


Рис. 1. Результаты МРТ головного мозга обследуемой пациентки в режиме FLAIR. Стрелками указаны очаги гиперинтенсивного сигнала в белом веществе лобных и теменной долей

Fig. 1. Results of MRI of the brain in the examined patient in FLAIR mode. The arrows indicate hyperintense signal foci in the white matter of the frontal and parietal lobes

Проведено МРТ-исследование органов малого таза: данных, свидетельствующих о наличии тератомы яичников, не получено.

В связи с переводом пациентки на амбулаторный этап лечения и с учетом относительно легкого течения заболевания было принято решение о начале терапии метилпреднизолоном в суммарной дозе 48 мг (12 таблеток) в сутки — через день.

Окончательный диагноз: «Достоверный аутоиммунный энцефалит, ассоциированный с антителами к NMDA-рецептору, с повторными генерализованными тонико-клоническими пароксизмами (от 02.06.2022, 14.12.2022), перенесенным эпизодом транзиторной глобальной амнезии, органическим галлюцинозом от 06.2022, восстановительный период».

ЦСЖ отправлена на доисследование: индекс интратектального синтеза антител класса IgG к ВПГ — 28,40 (выраженный); проницаемость гематоэнцефалического барьера (коэффициент альбумина — Qalb) — $3,9 \cdot 10^{-3}$ (в пределах референсных значений).

В последующем на фоне терапии метилпреднизолоном отмечена положительная динамика, эпизодов утраты сознания не наблюдалось.

17.04.2023 пациентка поступила на плановую госпитализацию в неврологическое отделение клиник СЗГМУ им. И.И. Мечникова с целью наблюдения в динамике, проведения диагностической люмбальной пункции и коррекции терапии.

Общий анализ ЦСЖ от 18.04.2023 — все результаты в пределах референсных значений.

Антитела к NMDA-рецептору в ликворе не обнаружены, интратектальный синтез антител класса IgG к ВПГ — 1,09 (не обнаружено). Проницаемость гематоэнцефалического барьера — $1,4 \cdot 10^{-3}$ (в пределах референсных значений).

Рекомендовано постепенное снижение дозы метилпреднизолона, наблюдение неврологом в динамике и контроль МРТ органов малого таза каждые 6 мес.

Обсуждение

На примере представленного клинического случая продемонстрированы сложности установления окончательного диагноза, занявшего около 6 мес. Несмотря на то что изначально было выбрано правильное диагностическое направление, неоднозначные результаты лабораторных исследований, а также относительно легкое течение заболевания не позволили поставить диагноз своевременно.

При первом обращении пациентки в стационар клинические проявления заболевания были наиболее выраженными: имели место галлюциноз, генерализованные тонико-клонические припадки, когнитивные нарушения, дезориентация. На этом этапе были исключены инфекционные причины энцефалита, однако диагностика аутоиммунных энцефалитов не проводилась, вероятно, по причине недоступности лабораторных методов исследования. Тем не менее состояние пациентки было расценено как неуточненный аутоиммунный энцефалит, было проведено однократное введение метилпреднизолона. Отсутствие патогенетической терапии в должном объеме свидетельствует о недостаточной осведомленности неврологов о правилах лечения анти-NMDA-энцефалита. Тем не менее, вероятно, уже на данном этапе была заподозрена именно эта форма аутоиммунного энцефалита, поскольку проводились УЗИ органов малого таза и консультация гинеколога. Однако отсутствие тератом не исключает вероятность анти-NMDA-энцефалита. Ассоциация анти-NMDA-энцефалита с тератомой яичников в настоящее время составляет лишь около 58% [13].

Однозначно объяснить отрицательный результат исследования ЦСЖ на наличие антител к NMDA-рецептору от июля 2022 г. не представляется возможным: вероятно, на момент исследования титр антител был ниже определяемых лабораторно значений. Кроме того, на результаты анализа могло повлиять проведение пульс-терапии метилпреднизолоном.

В течение последующих 3–4 мес пациентка отмечала регресс симптоматики, улучшение общего состояния и прекратила прием противоэpileптических препаратов.

В декабре 2022 г. после повторного генерализованного судорожного припадка были выявлены антитела к NMDA-рецептору в ЦСЖ в титре 1:16. Таким образом, спустя 6 мес от дебюта заболевания был поставлен окончательный диагноз достоверного анти-NMDA-энцефалита. Несмотря на относительно легкое течение заболевания и минимальные изменения в неврологическом статусе, обращало на себя внимание наличие клинических проявлений аутоиммунных энцефалитов в виде неспецифической продромальной симптоматики с развитием субфебрилитета и катаральных явлений, а также психических проявлений и генерализованных тонико-клонических припадков. В литературе

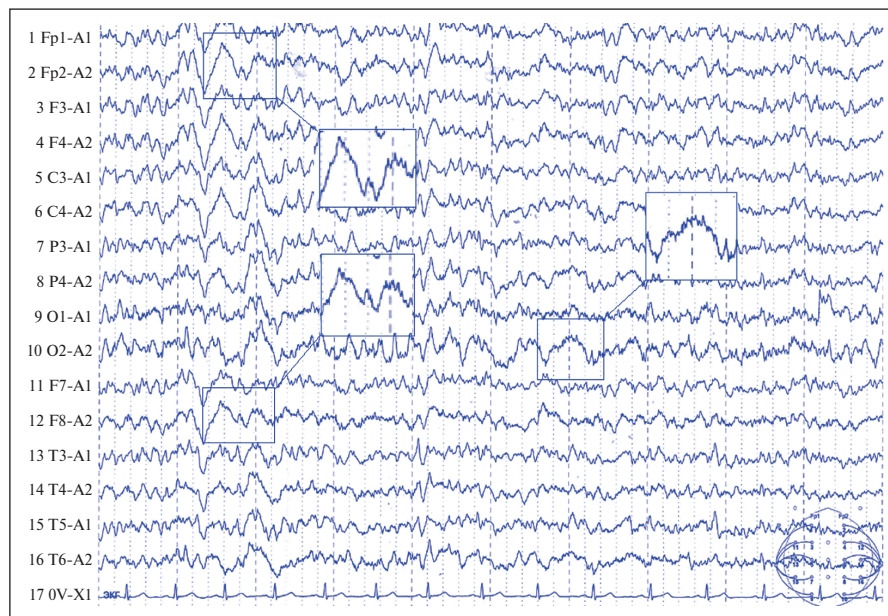


Рис. 2. Феномен «экстремальной дельта-щеточки» — паттерн ЭЭГ-активности, наблюдаемый у некоторых пациентов с анти-NMDA-энцефалитом

Fig. 2. The “extreme delta brush” phenomenon is an EEG activity pattern observed in some patients with anti-NMDA encephalitis

описаны сходные тератома-негативные случаи анти-NMDA-энцефалита, клинические проявления которых были представлены единичными генерализованными тонико-клоническими судорожными припадками и психической симптоматикой [14]. По этой причине особую настороженность в отношении анти-NMDA-энцефалита следует проявлять при развитии эпилептического синдрома у пациентов молодого возраста.

Представленное клиническое наблюдение соответствует критериям достоверного анти-NMDA-энцефалита: имели место острое начало психических и когнитивных нарушений (анамнестически), судорожные припадки, вегетативная дисфункция; феномен «дельта-щеток» на ЭЭГ и наличие антител к NMDA-рецептору в ЦСЖ. Исследование уровня антител в сыворотке крови считается менее значимым по сравнению с исследованием ЦСЖ и дает ложноотрицательные результаты в 14% случаев. Титр выявляемых антител имеет прямую корреляцию с тяжестью проявлений энцефалита [15].

Важной находкой стало выявление выраженного интратекального синтеза антител к ВПГ. Известно, что нейротропные вирусы являются значимыми в патогенезе аутоиммунных энцефалитов. В частности, ВПГ является триггером для анти-NMDA-энцефалита в 20–30% случаев [9]. По данным литературы, симптоматика аутоиммунного анти-NMDA-энцефалита развивается в среднем через 31 день от дебюта герпетического инфицирования ЦНС, однако временной диапазон варьирует от 11 до 306 дней [16]. Интратекальный синтез вирус-специфичных антител свидетельствует о предшествующем вирусном инфицировании центральной нервной системы [17]. В таких случаях сероконверсия, как правило, происходит через 1–2 нед от дебюта симптоматики. Однако известно, что у пациентов с анти-NMDA-энцефалитом титр антител к ВПГ достоверно выше, чем у сопоставимой по возрасту здоровой контрольной группы [18]. Таким образом, выявление антител к ВПГ без предшествующей симптоматики герпетического энцефалита, вероятно, свидетельствует о молекулярной мимикрии между эпитопами ВПГ и NMDA-рецептора.

Неспецифические изменения при ЭЭГ в виде медленноволновой активности встречаются у 90% пациентов с аутоиммунными энцефалитами. Феномен «дельта-ще-

ток», обусловленный наложением бета-активности на дельта-волну, является патогномоничным для анти-NMDA-энцефалита и регистрируется в 16–33% случаев. Прогностическое значение выявления «дельта-щеток» при ЭЭГ на сегодняшний день остается неясным. Однако обнаружение данного феномена возможно уже на ранних стадиях заболевания, что позволяет сократить сроки диагностического поиска [19–21].

В данном клиническом примере результаты ЭЭГ были повторно пересмотрены после получения анализа ЦСЖ. Прицельный поиск позволил обнаружить характерные изменения, что подтверждает необходимость междисциплинарного подхода к ведению пациентов с редкой патологией, в частности с анти-NMDA-энцефалитом. С учетом низкой осведомленности специалистов, в том числе нейрофизиологов, о данном заболевании, при направлении пациента на ЭЭГ неврологам следует формулировать запрос на поиск дельта-волн с наложением бета-активности.

В отличие от находок при ЭЭГ, изменения, обнаруженные при нейровизуализации, менее информативны и специфичны, встречаются в 30% случаев и не имеют значимой корреляции с клиническими проявлениями [22].

Заключение

Анти-NMDA-энцефалит — относительно недавно описанное заболевание, диагностика которого затруднена в связи с низкой осведомленностью специалистов, полиморфностью клинических проявлений, недоступностью своевременного выполнения лабораторных исследований. Однако именно данная форма в настоящее время является наиболее распространенной и имеет наилучший прогноз по сравнению с другими аутоиммунными энцефалитами: на фоне терапии наступает полное или существенное восстановление в 80–90% случаев [23]. По этой причине следует проявлять особую настороженность в отношении анти-NMDA-энцефалита у пациентов молодого возраста с развитием эпилептического синдрома, а также не следует пренебрегать повторным выполнением лабораторных анализов, исследованием уровня антител к ВПГ в ЦСЖ и обсуждением полученных результатов инструментальных исследований с коллегами смежных специальностей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Amugoda C, Chini Foroush N, Akhlaghi H. Anti-NMDAR Encephalitis: Higher Suspicion Needed for Earlier Diagnosis (Case Report, Literature Review and Diagnostic Criteria). *Case Rep Neurol Med*. 2019 Dec 28;2019:7476254. doi: 10.1155/2019/7476254
- Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2005 Oct;58(4):594–604. doi: 10.1002/ana.20614
- Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):25–36. doi: 10.1002/ana.21050
- Dalmau J, Armangue T, Planaguma J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019 Nov;18(11):1045–57. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3. Epub 2019 Jul 17.
- Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al; International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013 Oct;57(8):1114–28. doi: 10.1093/cid/cit458. Epub 2013 Jul 15.
- Barry H, Byrne S, Barrett E, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull*. 2015 Feb;39(1):19–23. doi: 10.1192/pb.bp.113.045518
- Steiner J, Walter M, Glanz W, et al. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry*. 2013 Mar;70(3):271–8. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.86

8. Xu L, Chen Z. Anti-NMDA Receptor Encephalitis Misdiagnosed As Generalized Anxiety Disorder: A Case Report. *Cureus*. 2021 Dec 20;13(12):e20529. doi: 10.7759/cureus.20529
9. Venkatesan A, Adatia K. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: From Bench to Clinic. *ACS Chem Neurosci*. 2017 Dec 20;8(12):2586-95. doi: 10.1021/acscchemneuro.7b00319. Epub 2017 Nov 7.
10. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9. Epub 2016 Feb 20.
11. Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al; Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Jul;92(7):757-68. doi: 10.1136/jnnp-2020-325300. Epub 2021 Mar 1.
12. Huang Q, Xie Y, Hu Z, Tang X. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A review of pathogenic mechanisms, treatment, prognosis. *Brain Res*. 2020 Jan 15;1727:146549. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146549. Epub 2019 Nov 11.
13. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):840-51. doi: 10.1056/NEJMra1708712
14. Ng AC, Tripic M, Mirsattari SM. Teratoma-negative anti-NMDA receptor encephalitis presenting with a single generalized tonic-clonic seizure. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2018 Mar 13;10:29-31. doi: 10.1016/j.ebcr.2018.02.001
15. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*. 2010 Apr 28;30(17):5866-75. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0167-10.2010
16. Armangué T, Spatola M, Vlagea A, et al; Spanish Herpes Simplex Encephalitis Study Group. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2018 Sep;17(9):760-72. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30244-8. Epub 2018 Jul 23.
17. Schwenkenbecher P, Skripuletz T, Lange P, et al; German Network for Research on Autoimmune Encephalitis. Intrathecal Antibody Production Against Epstein-Barr, Herpes Simplex, and Other Neurotropic Viruses in Autoimmune Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Aug 24;8(6):e1062. doi: 10.1212/NXI.0000000000001062
18. Salovin A, Glanzman J, Roslin K, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis and nonencephalitic HSV-1 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Apr 5;5(4):e458. doi: 10.1212/NXI.0000000000000458
19. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012 Sep 11;79(11):1094-100. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698cd8. Epub 2012 Aug 29.
20. Veciana M, Becerra JL, Fossas P, et al; Epilepsy Group of the SCN. EEG extreme delta brush: An ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy Behav*. 2015 Aug;49:280-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.032. Epub 2015 Jun 10.
21. Zhang Y, Liu G, Jiang MD, et al. Analysis of electroencephalogram characteristics of anti-NMDA receptor encephalitis patients in China. *Clin Neurophysiol*. 2017 Jul;128(7):1227-33. doi: 10.1016/j.clinph.2017.04.015. Epub 2017 May 4.
22. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008 Dec;7(12):1091-8. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2. Epub 2008 Oct 11.
23. Zhang L, Wu MQ, Hao ZL, et al. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: A systematic review of reported cases. *Epilepsy Behav*. 2017 Mar;68:57-65. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.12.019. Epub 2017 Jan 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
24.08.2023/15.01.2024/16.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Голдобин В.В. <https://orcid.org/0000-0001-9245-8067>
Ключева Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-6814-0454>
Диль А.В. <https://orcid.org/0000-0002-3708-3378>
Головкин В.И. <https://orcid.org/0000-0002-7507-8609>
Чистова И.В. <https://orcid.org/0000-0003-3307-0083>

Острые нарушения мозгового кровообращения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19



Шамалов Н.А., Климов Л.В., Солдатов М.А., Киселева Т.В., Шамалова В.Н., Марская Н.А., Лянг О.В.
ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий»
Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, Москва
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Частота неврологических осложнений при COVID-19 может достигать 8–10% среди всех случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией; в их структуре лидируют острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), что влечет существенные социальные и экономические издержки вследствие высоких показателей летальности и инвалидизации в данной группе пациентов. Основным патофизиологическим механизмом, приводящим к развитию ОНМК по ишемическому типу (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака), является феномен гиперкоагуляции, который, наряду с системным воспалительным ответом на вирусную инфекцию, приводит к образованию макро- и микротромбов и развитию ишемических нарушений мозгового кровообращения. Характерными для ассоциированного с COVID-19 ишемического инсульта признаками являются возникновение заболевания в более молодом возрасте, преобладание криптогенного и кардиоэмболического патогенетических вариантов, более частая окклюзия крупных мозговых сосудов и, как следствие, более выраженная клиническая картина болезни. Резервы по снижению смертности и инвалидизации у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, в частности с ОНМК, в период распространения COVID-19 заключаются как в профилактике, лечении COVID-19 и реабилитации у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, так и в обеспечении оказания специализированной медицинской помощи данной категории пациентов.

Ключевые слова: коронавирус SARS-CoV2; COVID-19; острое нарушение мозгового кровообращения; ишемический инсульт; геморрагический инсульт.

Контакты: Николай Анатольевич Шамалов; shamalovn@gmail.com

Для ссылки: Шамалов НА, Климов ЛВ, Солдатов МА, Киселева ТВ, Шамалова ВН, Марская НА, Лянг ОВ. Острые нарушения мозгового кровообращения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):82–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-82-86

Acute cerebrovascular accidents in patients with new coronavirus infection COVID-19
Shamalov N.A., Klimov L.V., Soldatov M.A., Kiseleva T.V., Shamalova V.N., Marskaya N.A., Lyang O.V.
Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency, Moscow
1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

The incidence of neurological complications in COVID-19 can reach 8–10% of all cases of new coronavirus infection; acute cerebrovascular accidents (ACA) dominate in their structure, which cause significant social and economic costs due to the high mortality and disability rates in this group of patients. The main pathophysiological mechanism leading to the development of ischemic cerebrovascular accidents (ischemic stroke, transient ischemic attack) is the phenomenon of hypercoagulation, which, together with the systemic inflammatory response to the viral infection, leads to the formation of macro- and microthrombi and the development of ischemic disorders of cerebral circulation. The ischemic stroke associated with COVID-19 is characterized by the onset at a younger age, the predominance of cryptogenic and cardioembolic pathogenetic variants, a more frequent occlusion of large cerebral vessels and thus a more pronounced clinical picture of the disease. The reserves for reducing mortality and disability in patients with cerebrovascular disease, especially stroke, during the spread of COVID-19 lie both in the prevention, treatment and rehabilitation of COVID-19 in patients at high risk of developing cardiovascular diseases and in ensuring specialized medical care for this category of patients.

Keywords: coronavirus SARS-CoV2; COVID-19; acute cerebrovascular accident; ischemic stroke; hemorrhagic stroke.

Contact: Nikolay Anatolyevich Shamalov; shamalov@gmail.com

For reference: Shamalov NA, Klimov LV, Soldatov MA, Kiseleva TV, Shamalova VN, Marskaya NA, Lyang OV. Acute cerebrovascular accidents in patients with new coronavirus infection COVID-19. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(1):82–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-82-86

Неврологические осложнения коронавирусной инфекции

Новый коронавирус SARS-CoV2 был выделен и идентифицирован в 2019 г. в Ухане, Китай; 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии данного заболевания [1].

В патогенезе тяжелых форм пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, ведущая роль принадлежит избыточному ответу иммунной системы с быстро развивающимся тяжелым синдромом высвобождения цитокинов (цитокиновый шторм). Синдром высвобождения цитокинов приводит к иммунопатологическому повреждению легких, диффузному альвеолярному повреждению с развитием острого респираторного дистресс-синдрома и смерти [2]. Основными направлениями лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 являются поддержание достаточного уровня оксигенации крови (прон-позиция, оксигенотерапия, искусственная вентиляция легких), предупреждение и лечение бактериальных осложнений, а также применение средств, направленных на борьбу с цитокиновым штормом (глюкокортикоиды, ингибиторы провоспалительных цитокинов, янус-киназы — JAK) [3].

С самого начала вспышки новой коронавирусной инфекции COVID-19 основное внимание было приковано к симптомам поражения дыхательной системы. Одновременно в литературе обсуждались и другие органы-мишени для вируса: легкие, почки, сердце, печень, поджелудочная железа и др. При этом уже в первых публикациях появились данные о поражении центральной нервной системы на ранней стадии заболевания [4, 5].

В соответствии с классификацией, предложенной М. Ellul и соавт. [6], можно выделить три группы неврологических осложнений, ассоциированных с COVID-19:

- 1) острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК);
- 2) воспалительные заболевания нервной системы;
- 3) аутоиммунные заболевания нервной системы.

Неврологические осложнения при COVID-19 могут достигать частоты 8–10% среди всех случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией [4], однако, учитывая масштаб настоящей пандемии, можно предположить, что абсолютное количество пациентов с различными неврологическими осложнениями COVID-19, в первую очередь с ОНМК, будет велико, и это неизбежно повлечет за собой большие социальные и экономические издержки вследствие высоких показателей летальности и инвалидизации в данной группе больных. В частности, в обзоре М. Ellul и соавт. [6] было показано, что острые цереброваскулярные заболевания были диагностированы у 62% пациентов с неврологическими осложнениями COVID-19, при этом на долю ишемического инсульта (ИИ) приходилось 46%, в 7% случаев отмечалось развитие внутримозговых кровоизлияний, в 8% были диагностированы другие цереброваскулярные события.

В первые месяцы пандемии COVID-19 международными профессиональными организациями были опубликованы рамочные рекомендации об особенностях оказания медицинской помощи пациентам с ОНМК в период пандемии, в которых в основном шла речь о разделении потоков пациентов, организации «красных» и «зеле-

ных» зон в стационарах, необходимости сохранять специализированные подходы к оказанию помощи больным с инсультом даже в условиях перепрофилированного под инфекционный госпиталь стационара, включая тромболитическую терапию и эндоваскулярные вмешательства [7–10]. Кроме того, были опубликованы результаты опроса европейских экспертов в области ангионеврологии, в котором также выражалось мнение о сохранении специализированных отделений для лечения больных с ОНМК [11].

Патофизиологические механизмы ишемических нарушений мозгового кровообращения при коронавирусной инфекции

Основным патофизиологическим механизмом, приводящим к развитию ОНМК по ишемическому типу (ИИ, транзиторная ишемическая атака), является феномен коагулопатии, который связан с тромбообразованием и часто наблюдается у пациентов с COVID-19 независимо от степени тяжести заболевания [12, 13]. Хотя были предложены многочисленные гипотезы тромбозов, имеется общее мнение, что процесс начинается с активации врожденной иммунной системы в ответ на внедрение вирусного патогена. Термин «иммунотромбоз» лучше всего описывает взаимодействие между иммунной системой и тромбозом [14]. Эта концепция является краеугольным камнем основной гипотезы, лежащей в основе коагулопатии, связанной с COVID-19. В исследовании С. Esenwa и соавт. [15] при проведении кластерного анализа результатов коагулологических показателей и маркеров воспаления у 2908 пациентов с тяжелым течением COVID-19 были выделены четыре уникальных фенотипа в зависимости от исходных значений следующих маркеров: С-реактивный белок, D-димер, активированное частичное тромбопластиновое время, лактатдегидрогеназа и количество лейкоцитов. Наиболее тяжелый кластерный фенотип имел самую высокую частоту развития ИИ (3,6%; $p < 0,001$), включая внутрибольничный инсульт (53%; $p < 0,002$), тяжелое течение инсульта (31%; $p = 0,004$) и развитие криптогенного ИИ (73%; $p < 0,001$). D-димер был единственным биомаркером, независимо связанным с развитием ИИ, что было дополнительно подтверждено в отдельной группе из 157 пациентов, госпитализированных с COVID-19 и ОНМК. Кроме того, антифосфолипидные антитела были выявлены в некоторых тяжелых случаях COVID-19, что также увеличивает риск развития тромбозов [16]. Показано, что при прямой вирусной инвазии и воспалительной реакции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, развивается эндотелиальная дисфункция, приводящая к прокоагулянтному состоянию [17]. Таким образом, гиперкоагуляция, наряду с системным воспалительным ответом на вирусную инфекцию, способствует образованию макро- и микротромбов, приводя к развитию ишемических нарушений мозгового кровообращения.

Во время пандемии COVID-19 было зафиксировано уменьшение числа пациентов, госпитализированных в специализированные инсультные отделения, на 15,3–38%, что может быть связано со снижением обращаемости за медицинской помощью со стороны пациентов с транзиторной ишемической атакой и ИИ, проявляющимся легкой и умеренной неврологической симптомати-

кой, в связи с опасением заразиться COVID-19 во время пребывания в стационаре [18, 19].

Относительно структуры ОНМК в ретроспективном когортном исследовании изучения COVID-19 в системе здравоохранения Нью-Йорка, проведенном в июле 2020 г. S. Yaghi и соавт. [20], показано, что поражение крупных сосудов составило лишь 6,2% от общего числа ($n=32$) случаев ИИ, а большинство подтипов инсульта были криптогенными. Также было выявлено, что пациенты с инсультом и COVID-19, как правило, моложе и имеют более высокий балл по Шкале инсульта Национального института здравоохранения (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) по сравнению с пациентами с инсультом без COVID-19.

Обзор, проведенный рабочей группой Всемирной организации по инсульту, показал, что риск развития ИИ у пациентов с COVID-19 составляет около 5%; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,8–8,7%. Пациенты с COVID-19, перенесшие инсульт, обычно старшего возраста, с артериальной гипертензией в анамнезе и высоким уровнем D-димера [10].

В систематическом обзоре и метаанализе [21] было показано, что частота развития ОНМК при COVID-19 составляет в среднем 1,4% (95% ДИ 1,0–1,9), при этом отмечались некоторые различия по данному показателю в зависимости от места проведения исследования: в Азии — 3,1% (95% ДИ 1,9–5,1), в Европе — 1,2% (95% ДИ 0,7–1,9), в Северной Америке — 1,1% (95% ДИ 0,8–1,4). Были выявлены довольно специфичные паттерны распределения частоты различных патогенетических вариантов ИИ у пациентов с COVID-19; в частности, криптогенный ИИ был диагностирован в 44,7% случаев, кардиоэмболический патогенетический вариант — в 21,9%, атеротромботический — в 10,6% и лакунарный — в 3,3%, что достаточно существенно отличается от «привычного» распределения патогенетических вариантов инсульта с преобладанием атеротромботического, кардиоэмболического и лакунарного подтипов. Результаты метаанализа показали, что факторами риска развития ИИ явились артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и тяжелое течение COVID-19.

В проспективном исследовании, проведенном в 458 стационарах США [19], были выявлены следующие особенности ассоциированных с COVID-19 инсультов: развитие заболевания в более молодом возрасте (68 лет против 71 года), более частая окклюзия крупных сосудов (30,4% против 23,6%) и, соответственно, более тяжелая клиническая картина (8 баллов против 4 баллов по NIHSS).

За развитие ИИ при COVID-19, вероятно, ответственны три основных механизма [22]. К ним относятся состояние гиперкоагуляции, васкулит и кардиомиопатия. Поражение эндотелиальных клеток или активация моноцитов, повышенная регуляция тканевых факторов и высвобождение микрочастиц, которые активируют тромботический путь и вызывают микроангиопатию, могут быть характерны как для вируса SARS-CoV-2, так и для других вирусов. Активация моноцитов постулируется как часть вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, описанного при тяжелом течении COVID-19. Тромбоцитопения с повышенным уровнем D-димера и С-реактивного белка при тяжелом течении COVID-19 и инсульте согласуется с вирус-ассоциированным микроангиопатическим процессом.

Патофизиологические механизмы геморрагического инсульта при коронавирусной инфекции

Хотя патогенез геморрагического инсульта на фоне COVID-19 полностью не выяснен, вполне возможно, что сродство SARS-CoV-2 к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), которые экспрессируются в эндотелиальных и гладкомышечных клетках артерий головного мозга, позволяет вирусу поражать внутрисерпные артерии, вызывая разрыв стенки сосуда [23]. Кроме того, возможно, что цитокиновый шторм, сопровождающий это заболевание, может быть причиной геморрагических инсультов; так, сообщалось о пациенте с COVID-19, у которого развилась острая некротическая энцефалопатия, связанная с поздними паренхиматозными кровоизлияниями в мозг [24]. Массовое высвобождение цитокинов может также привести к повреждению и разрушению гематоэнцефалического барьера и вызвать синдром задней обратимой геморрагической энцефалопатии [25]. Также сообщалось о развитии вторичной геморрагической трансформации очага ишемического поражения головного мозга у пациентов с COVID-19 и ИИ [26]. Такая трансформация может происходить в условиях повреждения эндотелия или коагулопатии потребления, сопровождающей COVID-19 [27].

Немаловажным фактором риска в развитии геморрагических нарушений мозгового кровообращения является прием антикоагулянтов, особенно массовый в период пандемии.

Вопросы маршрутизации пациентов

В соответствии с действующими временными клиническими рекомендациями «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции» [28], при развитии неврологических осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе ОНМК, пациент должен быть направлен в медицинскую организацию, перепрофилированную под оказание медицинской помощи больным с COVID-19, в структуре которой функционирует отделение для лечения больных с ОНМК (в случае развития ОНМК) или неврологическое отделение (в случае развития других заболеваний центральной или периферической нервной системы). Дальнейшая маршрутизация пациентов с неврологическими осложнениями COVID-19 определяется состоянием по Шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) при выписке. При оценке по ШРМ 0–1 балл пациент не нуждается в продолжении медицинской реабилитации. Пациент, имеющий значения ШРМ 2–3 балла, направляется на третий этап медицинской реабилитации в медицинскую организацию первой, второй, третьей и четвертой групп, определяемых в соответствии с Порядком организации медицинской реабилитации взрослых, утвержденным Приказом Минздрава России от 31.07.2020 №788н [29]. При значениях ШРМ 4–5 баллов пациент направляется на второй этап медицинской реабилитации, в медицинскую организацию второй, третьей или четвертой группы. Пациент, имеющий значения ШРМ 4–6 баллов, направляется на второй этап медицинской реабилитации в медицинскую организацию третьей или четвертой группы.

Таким образом, в структуре неврологических осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19 ОНМК

занимают ведущее место, что диктует необходимость дальнейшего изучения особенностей патогенеза, лечения и реабилитации данных пациентов.

В связи с этим резервы по снижению смертности и инвалидизации у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, в частности с ОНМК, в период распространения COVID-19 заключаются как в профилактике,

лечении COVID-19 и реабилитации у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, так и в обеспечении оказания специализированной медицинской помощи данной категории пациентов после перенесенного COVID-19 в полном объеме в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> [World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>].
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30.
3. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report., RECOVERY Collaborative Group. *medRxiv*. 2020.06.22.20137273. doi: 10.1101/2020.06.22.20137273
4. Rifino N, Corsori B, Agazzi E, et al. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *J Neurol*. 2021 Jul;268(7):2331-8. doi: 10.1007/s00415-020-10251-5. Epub 2020 Oct 7.
5. Kumar M, Thakur AK. Neurological manifestations and comorbidity associated with COVID-19: an overview. *Neurol Sci*. 2020 Dec;41(12):3409-18. doi: 10.1007/s10072-020-04823-6. Epub 2020 Oct 14.
6. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):767-83. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0. Epub 2020 Jul 2.
7. AHA/ASA Stroke Council Leadership. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: On Behalf of the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. *Stroke*. 2020 Jun;51(6):1910-2. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030023. Epub 2020 Apr 1.
8. Wira CR, Goyal M, Southerland AM, et al; AHA/ASA Stroke Council Science Subcommittees: Emergency Neurovascular Care (ENCC), Telestroke and the Neurovascular Intervention Committees; and on behalf of the Stroke Nursing Science Subcommittee of the AHA/ASA Cardiovascular and Stroke Nursing Council. Pandemic Guidance for Stroke Centers Aiding COVID-19 Treatment Teams. *Stroke*. 2020 Aug;51(8):2587-92. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030749. Epub 2020 Jun 23.
9. Nguyen TN, Abdalkader M, Jovin TG, et al. Mechanical Thrombectomy in the Era of the COVID-19 Pandemic: Emergency Preparedness for Neuroscience Teams: A Guidance Statement From the Society of Vascular and Interventional Neurology. *Stroke*. 2020 Jun;51(6):1896-901. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030100. Epub 2020 Apr 29.
10. Qureshi AI, Abd-Allah F, Al-Senani F, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J Stroke*. 2020 Jul;15(5):540-54. doi: 10.1177/1747493020923234. Epub 2020 May 3. Erratum in: *Int J Stroke*. 2020 Jun 22;1747493020935396.
11. Aguiar de Sousa D, van der Worp HB, Caso V, et al; European Stroke Organisation. Maintaining stroke care in Europe during the COVID-19 pandemic: Results from an international survey of stroke professionals and practice recommendations from the European Stroke Organisation. *Eur Stroke J*. 2020 Sep;5(3):230-6. doi: 10.1177/2396987320933746. Epub 2020 Jun 10.
12. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844-7. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13.
13. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020 May;17(5):259-60. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5
14. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013 Jan;13(1):34-45. doi: 10.1038/nri3345. Epub 2012 Dec 7.
15. Esenwa C, Cheng NT, Luna J, et al. Biomarkers of Coagulation and Inflammation in COVID-19-Associated Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021 Nov;52(11):e706-e709. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035045. Epub 2021 Aug 25.
16. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575. Epub 2020 Apr 8.
17. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020 Jul 9;9(7):1652. doi: 10.3390/cells9071652
18. Siegler JE, Heslin ME, Thau L, et al. Falling stroke rates during COVID-19 pandemic at a comprehensive stroke center. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Aug;29(8):104953. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104953. Epub 2020 May 14.
19. Srivastava PK, Zhang S, Xian Y, et al. Treatment and Outcomes of Patients With Ischemic Stroke During COVID-19: An Analysis From Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke*. 2021 Oct;52(10):3225-32. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.034414. Epub 2021 Jul 1.
20. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020 Jul;51(7):2002-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335. Epub 2020 May 20. Erratum in: *Stroke*. 2020 Aug;51(8):e179.
21. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2021 Feb;16(2):137-49. doi: 10.1177/1747493020972922. Epub 2020 Nov 11.
22. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787. Epub 2020 Apr 28.
23. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol*. 2020 May 1;70(9):311-22. doi: 10.33588/rn.7009.2020179
24. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E119-E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187. Epub 2020 Mar 31.
25. Franceschi AM, Ahmed O, Giliberto L, Castillo M. Hemorrhagic Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome as a Manifestation of COVID-19 Infection. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Jul;41(7):1173-6. doi: 10.3174/ajnr.A6595. Epub 2020 May 21.

26. Muhammad S, Petridis A, Cornelius JF, HKnggi D. Letter to editor: Severe brain haemorrhage and concomitant COVID-19 Infection: A neurovascular complication of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:150-1. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.015. Epub 2020 May 5.
27. Valderrama EV, Humbert K, Lord A, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020 Jul;51(7):e124-e127. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030153. Epub 2020 May 12.
28. Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 3 (01.11.2022)» (утв. Минздравом России). 8. Неврологические нарушения и особенности медицинской реабилитации. Доступно по ссылке: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358669/8dda8df191569ec5e1a83da4ada25e7d0f29aa19/ [Temporary guidelines “Medical rehabilitation for new coronavirus infection (COVID-19). Version 3 (11/01/2022)” (approved by the Russian Ministry of Health). 8. Neurological disorders and features of medical rehabilitation. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358669/8dda8df191569ec5e1a83da4ada25e7d0f29aa19/ (In Russ.)].
29. Приказ Минздрава России от 31.07.2020 № 788н (ред. от 07.11.2022) «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых» (Зарегистрировано в Минюсте России 25.09.2020 № 60039). Доступно по ссылке: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_363102/251914c20e9de78b3ee8b2d5e0bf9dc53015020e/#dst100011 [Order of the Ministry of Health of Russia dated July 31, 2020 N 788n (as amended on November 7, 2022) “On approval of the Procedure for organizing medical rehabilitation of adults” (Registered with the Ministry of Justice of Russia on September 25, 2020 N 60039). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_363102/251914c20e9de78b3ee8b2d5e0bf9dc53015020e/#dst100011 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.10.2023/12.01.2024/13.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шамалов Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Климов Л.В. <https://orcid.org/0000-0003-1314-3388>

Солдатов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5294-5706>

Киселева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-4913-351X>

Шамалова В.Н. <https://orcid.org/0009-0003-7221-3312>

Марская Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-0789-4823>

Лянг О.В. <https://orcid.org/0000-0002-1023-5490>

Нейропсихологическая оценка морфофункциональной организации процессов восприятия юмора



Кантова М.А.¹, Иванова Е.М.^{1,2}, Микадзе Ю.В.^{3,4}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва; ²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва;

⁴ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34;

³Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1; ⁴Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Представлен обзор исследований, в которых анализируется процесс восприятия юмора в норме и его нарушения при поражениях головного мозга. Восприятие юмора рассматривается как многокомпонентная психическая деятельность, обеспечиваемая совокупностью когнитивных и аффективных процессов, характеризующихся определенной мозговой организацией. Результаты исследования восприятия юмора у здоровых людей и у пациентов с поражением головного мозга во многом не согласуются: нейровизуализационные исследования подтверждают значимую роль структур обоих полушарий мозга, тогда как клинические данные указывают на ключевой вклад структур правого полушария в восприятие юмора. В исследованиях восприятия юмора у здоровых людей и в клинических исследованиях не обнаруживается различий между нейронными коррелятами при восприятии вербального и невербального юмора. Нейропсихологический подход к исследованию структуры процесса восприятия юмора может иметь значение для диагностики аффективных и когнитивных нарушений у пациентов с поражениями головного мозга, поскольку трудности восприятия юмора могут отражать нарушения наиболее тонких аспектов функционирования и взаимодействия когнитивных и эмоционально-личностных процессов.

Ключевые слова: восприятие юмора; поражение головного мозга; методы нейровизуализации; нейропсихология.

Контакты: Маргарита Анатольевна Кантова; rita.cantova@yandex.ru

Для ссылки: Кантова МА, Иванова ЕМ, Микадзе ЮВ. Нейропсихологическая оценка морфофункциональной организации процессов восприятия юмора. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):87–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-87-93

Neuropsychological assessment of the morphofunctional organization of humour perception processes

Kantova M.A.¹, Ivanova E.M.^{1,2}, Mikadze Yu.V.^{3,4}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Mental Health Research Center, Moscow; ³Lomonosov Moscow State University, Moscow;

⁴Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency, Moscow

¹1, Ostrovitianova St., Moscow 117997, Russia; ²34, Kashirskoe Shosse, 115522 Moscow, Russia;

³1, Leninskiye gory, Moscow 119991, Russia; ⁴1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

A review of studies analysing the process of humour perception under normal conditions and its disturbances in brain damage is presented. The perception of humour is considered to be a multicomponent mental activity that occurs through a series of cognitive and affective processes characterized by a specific brain organization. The results of studies on the perception of humour in healthy people and in patients with brain damage are largely inconsistent: neuroimaging studies confirm the important role of structures of both hemispheres of the brain, while clinical data indicate a significant contribution of structures of the right hemisphere to the perception of humour. Studies on humour perception in healthy individuals and clinical studies have found no differences between the neuronal correlates of verbal and non-verbal humour perception. A neuropsychological approach to the study of the structure of the process of humour perception may be important for diagnosis of affective and cognitive disorders in patients with brain damage, as difficulties in the perception of humour may reflect disturbances of the most subtle aspects of the functioning and interaction of cognitive and emotional-personal processes.

Keywords: humour perception; brain damage; neuroimaging methods; neuropsychology.

Contact: Margarita Anatolyevna Kantova; rita.cantova@yandex.ru

For reference: Kantova MA, Ivanova EM, Mikadze YuV. Neuropsychological assessment of the morphofunctional organization of humour perception processes. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(1):87–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-87-93

Восприятие юмора рассматривается как особый творческий процесс, в котором требуется «освободить решаемую задачу (восприятие юмора) от ее естественного контекста, от привычных ассоциаций, которые служат помехой, затемняют путь к пониманию» шутки [1].

Восприятие юмора включает его узнавание (определение информации как юмористической), понимание (способность объяснить суть шутки), оценку (субъективное отношение, основанное на личном опыте и возникающей эмоции) и экспрессию (смех) [2].

Нейропсихологические исследования показывают, что поражения головного мозга могут негативно сказываться на восприятии юмора [3–6]. Особое внимание уделяется изучению роли когнитивных компонентов в структуре восприятия юмора, описываются специфика нарушений и мозговая организация данных процессов при церебральных поражениях [5–8]. Исследованию роли эмоциональных процессов и их взаимодействия с когнитивными уделяется сравнительно меньше внимания, такие работы единичны [3, 4, 9], хотя подобные данные важны для диагностики, поскольку трудности восприятия юмора могут отражать наиболее тонкие нарушения функционирования и взаимодействия когнитивных и аффективных процессов [3, 10]. Чувство юмора может играть положительную роль в принятии заболевания и взаимодействии с медицинским персоналом [11]. Некоторые исследования также указывают на возможность использования юмора в терапии [12]. Способность к адекватному восприятию юмора в социальном взаимодействии является важным фактором ресоциализации и реадaptации пациентов. В связи с этим представляется актуальным нейропсихологическое направление исследований восприятия юмора, позволяющее обратиться к пониманию его мозговых основ [9].

Большинство нейропсихологических исследований опираются на двухэтапную модель восприятия юмора, включающую этапы обнаружения и разрешения противоречия. Предполагается, что юмористическая ситуация содержит два противоречивых сценария: вводного, задающего начало, и кульминации, между которыми возникает противоречие. Для понимания шутки необходимо обнаружить это противоречие и разрешить его — выявить когнитивное правило, по которому содержание кульминации связано с вводным сценарием (цит. по [13]). Раскрытие правила сопровождается аффективной составляющей юмора, которая проявляется в виде удивления, переживания чувства смешного [2, 7, 8]. Восприятие юмора в этом подходе связано с обнаружением шутливого противоречия, его разрешением и оценкой шутки.

В нейронауке можно выделить два ведущих направления исследований восприятия юмора: изучение структурно-функциональной активности различных зон головного мозга при восприятии юмора у здоровых людей и анализ нарушений восприятия юмора у больных с поражением головного мозга.

Исследования мозговых основ восприятия юмора у здоровых людей

Данные нейрофизиологических исследований подтверждают, что процесс восприятия юмора имеет многокомпонентную структуру, обеспечиваемую взаимодействием таких психических функций, как внимание, восприятие,

мышление, речь, память, функции программирования, регуляции и контроля. Большое внимание при изучении данных процессов уделяется управляющим функциям, которые обеспечивают регуляцию таких когнитивных процессов, как актуализация и перенос информации из долговременной в рабочую память; согласование актуально воспринимаемой информации с извлеченными из памяти знаниями; прогнозирование получаемой новой информации на основе актуализированных знаний; сличение прогнозируемой и актуальной информации; выбор того или иного варианта понимания информации с учетом содержания кульминации [7, 8, 14].

Роль управляющих функций в обнаружении и разрешении шутливого противоречия

Распознавание юмора в виде обнаружения противоречия в воспринимаемом материале условно начинается с анализа вводной части шутки (первого сценария), что включает восприятие целостного образа стимулов посредством анализа и синтеза вербальных или визуальных признаков воспринимаемых элементов шутки; их означение, установление семантических отношений, в которых они находятся в заданном контексте [8, 15]. Наличие таких компонентов подтверждают нейровизуализационные исследования, выявляющие на начальном этапе восприятия шутки вовлеченность височно-затылочных и височно-теменных зон мозга [8, 14, 16].

Височно-затылочные зоны левого полушария, левая нижняя височная извилина, полюс левой височной доли наряду с нижней (преимущественно левой) лобной извилиной считаются важными областями для семантической обработки информации, обеспечивающими распознавание и означение зрительно предъявляемых объектов [16, 17]. Считается также, что височно-теменные отделы правого полушария играют значительную роль в создании сложного смыслового образа объекта за счет интеграции полимодальной информации и в установлении семантических отношений в заданном сценарии [8, 14, 18, 19].

Несмотря на структурные различия в первоначальной переработке вербальной и зрительной информации, компоненты, которые связаны с выявлением юмористического содержания, сходны и не зависят от модальности [8, 15]. Исследования, в которых используется вербальный юмор, не демонстрируют значимых различий в активации зон мозга, по сравнению с исследованиями, где предъявляется визуальный юмор, что указывает на роль обоих полушарий.

На следующем после непосредственного восприятия информации этапе осуществляется прогнозирование возможных смыслов в виде формирования ожиданий относительно продолжения данной шутки, тесно связанных с вводным сценарием и актуализируемых на основе имеющихся когнитивных схем (цит. по [13]). За данный процесс в первую очередь, как предполагается, отвечают управляющие функции, поскольку он характеризуется актуализацией и использованием в рабочей памяти наиболее ожидаемых значений [7, 14]. Значимый вклад в обеспечение управляющих функций вносят префронтальная кора преимущественно левого полушария, ответственная за прогнозирование, и лобно-височные связи левого полушария, участвующие в актуализации в рабочей памяти наиболее ожидаемых значений [7, 20].

Далее при попытке семантической интерпретации обнаруживается ошибка — противоречие сценариев, поскольку кульминация шутки не соответствует прогнозу. Ошибка обнаруживается в момент сличения полученного результата с прогнозируемым, что обеспечивается префронтальной корой, главным образом, правого полушария мозга. Ряд авторов отмечают, что правая ростральная поясная извилина (часть медиальных отделов префронтальной коры) может быть связана с обнаружением противоречивых данных [8, 19, 21].

Началом разрешения шутивого противоречия является анализ содержания вводной части шутки и ее переосмысление с учетом кульминации. Это требует реинтерпретации — повторного семантического анализа, реорганизующего существующую информацию в новую когнитивную схему (цит. по [13]). Важным моментом является актуализация из долговременной памяти различных побочных ассоциаций о действующих лицах или явлениях в данной шутке, что влияет на ее восприятие, включая ситуацию в более широкий контекст (цит. по [13]). Вышеупомянутые процессы предположительно связываются с активацией медиальных и дорсолатеральных отделов префронтальной коры и теменно-височно-затылочных областей (зон ТПО) обоих полушарий мозга, а также лобно-височных областей преимущественно левого полушария [22–25]. В основе взаимодействия этих процессов лежат управляющие функции, ассоциируемые с вовлеченностью дорсолатеральных отделов префронтальной коры, и долговременная семантическая память, связываемая с медиальными отделами префронтальной коры и гиппокампом [10, 16, 19, 21].

Реинтерпретация характеризуется поиском альтернативных значений и когнитивного правила, по которому один контекст вытекает из другого, в результате чего происходит полное или частичное разрешение противоречия и понимание шутки [7, 8]. Считается, что в поиск далеких от контекста значений вовлечены в большей степени правая префронтальная кора и билатеральная лобно-височная сеть мозга [7, 23].

Поиск альтернативных значений и обнаружение когнитивного правила требуют удержания различных сценариев в рабочей памяти и переключения между ними, абстрагирования от заданного контекста, а также коррекции осуществляемой ментальной деятельности в виде переключения с первоначально выбранных явных значений на неявные, первоначально не прогнозируемые [14, 20]. Данные процессы предположительно обеспечиваются дорсолатеральными префронтальными отделами обоих полушарий мозга, участвующими в процессах программирования, регуляции и контроля (управляющие функции).

В исследовании J.M. Moran и соавт. [16] предъявлялись ситкомы с записанным смехом или без него. Выявление нейронных коррелятов восприятия юмора происходило с помощью сравнения данных о мозговой активации при просмотре юмористических и неюмористических фрагментов. Для определения соответствующих моментов для видео, не содержащего виртуальный смех, оно было предъявлено контрольной группе, на основе смеха которой были выделены границы юмористических фрагментов. При восприятии юмора показана активация задней части средней височной извилины (ассоциируемая с актуализацией хра-

нимых в рабочей памяти знаний, лежащей, как предполагается, в основе обнаружения противоречия) и нижней лобной извилины левого полушария (согласование неоднозначного контекста с хранимыми знаниями, предположительно являющееся основой разрешения шутивого противоречия). Аналогичные данные получены и в других исследованиях [14, 15].

В ряде исследований ставилась задача проследить временную динамику процессов обнаружения и разрешения шутивого противоречия. У здоровых людей записывали связанные с событиями потенциалы ERP (негативность и позитивность, связанные с обнаружением и разрешением противоречия) во время чтения юмористических и неюмористических стимулов [7, 14, 26, 27]. Полученные в этих исследованиях данные подтверждают, что семантическая обработка в двух полушариях различается. В правом полушарии она облегчает понимание юмора, что подтверждает значимую функциональную роль правого полушария в данном процессе [7]. Тем не менее вопрос об этапах восприятия юмора в данных исследованиях остается нерешенным. Действительно, эмпирически выявляются процессы обнаружения противоречия, ориентировки и реинтерпретации, а также установления согласованности между противоречивыми элементами [7, 14, 28]. Однако указывается, что все эти процессы происходят в пределах одного временного промежутка [7, 14, 27]. Поэтому маловероятно, что процесс восприятия юмора может быть объясним в терминах простой двух-этапной модели.

Согласование когнитивных и аффективных компонентов оценки шутивого противоречия

Эмоциональный компонент юмора в значительной степени определяется его когнитивной оценкой, когда информация оценивается как игровая, несерьезная, приятная, что сопровождается переживанием чувства смешного [2, 29].

При исследовании аффективного компонента юмора на этапе его оценки были получены данные об активации в медиобазальных отделах и орбитальной части лобной коры, в миндалине, полосатом теле и коре островка в обоих полушариях мозга [17, 22, 30]. Оценка юмора в данных исследованиях ассоциируется с «висцеральным» эмоциональным откликом, с переживанием приятных эмоций [16].

Чаше всего в исследованиях аффективной оценки юмора упоминается участие миндалины, которая ассоциируется с эмоциональной памятью и эмоциональным откликом в ответ на обнаружение ошибки (эмоция удивления; цит. по [16]). Однако в исследовании J.M. Moran и соавт. [16] получились другие результаты. Авторы опирались на идею о том, что активация структур мозга, сопровождающая когнитивную обработку шутки (обнаружение и разрешение противоречия) и переживание аффективных реакций, связанных с чувством веселья, различается. В исследовании с помощью функциональной магнитнорезонансной томографии регистрировалась активация мозга испытуемых при просмотре ситкомов. Начало и конец юмористического эпизода определялись по времени начала и завершения записанного смеха. Действительно, активация миндалины присутствовала не во время когнитивной обработки шутки (не в момент, непосредственно

предшествующий смеху), а после (в момент смеха) и коррелировала по выраженности с интенсивностью смеха. На этом основании авторы предположили, что чувство смешного может в полной мере проявиться только после того, как шутка уже понята. Переживание чувства смешного тесно связано с возникновением чувства удовольствия от самого разрешения противоречия. Во многих нейрофизиологических исследованиях оценки юмора предполагается, что юмор является важным источником положительного эмоционального подкрепления, что отражается в активации структур дофаминергической системы мозга при восприятии комических стимулов [8, 15, 16, 21, 30, 31].

Предполагается, что вентромедиальные области префронтальной коры, преимущественно правого полушария, связаны с обеспечением позитивных эмоциональных реакций (цит. по [15]). Кроме того, для оценки юмора важное значение имеет осознание возникшего у себя чувства смешного, что требует анализа собственных реакций и регулирования поведения в соответствии с постоянно меняющейся информацией, которую воспринимает человек [15, 16].

Специфические поведенческие реакции в виде улыбки или смеха, как правило, сопровождают переживание чувства смешного. Наличие моторного компонента в психологической структуре оценки юмора подтверждается данными об активации билатеральных отделов мозжечка и участков моторной коры мозга во время улыбки или смеха (цит. по [32]).

Таким образом, переживание чувства смешного при восприятии шутки обеспечивается взаимодействием когнитивных и аффективных компонентов. Необходимость такого взаимодействия в психологической структуре процесса оценки юмора подтверждают данные нейрофизиологических исследований, в которых на этапе восприятия юмористических стимулов демонстрируется активация корково-подкорковых связей между структурами лимбической, дофаминергической систем и передними отделами лобных долей мозга.

Исследования восприятия юмора у больных с поражением головного мозга

Визуализация мозга позволяет значительно улучшить представления о локализации зон его активности при выполнении заданий. В то же время, как отмечают G. Rizzolatti и соавт. [33], выводы, получаемые с помощью методов нейровизуализации мозга, являются узко локализационистскими, а наиболее убедительные результаты, оценивающие содержание такой активности, были получены на основе данных при поражениях мозга у людей или физиологических экспериментов с животными.

Поэтому неудивительно, что данные, полученные в отношении восприятия юмора в клинической картине локальных поражений мозга, нередко не согласуются с результатами нейровизуализационных исследований на здоровых людях в отношении роли левого и правого полушарий и демонстрируют, что трудности в восприятии вербального и визуального юмора чаще встречаются у пациентов с дисфункцией передних отделов лобной доли правого полушария мозга [3, 4–6, 9, 10]. У больных с левополушарными поражениями тоже имеются трудности в понимании

юмора, по сравнению со здоровыми людьми. Однако они лучше справляются с этой задачей по сравнению с пациентами с правополушарными поражениями [5, 6, 9]. Сравнение особенностей восприятия юмора у пациентов с левыми и правополушарными поражениями мозга представляет трудную задачу, поскольку первая группа больных чаще имеет афатические нарушения, вторая — нарушения симультанного восприятия визуального материала, что может по-разному искажать результаты исследования. Об актуальности и сложности проведения подобных исследований пишут многие авторы [3, 4, 5, 10].

Дефицит управляющих функций в контексте нарушения процесса разрешения противоречия

Инертность психической деятельности, дефицит управляющих функций в виде нарушения выбора средств, необходимых для обнаружения и разрешения шутивого противоречия, связаны с трудностями реинтерпретации, что характерно для больных с поражением лобных отделов мозга. У таких больных нарушается процесс обнаружения логической связи между заданным сценарием и информацией, заложенной в кульминации [4]. Тогда разрешение противоречия оказывается менее доступным, чем его обнаружение. Пациенты понимают, что шутки заканчиваются неожиданно, но у них нарушается процесс повторного семантического анализа — согласования противоречивых контекстов [4, 5].

В исследовании A. Bihrlé и соавт. [5] оценивались различия в восприятии невербального юмора у людей с поражением передних и задних отделов левого и правого полушарий мозга при выполнении задачи на подбор кульминации предъявленного комикса из ряда предложенных концовок: 1) оригинальное комическое окончание; 2) комическое изображение, логически не связанное с комиксом; 3) логичное неюмористическое завершение. Выявлено, что пациенты с правосторонним очагом поражения отличали комические стимулы от неюмористических, подбирая шутивые концовки, однако используемые ими картинки логически не соответствовали сюжету предъявленного комикса. Больные с очагом поражения в левом полушарии чаще выбирали логически подходящие, но не содержащие юмористического компонента изображения. Это подтверждает данные, полученные в более ранних исследованиях [4, 5, 10].

В исследованиях у пациентов с поражением лобных отделов правого полушария при выполнении заданий на восприятие юмора чаще наблюдались трудности абстрагирования от конкретного контекста, слабое торможение реакции, инертность психических процессов, являющиеся типичными признаками дефицита управляющих функций. Больные с трудом отходили от первоначально актуализированной информации, являющейся недостаточной для верного решения когнитивной задачи, необходимого для восприятия юмора. Склонность давать конкретные ответы и реагировать на поверхностные аспекты информации затрудняла понимание шутки [4, 5, 9, 10].

Таким образом, дефицит управляющих функций может обуславливать трудности понимания юмора в виде нарушения согласования противоречивых сценариев шутки, снижения способности абстрагирования от выбранного способа действия, корректной реинтерпретации.

Диссоциация когнитивных и аффективных компонентов оценки юмора

Восприятие эмоциональных элементов юмора, их согласование с когнитивными компонентами его оценки необходимо для понимания шутки. Данные исследований показывают, что нарушения адекватной оценки юмора характерны для больных как с правосторонними, так и с левосторонними поражениями мозга [4–6, 9, 10] и связаны с функциональным дефицитом лобных долей [4–6].

В исследовании М.С. Ковязиной [9] пациенты с поражением лобных отделов правого полушария оценивали шутки как более забавные, по сравнению с контрольной группой, что связывалось с повышенным эмоциональным фоном, состоянием благодушия. Пациенты с левосторонним очагом поражения имели тенденцию к занижению оценок комизма, к оцениванию юмористических и не-юмористических фраз на одном уровне, что связывалось с аспонтанностью (т. е. с отсутствием настроения на восприятие юмора) и некоторым снижением у них эмоционального фона. Предполагается, что подобный характер оценок у обеих групп объясняется неспособностью целостно интерпретировать шутку, трудностями в анализе собственного эмоционального состояния, вызванного шуткой [6, 9, 10]. Данные нарушения ассоциируются с функциональными сбоями в работе корково-подкорковых, мезолимбических сетей, связывающих конвекситальные и базальные отделы лобных долей и структуры лимбической системы [6, 21]. Такие сбои могут приводить к неадекватности эмоционального реагирования на внешние стимулы, эмоциональной расторможенности, рассогласованию когнитивных и эмоциональных компонентов оценки собственного состояния.

Некоторые исследования показывают, что способность оценивать юмор больше нарушена у больных с поражением правого полушария мозга [4, 5], (цит. по [34]). Считается, что эмоциональный компонент способен помочь в понимании содержания прагматической информации (буквального и небуквального послания) больным с поражением левого полушария, но препятствует этому у пациентов с правополушарной патологией [35]. Пациенты с поражением правого полушария либо не могут однозначно определить эмоциональное состояние персонажа, либо приписывают персонажу эмоции, не подразумевающиеся в содержании, что приводит к неверным выводам о содержании предъявленной информации (цит. по [34]). При этом такие пациенты способны делать выводы об эмоциональных состояниях, однако испытывают трудности с соотношением данной эмоции с контекстом. Аналогичные результаты обнаруживаются при восприятии больными шуток, для понимания которых необходимо определять эмоции и намерения других людей или персонажей [34]. Вероятно, при понимании такого типа шуток трудности в оценке эмоциональных элементов могут быть решающими.

P. Shammi и T. D. Stuss [6] отмечают, что пациенты с поражением правой лобной доли демонстрируют диссоциацию между способностью понимать юмор и оценивать его. Идентифицируя определенный стимул как юмористический, они не сопровождают это улыбкой или смехом, в отличие от пациентов с поражением левой лобной доли

и пациентов с поражением задних отделов правого полушария. Тем не менее оценка шутки не может наблюдаться только через эмоциональную экспрессию.

Исследования нарушений восприятия юмора у больных с церебральными поражениями демонстрируют, что все подобные трудности более характерны для правополушарных поражений, чем для левополушарных, даже при условии предъявления вербального юмора. Эти данные противоречат результатам нейровизуализационных исследований восприятия юмора у здоровых людей, которые указывают на значимую роль в восприятии юмора обоих полушарий мозга. Можно предположить, что вклад правого полушария мозга в восприятие юмора здоровыми людьми изучен недостаточно.

Заключение

В нейропсихологических исследованиях часто используется когнитивная модель восприятия юмора, где данный процесс разделяется на этапы обнаружения и разрешения шутливого противоречия (узнавание и понимание юмора), условно сменяющиеся когнитивно-аффективными процессами при оценке юмора.

Исследования предоставляют неоднозначные данные относительно того, вовлеченность каких зон мозга обнаруживается в большей степени на стадии выявления шутливого противоречия, а каких — на стадии его разрешения, что связывается с ограничением используемых методов нейровизуализации (в виде низкого временного разрешения) или неоднородностью используемого стимульного материала в разных исследованиях (шутки, различающиеся по модальности или динамике предъявления), что может препятствовать продуктивному сравнению получаемых данных. Другая причина неоднозначности результатов связывается с условностью самой двухэтапной модели: некоторые авторы указывают на то, что обнаружение и разрешение противоречия происходят практически одновременно [7, 13, 14].

Аффективный компонент часто рассматривается лишь с точки зрения эмоционального и моторного возбуждения, вызванного шутками, и ему уделяется мало внимания [29]. Оценка юмора анализируется изолированно от его понимания, преимущественно через поведенческую реакцию на юмористический стимул (смех). Весь фокус направлен на изучение «технической» стороны процесса оценки юмора, а эмоционально-личностные компоненты, широко исследуемые в клинике психических расстройств [2, 36], в этих работах практически не рассматривались. Исследований, где сравнивались бы различия в активации структур мозга при оценке не комических, но вызывающих позитивные эмоциональные реакции стимулов, проведено очень мало [20, 37], поэтому данное направление представляет большой интерес. В работах, посвященных изучению психологических механизмов нарушений восприятия юмора у больных с поражением мозга, когнитивные и аффективные компоненты трудно методически разделить: когда пациент говорит, что шутка смешная, это не обязательно означает, что он ее понял, и наоборот. Поэтому получаемые результаты в отношении особенностей понимания и оценки юмора у пациентов с церебральными поражениями могут быть искажены.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лук АН. Мышление и творчество. Москва: Политиздат; 1976. С. 136. (Философская библиотечка для юношества). [Luk AN. *Myshleniye i tvorchestvo* [Thinking and creativity]. Moscow: Politizdat; 1976. P. 144 (Philosophical library for youth) (In Russ.)].
2. Ivanova A. A Syndromic Approach to Sense of Humour Disorders. *RISU: Rivista Italiana di Studi sull'Umoreismo*. 2021;4(2):202-14. Available at: <https://www.risu.biz/wp-content/uploads/2021/08/Ivanova-RISU-42-2021-pp.-202-214.pdf>
3. Gardner H, Ling PK, Flamm L, Silverman J. Comprehension and appreciation of humorous material following brain damage. *Brain*. 1975 Sep;98(3):399-412. doi: 10.1093/brain/98.3.399
4. Brownell HH, Michel D, Powelson J, Gardner H. Surprise but not coherence: sensitivity to verbal humor in right-hemisphere patients. *Brain Lang*. 1983 Jan;18(1):20-7. doi: 10.1016/0093-934x(83)90002-0
5. Bihrl AM, Brownell HH, Powelson JA, Gardner H. Comprehension of humorous and nonhumorous materials by left and right brain-damaged patients. *Brain Cogn*. 1986 Oct;5(4):399-411. doi: 10.1016/0278-2626(86)90042-4
6. Shammi P, Stuss DT. Humour appreciation: a role of the right frontal lobe. *Brain*. 1999 Apr;122(Pt 4):657-66. doi: 10.1093/brain/122.4.657
7. Coulson S, Williams RF. Hemispheric asymmetries and joke comprehension. *Neuropsychologia*. 2005;43(1):128-41. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.03.015
8. Samson AC, Zysset S, Huber O. Cognitive humor processing: different logical mechanisms in nonverbal cartoons – an fMRI study. *Soc Neurosci*. 2008;3(2):125-40. doi: 10.1080/17470910701745858
9. Ковязина МС. Восприятие юмора больными с локальными поражениями мозга. *Вопросы психологии*. 2008;(2):74-82. [Kovyazina MS. Perception of humor in patients with local brain lesions. *Voprosy psikhologii*. 2008;(2):74-82 (In Russ.)].
10. Wapner W, Hamby S, Gardner H. The role of the right hemisphere in the apprehension of complex linguistic materials. *Brain Lang*. 1981 Sep;14(1):15-33. doi: 10.1016/0093-934x(81)90061-4
11. Linge-Dahl LM, Heintz S, Ruch W, Radbruch L. Humor Assessment and Interventions in Palliative Care: A Systematic Review. *Front Psychol*. 2018 Jun 19;9:890. doi: 10.3389/fpsyg.2018.00890
12. Van der Wal CN, Kok RN. Laughter-inducing therapies: Systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med*. 2019 Jul;232:473-88. doi: 10.1016/j.socscimed.2019.02.018. Epub 2019 Mar 5.
13. Chang Y-T, Ku L-C, Wu C-L, et al. Event-related potential (ERP) evidence for the differential cognitive processing of semantic jokes and pun jokes. *J Cogn Psychol*. 2019;31(2):1-14. doi: 10.1080/20445911.2019.1583241
14. Coulson S, Kutas M. Getting it: human event-related brain response to jokes in good and poor comprehenders. *Neurosci Lett*. 2001 Dec;316(2):71-4. doi: 10.1016/s0304-3940(01)02387-4
15. Goel V, Dolan RJ. The functional anatomy of humor: segregating cognitive and affective components. *Nat Neurosci*. 2001 Mar;4(3):237-8. doi: 10.1038/85076
16. Moran JM, Wig GS, Adams RB Jr, et al. Neural correlates of humor detection and appreciation. *Neuroimage*. 2004 Mar;21(3):1055-60. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.10.017
17. Farkas AH, Trotti RL, Edge EA, et al. Humor and emotion: Quantitative meta analyses of functional neuroimaging studies. *Cortex*. 2021 Jun;139:60-72. doi: 10.1016/j.cortex.2021.02.023. Epub 2021 Mar 11.
18. Matsui T, Nakamura T, Utsumi A, et al. The role of prosody and context in sarcasm comprehension: Behavioral and fMRI evidence. *Neuropsychologia*. 2016 Jul 1;87:74-84. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.031. Epub 2016 May 6.
19. Dai RH, Chen HC, Chan YC, et al. To Resolve or Not To Resolve, that Is the Question: The Dual-Path Model of Incongruity Resolution and Absurd Verbal Humor by fMRI. *Front Psychol*. 2017 Apr 24;8:498. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00498
20. Brawer J, Amir O. Mapping the 'funny bone': neuroanatomical correlates of humor creativity in professional comedians. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2021 Sep 7;16(9):915-25. doi: 10.1093/scan/nsab049
21. Chan YC, Hsu WC, Liao YJ, et al. Appreciation of different styles of humor: An fMRI study. *Sci Rep*. 2018 Oct 23;8(1):15649. doi: 10.1038/s41598-018-33715-1
22. Amir O, Biederman I, Wang Z, Xu X. Ha ha! versus aha! a direct comparison of humor to nonhumorous insight for determining the neural correlates of mirth. *Cereb Cortex*. 2015 May;25(5):1405-13. doi: 10.1093/cercor/bht343. Epub 2013 Dec 8.
23. Jääskeläinen IP, Pajula J, Tohka J, et al. Brain hemodynamic activity during viewing and re-viewing of comedy movies explained by experienced humor. *Sci Rep*. 2016;6:27741. doi: 10.1038/srep27741
24. Tian F, Hou Y, Zhu W, et al. Getting the Joke: Insight during Humor Comprehension – Evidence from an fMRI Study. *Front Psychol*. 2017 Oct 18;8:1835. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01835
25. Nakamura T, Matsui T, Utsumi A, et al. The role of the amygdala in incongruity resolution: the case of humor comprehension. *Soc Neurosci*. 2018 Oct;13(5):553-65. doi: 10.1080/17470919.2017.1365760. Epub 2017 Aug 21.
26. Mayerhofer B, Schacht A. From incoherence to mirth: neuro-cognitive processing of garden-path jokes. *Front Psychol*. 2015 May 12;6:550. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00550
27. Ku LC, Feng YJ, Chan YC, et al. A re-visit of three-stage humor processing with readers' surprise, comprehension, and funniness ratings: An ERP study. *J Neuroling*. 2017;42:49-62. doi: 10.1016/j.jneuroling.2016.11.008
28. Shibata M, Terasawa Y, Osumi T, et al. Time course and localization of brain activity in humor comprehension: An ERP/sLORETA study. *Brain Res*. 2017 Feb 15;1657:215-22. doi: 10.1016/j.brainres.2016.12.010. Epub 2016 Dec 19.
29. Chan YC. Emotional structure of jokes: a corpus-based investigation. *Biomed Mater Eng*. 2014;24(6):3083-90. doi: 10.3233/BME-141130
30. Chan YC, Liao YJ, Tu CH, Chen HC. Neural Correlates of Hostile Jokes: Cognitive and Motivational Processes in Humor Appreciation. *Front Hum Neurosci*. 2016 Oct 28;10:527. doi: 10.3389/fnhum.2016.00527
31. Prenger M, Gilchrist M, Van Hedger K, et al. Establishing the Roles of the Dorsal and Ventral Striatum in Humor Comprehension and Appreciation with fMRI. *J Neurosci*. 2023 Dec 6;43(49):8536-46. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1361-23.2023
32. Kennison SM. Brain stimulation studies of laughter, mirth, and humor processing. In: Kennison SM. The cognitive neuroscience of humor. American Psychological Association; 2020. P. 1-80. doi: 10.1037/0000203-006
33. Rizzolatti G, Fabbri-Destro M, Caruana F, Avanzini P. System neuroscience: Past, present, and future. *CNS Neurosci Ther*. 2018 Aug;24(8):685-93. doi: 10.1111/cns.12997. Epub 2018 Jun 20.
34. Cutica I. The neuropsychology of irony and verbal humor: patterns of impairment in different types of cerebral damage. In: D. Popa D, Attardo S, eds. New approaches to the linguistic of humor. Galati: Editura Academica; 2007. P. 111-39.
35. Borod JC, Rorie KD, Pick LH, et al. Verbal pragmatics following unilateral stroke: emotional content and valence. *Neuropsychology*. 2000 Jan;14(1):112-24. doi: 10.1037//0894-4105.14.1.112

36. Иванова ЕМ, Образцова ВС, Грабовая ЕВ, Щербак ОВ. Особенности понимания юмора при психических заболеваниях: качественный анализ. *Вопросы психологии*. 2018;(6):77-87.

[Ivanova EM, Obraztsova VS, Grabovoy EV, Shcherbakova OV. Peculiarities of understanding humor in mental illness: a qualitative analysis. *Voprosy psikhologii*. 2018;(6):77-87 (In Russ.)].

37. Neely MN, Walter E, Black JM, Reiss AL. Neural correlates of humor detection and appreciation in children. *J Neurosci*. 2012 Feb 1;32(5):1784-90. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4172-11.2012

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.08.2023/18.12.2023/19.12.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кантова М.А. <https://orcid.org/0000-0003-2037-6761>

Иванова Е.М. <https://orcid.org/0000-0002-3616-9444>

Микадзе Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-8137-9611>

Оценка боли, связанной со спастичностью, при детском церебральном параличе и эффективность ее лечения препаратом инкоботулотоксин А (обзор литературы)



Куренков А.Л.¹, Бурсагова Б.И.¹, Артеменко А.Р.²

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Боль при детском церебральном параличе (ДЦП) встречается в 30–60% случаев. Боль, связанная со спастичностью (БСС), является одной из частых причин развития болевого синдрома при ДЦП, что нередко сопровождается нарушением ежедневной жизнедеятельности ребенка. В последнее время все чаще появляются исследования, посвященные использованию препаратов ботулинического токсина типа А для контроля БСС.

В обзорной статье приводятся результаты специального объединенного анализа данных обезболивающего эффекта препарата Ксеомин (инкоботулотоксин А) в лечении БСС на основе данных трех мультицентровых проспективных сравнительных исследований III фазы у детей и подростков со спастическими формами ДЦП. Для оценки БСС и влияния на нее инкоботулотоксина А в этих исследованиях был использован специальный опросник «Анкета боли, которая обусловлена спастичностью» (Questionnaire on Pain caused by Spasticity, QPS). Опросник QPS отражает наличие у ребенка БСС, которая может наблюдаться в состоянии покоя и при различной активности ребенка.

Было выявлено, что дети, включенные в эти исследования, сообщили о наличии БСС при спастичности нижних конечностей более чем в 80% случаев, а при спастичности верхних конечностей — почти в 70% случаев. Родители или лица, осуществляющие уход за этими детьми, наблюдали еще более высокую распространенность БСС. Применение инкоботулотоксина А показало не только выраженный антиспастический эффект, но и значимое снижение частоты и интенсивности БСС у детей и подростков с ДЦП при выполнении привычных повседневных дел, а также при напряженной деятельности, такой как физические упражнения, и при проведении реабилитационного лечения. При повторных инъекционных циклах инкоботулотоксина А БСС продолжала снижаться, что обеспечивало уменьшение боли даже при усложнении физической деятельности.

Сегодня инъекции инкоботулотоксина А могут считаться рутинным терапевтическим подходом для лечения спастичности и избыточного мышечного тонуса, но они безусловно являются инновационным методом для эффективного снижения боли у пациентов с ДЦП со спастичностью нижних и верхних конечностей, сопровождающейся БСС.

Ключевые слова: детский церебральный паралич; боль; связанная со спастичностью; ботулинотерапия; инкоботулотоксин А; спастичность нижних конечностей; спастичность верхних конечностей; эффективность; опросник «Анкета боли, которая обусловлена спастичностью».

Контакты: Алексей Львович Куренков; alkurenkov@gmail.com

Для ссылки: Куренков АЛ, Бурсагова БИ, Артеменко АР. Оценка боли, связанной со спастичностью, при детском церебральном параличе и эффективность ее лечения препаратом инкоботулотоксин А (обзор литературы). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):94–101. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-94-101

Assessment of spasticity-related pain in cerebral palsy and the efficacy of its treatment with incobotulinumtoxin A (literature review).

Kurenkov A.L.¹, Bursagova B.I.¹, Artemenko A.R.²

¹National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow;

¹2, Lomonosovsky Prosp., Build. 1, Moscow 119296, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Pain in cerebral palsy (CP) occurs in 30–60% of cases. Pain associated with spasticity (PAS) is one of the most common causes of pain syndrome in cerebral palsy, which is often associated with impairment of the child's daily life. Recently, more studies have been published on the use of botulinum toxin type A preparations to control PAS.

The review article presents the results of a special pooled analysis of data on the analgesic effect of the drug Xeomin (incobotulinumtoxin A) in the treatment of PAS based on data from three phase III multicentre prospective comparative studies in children and adolescents with spastic forms of cerebral palsy. To evaluate PAS and the effect of incobotulinumtoxin A on it, a special questionnaire (Questionnaire on Pain caused by Spasticity, QPS) was used in these studies. The QPS reflects the child's pain associated with spasticity, which can be observed at rest and during various activities of the child.

It was found that the children included in these studies reported the presence of PAS in more than 80% of cases with lower limb spasticity and in almost 70% of cases with upper limb spasticity. Parents or caregivers of these children observed an even higher prevalence of PAS. The use of incobotulinumtoxin A showed not only a pronounced antispastic effect, but also a significant reduction in the frequency and intensity of PAS in children and adolescents with cerebral palsy during normal daily activities, and during strenuous activities such as physical exercise and rehabilitation treatment. With repeated injection cycles of incobotulinumtoxin A, PAS continued to decrease, ensuring a reduction in pain even when physical activity became more difficult.

Nowadays, injections with incobotulinumtoxin A can be considered as a routine therapeutic approach for the treatment of spasticity and increased muscle tone, but it is certainly an innovative method for effective pain reduction in cerebral palsy patients with lower and upper limb spasticity accompanied by PAS.

Keywords: cerebral palsy; pain; associated with spasticity; botulinum therapy; incobotulinumtoxin A; lower limb spasticity; upper limb spasticity; efficacy; Questionnaire on Pain caused by Spasticity

Contact: Alexey Lvovich Kurenkov; alkurenkov@gmail.com

For reference: Kurenkov AL, Bursagova BI, Artemenko AR. Assessment of spasticity-related pain in cerebral palsy and the efficacy of its treatment with incobotulinumtoxin A (literature review). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):94–101. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-94-101

Термин «детский церебральный паралич» (ДЦП) объединяет группу стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, которые приводят к ограничению функциональной активности и двигательным нарушениям и обусловлены непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга плода или новорожденного ребенка [1]. При этом двигательная патология при ДЦП часто сочетается с нарушениями чувствительности и перцепции, когнитивными и коммуникативными дисфункциями, нарушениями речи, эпилептическими приступами, вторичными ортопедическими нарушениями, болевым синдромом и другими расстройствами [2].

Болевой синдром при ДЦП нарушает ежедневную жизнедеятельность, так как негативно влияет на физическое функционирование, самообслуживание, сон и психическое здоровье, успеваемость в школе и т. д. [3], что в свою очередь значительно снижает качество жизни [4, 5].

Причины боли при ДЦП различны, но можно выделить несколько основополагающих [6]: 1) длительно существующая спастичность и вторичная дистония; 2) вторичное поражение суставов (вывих тазобедренного сустава, контрактуры и деформации коленного, голеностопного и других суставов); 3) тяжелый сколиоз; 4) остеопороз и связанные с ним патологические переломы; 5) запоры; 6) гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Частота болевого синдрома при ДЦП была оценена в большом числе специальных, в том числе когортных и популяционных, исследований. По данным разных авторов, боль, нарушающая ежедневную жизнедеятельность ребенка с ДЦП, является нередким феноменом и встречается в 30–60% случаев [7–10].

Оценить боль у пациентов с ДЦП достаточно трудно. Это связано как с субъективными факторами (индивидуальностью восприятия феномена боли самим пациентом, субъективностью оценки боли у ребенка родителями, ухаживающим персоналом), так и с объективными сложностями (отсутствием единого протокола или инструмента оценки, наличием когнитивных и эмоциональных нарушений у многих пациентов, а также других значимых проблем со здоровьем).

Боль, связанная со спастичностью (БСС), является одной из частых причин развития болевого синдрома при

ДЦП [11–13] и может вызывать даже более выраженные негативные последствия для пациента, чем сама спастичность.

Инъекции препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) являются высокоэффективным и безопасным методом купирования избыточного мышечного тонуса и спастичности у детей с ДЦП [14–16]. Также было продемонстрировано, что использование препаратов БТА эффективно в достижении индивидуальных целей для улучшения двигательных функций [17, 18].

Имеется меньше доказательств относительно использования препаратов БТА для контроля БСС, особенно у детей и подростков с ДЦП [19]. В недавнем обзоре, посвященном обезболивающему действию препаратов БТА при ДЦП и основанном на результатах одного высококачественного и двух наблюдательных исследований, была показана эффективность терапии БТА при боли, связанной с избыточным мышечным тонусом у неамбулаторных пациентов (уровни IV и V по Системе классификации глобальных моторных функций – Gross Motor Function Classification System, GMFCS) [20]. У детей с уровнями I–III по GMFCS доказательства обезболивающего действия БТА были противоречивыми, что, возможно, связано с неоднородностью и/или неудовлетворительным дизайном исследований.

J. Sandahl Michelsen и соавт. [21] предположили, что обезболивающие эффекты препаратов БТА у пациентов с ДЦП могут быть объяснены двумя механизмами: опосредованно – из-за снижения спастичности и напрямую – вследствие ингибирования высвобождения нейромедиаторов боли.

Препарат Ксеомин в лечении двигательных нарушений у детей

Было проведено три мультицентровых проспективных сравнительных исследования III фазы для препарата Ксеомин (инкоботулотоксин А) у пациентов детского возраста: TIM (Treatment with Incobotulinumtoxin A in Movement – лечение инкоботулотоксином А при нарушении двигательных функций нижних конечностей), ТИМО (Treatment with Incobotulinumtoxin A in Movement Open-label – лечение инкоботулотоксином А в открытом режиме при нарушении двигательных функций нижних

и верхних конечностей) и XARA (incobotulinumtoxin A in aRm treatment in cerebral palsy — лечение инкоботулотоксином А спастичности верхних конечностей при ДЦП) [16, 18, 22].

Целью исследований TIM, TIMO и XARA было изучение эффективности и безопасности инкоботулотоксина А у детей/подростков со спастичностью, обусловленной ДЦП. Дизайн исследований TIMO и XARA позволял проводить лечение спастичности каждого ребенка в соответствии с его патологическим двигательным паттерном в эффективной дозе, которая могла быть скорректирована в соответствии с потребностями каждого пациента [спастичность нижних (НК) или верхних конечностей (ВК), а также при одновременном лечении спастичности НК и ВК].

Общими особенностями трех исследований были: проведение многоуровневой ботулинотерапии у детей/подростков со спастичностью НК и/или спастичностью ВК; одновременное лечение нескольких клинических паттернов; индивидуализация дозирования для каждого ребенка/подростка в рамках стандартизированных рекомендаций по проведению исследований. Во всех трех исследованиях выборки были репрезентативны. Все пациенты были в возрасте от 2 до 17 лет, с диагнозом ДЦП, с одно- или двусторонней спастичностью, с оценкой по шкале Эшворта 2 балла или более в заранее определенных клинических паттернах, имели или не имели возможность самостоятельного передвижения (уровни по GMFCS с I по V), а также имели потребность в ботулинотерапии. Во всех трех исследованиях участвовали дети/подростки со спастичностью НК, а в исследования TIMO и XARA также были включены дети/подростки со спастичностью ВК. Поскольку наличие БСС не было критерием включения или исключения, в каждое исследование включались дети/подростки со спастическими формами ДЦП, независимо от того, испытывали они боль или нет.

На фоне применения инкоботулотоксина А наблюдалось стойкое снижение спастичности во всех инъецированных группах мышц, что оценивалось по Модифицированной шкале Эшворта и Шкале общего впечатления во всех инъекционных циклах (ИЦ). Также в исследовании TIMO были выявлены достоверные улучшения двигательных возможностей пациентов по данным Шкалы измерения глобальных моторных функций (Gross Motor Function Measure, GMFM-66). При этом отмечался благоприятный профиль безопасности и переносимости во всех дозовых группах на протяжении всех ИЦ. Ни у одного из пациентов не наблюдалось случаев вторичного отсутствия ответа из-за образования нейтрализующих антител.

Опросник «Анкета боли, которая обусловлена спастичностью»

Для оценки БСС и влияния на нее инкоботулотоксина А в исследованиях TIM, TIMO и XARA был использован специальный опросник «Анкета боли, которая обусловлена спастичностью» (Questionnaire on Pain caused by Spasticity, QPS) [23, 24]. Опросник QPS является инструментом, который был специально разработан для детей в возрасте от 2 лет и старше со спастическими формами ДЦП. Он состоит из нескольких частей — модуля самоотчета пациента, модуля интервьюера и модуля отчета наблюдателя (отдельно для НК и ВК) и, соответственно,

включает в общей сложности шесть модулей. Модуль QPS отражает наличие у пациента детского возраста БСС, которая наблюдается в состоянии покоя и при различной активности ребенка. Модуль самоотчета включает данные, заполненные непосредственно самими ребенком, и состоит из 12 пунктов. Модуль интервьюера заполняется лицом, проводившим собеседование с ребенком (обычно врачом), когда тот слишком мал или не способен к самоотчету, и включает ответы на вопросы о боли, которые испытывал ребенок за последние 7 дней (состоит из 12 пунктов). Модуль отчета наблюдателя заполняется одним из родителей или лицом, осуществляющим уход, и указывает на БСС на основании наблюдений за поведением ребенка (состоит из 13 пунктов).

Оценка БСС у детей и подростков со спастическими формами ДЦП

Поскольку исследования TIM, TIMO и XARA имели много общих черт в том, что касается дизайна исследования и участников, это сделало полученные результаты пригодными для комбинированного анализа. Были проанализированы объединенные данные опросника QPS с целью получить больше данных о распространенности БСС у детей и подростков с ДЦП и возможности влияния на нее инкоботулотоксина А.

Тестирование по QPS проводили при каждом визите, начиная с базового (до лечения инкоботулотоксином А). Для получения более подробной информации в каждом модуле QPS БСС оценивали в различных условиях, начиная от отдыха и заканчивая выполнением самого трудного действия при скованности в каждой области НК (тазобедренном суставе, бедре, колене, голени или стопе) и ВК (плечевом суставе, плече, локте, предплечье или кисти) [25]. У детей/подростков интенсивность БСС оценивали с помощью следующих ключевых пунктов (вопросов) QPS: «Как сильно у тебя болела нога (или рука) за последние 7 дней, включая сегодня?», «Как сильно у тебя болела нога (или рука) когда ты просто сидел, смотрел телевизор или старался заснуть?», «Как сильно у тебя болела нога (или рука) во время движения, ходьбы или игры?», «Как сильно у тебя болела нога (или рука) во время лечебной физкультуры или выполнения дома упражнений на растяжение?», «Как сильно у тебя болела нога (или рука) когда ты пытался делать это самое трудное для тебя действие?». Интенсивность боли оценивалась детьми по Шкале Вонг–Бейкер: 0 — не болела; 2 балла — болела слабо; 4 балла — болела немного сильнее; 6 баллов — болела еще сильнее; 8 баллов — болела очень сильно; 10 баллов — болела крайне сильно. Оценка боли была ограничена периодом предшествующих 7 дней.

Модуль для самооценки был заполнен только теми детьми и подростками, кто обладал достаточными когнитивными, коммуникативными и двигательными способностями (обычно теми, кто был старше или имел меньше нарушений). Если ребенку это было недоступно, то использовался модуль, заполненный интервьюером. Данные на 4-й неделе после каждого ИЦ были использованы для оценки эффектов лечения.

Родители или лица, осуществляющие уход, заполняли модуль наблюдателя, в котором сообщали о частоте особенностей поведения, которые обусловлены наличием у их ребенка БСС, во время различных занятий на основе

5-балльной шкалы от 0 (никогда) до 4 (всегда). Ключевыми пунктами QPS для анализа родителей/лиц, осуществляющих уход, были: «Как часто Вы наблюдали признаки боли за последние 7 дней при скованности в области тазобедренного сустава, ноги или стопе (плечевого сустава, руке или кисти)?»; «Как часто Вы наблюдали признаки боли во время отдыха ребенка?»; «Как часто Вы наблюдали признаки боли при выполнении ребенком обычных дел?»; «Как часто Вы наблюдали признаки боли у ребенка во время лечебной физкультуры?»; «Как часто Вы наблюдали признаки боли во время попытки выполнения ребенком самого трудного для него действия?». Признаки и симптомы БСС, которые наблюдали родители, четко описаны в QPS и обычно легко распознавались по изменению настроения ребенка, изменению положения тела и уровня активности, изменению выражения лица, изменению состояния при приеме пищи, нарушениям сна и взаимодействия с другими людьми.

Таблица 1. Число детей, сообщивших о наличии у них БСС НК и ВК (адаптировано из [25])

Table 1. Number of children who reported spasticity-related pain in the lower and upper limbs. Adapted from [25]

Пункт опросника QPS	БСС НК		БСС ВК	
	n (%)	N	n (%)	N
БСС при выполнении как минимум одного вида деятельности	271 (81,9)	331	108 (69,7)	155
Общая БСС	178 (53,9)	330	69 (45,4)	152
БСС в покое	86 (26,5)	324	34 (23,0)	148
БСС при выполнении привычных видов деятельности	178 (54,3)	328	52 (34,7)	150
БСС при выполнении упражнений	234 (70,9)	330	99 (64,7)	153
БСС при выполнении трудного задания	202 (61,2)	330	83 (53,5)	155

Примечание. n (%) — число детей/подростков, давших соответствующий ответ; N — общее число детей/подростков, которые оценивали каждый параметр.

Таблица 2. Средняя интенсивность БСС, указанная детьми по пунктам опросника QPS (адаптировано из [25])

Table 2. The average intensity of spasticity-related pain reported by children according to the main items of the QPS. Adapted from [25]

Пункт опросника QPS	БСС НК		БСС ВК	
	M±SD	N	M±SD	N
Общая БСС	4,3±2,15	178	3,6±1,59	69
БСС в покое	3,7±1,90	86	3,5±1,66	34
БСС при выполнении привычных видов деятельности	4,0±1,95	178	3,6±1,65	52
БСС при выполнении упражнений	4,5±2,34	234	4,0±1,96	99
БСС при выполнении трудного задания	4,6±2,43	202	3,9±2,06	83

Примечание. M — среднее; SD — стандартное отклонение; N — общее число детей/подростков, которые оценивали каждый параметр.

Данные QPS в исследовании TIM включали только БСС НК, тогда как в исследованиях TIMO и XARA соответствующие данные QPS собирались, когда пациент получал ботулинотерапию для лечения спастичности НК и/или ВК. Данные о QPS согласно самоотчетам детей и данные, полученные в интервью, были объединены. Данные по всем исследованиям (TIM, TIMO и XARA) были объединены в соответствии с модулями QPS при спастичности НК или ВК и проанализированы по порядку посещения и ИЦ.

При фоновом тестировании считалось, что ребенок испытывал БСС, если хотя бы по одному из ключевых пунктов QPS за последние 7 дней была оценка интенсивности боли >0. Эти параметры затем использовались для анализа уменьшения боли и оценки изменений после лечения инкоблотоксина А.

В общей сложности были включены в исследования TIM, TIMO и XARA и в этих исследованиях получали инкоблотоксин А 849 детей и подростков со спастичностью

НК и 454 со спастичностью ВК (n=1303). Из этих пациентов 331 ребенок со спастичностью НК и 155 ребенок со спастичностью ВК исходно заполнили как минимум один ключевой пункт опросника QPS. Среди родителей или лиц, осуществляющих уход за детьми со спастичностью НК и ВК, 841 и 444 человека соответственно исходно заполнили как минимум один ключевой пункт опросника QPS [25].

В целом средний возраст детей, участвовавших в исследованиях, составлял 6–7 лет, но были дети и младшего, и более старшего возраста (возрастной спектр от 2 до 17 лет). Пациенты имели как одностороннее, так и двустороннее поражение (спастическая диплегия или спастический тетрапарез), и были представлены двигательные нарушения разных уровней (GMFCSI-V). Дети, которые смогли заполнить QPS самостоятельно или с помощью интервью, были примерно на 3 года старше по сравнению с анализируемой популяцией в целом. Около 10% детей, которые полностью заполнили QPS, имели тяжелые двигательные нарушения (IV и V уровни по GMFCS) по сравнению с 27% пациентов с GMFCS IV и V во всей анализируемой популяции (со спастичностью как НК, так и ВК).

Обычно мать ребенка чаще заполняла модуль QPS для родителей и лиц, осуществляющих уход (89,5% из тех, у кого была спастичность ВК, и 90,6% из тех, у кого была спастичность НК), при этом лица, заполнившие опросник QPS, проводили с детьми в среднем около 15 ч в сутки, независимо от наличия спастичности НК или ВК.

Распространенность БСС по субъективным оценкам детей и подростков с ДЦП

О проблемах, вызванных наличием БСС, сообщили большинство пациентов: исходно 81,9% детей со спастичностью НК и 69,7% детей со спастичностью ВК отметили БСС при выполнении как минимум одного вида деятельности (табл. 1).

Интенсивность БСС, как правило, была выше при спастичности НК, чем при спастичности ВК, и увеличивалась при выполнении более тяжелых физических нагрузок (табл. 2).

Распространенность БСС по оценкам родителей и лиц, осуществляющих уход

Родители и лица, осуществляющие уход, наблюдали БСС при выполнении как минимум одного вида деятельности у 85,9% детей со спастичностью НК и у 77,7% детей со спастичностью ВК (табл. 3). Наблюдалось высокое соответствие между частотой БСС по субъективным оценкам детей/подростков и частотой выявления БСС по оценкам родителей и лиц, осуществляющих уход.

Частота выявления БСС НК и ВК была примерно одинакова и имела тенденцию к увеличению при выполнении более тяжелых физических нагрузок (табл. 4). При этом частоту обнаружения БСС оценивали по 5-балльной шкале: 0 — никогда; 1 балл — редко; 2 балла — иногда; 3 балла — часто; 4 балла — всегда.

При анализе модулей отчета наблюдателя выявлено, что на исходном этапе за предшествующую неделю родители наблюдали БСС во многих областях НК и ВК своих детей. При этом у детей со спастичностью НК боль чаще всего локализовалась в области стопы (46,5%), голени (34,4%) или колена (25,5%), а при спастичности ВК родители чаще всего наблюдали боль в области локтя (36,0%), кисти (33,1%) или предплечья (28,2%), т. е. боль преобладала в дистальных отделах конечностей.

Факторы, влияющие на наличие БСС

Был проведен логистический регрессионный анализ, чтобы определить, были ли демографические или другие факторы связаны с исходным уровнем БСС. Показана значимая связь между исходной БСС и уровнем двигательных возможностей (уровень по GMFCS) при анализе детей со спастичностью НК — пациенты с более выраженными двигательными нарушениями (уровни IV–V по GMFCS)

имели в 1,6 раза более высокую вероятность наличия БСС при исходном тестировании. При анализе таких параметров, как возраст или пол, проведение или отсутствие методов физической реабилитации, а также степени спастичности (оценка по шкале Эшворта на исходном уровне) не было обнаружено никакой связи с наличием БСС. У детей со спастичностью ВК ни один из вышеперечисленных факторов не имел статистически значимой связи с БСС.

Данные из модулей QPS родителей и лиц, осуществляющих уход, также показали, что двигательные возможности детей (оценка по уровню GMFCS) были связаны с наличием БСС при исходном тестировании, т. е. у детей с IV–V уровнями по GMFCS вероятность наличия БСС была в 1,5 и 1,8 раза выше для НК и ВК соответственно. Данные из этих модулей также указывают на то, что число часов

Таблица 3. Число детей, у которых родители и лица, осуществляющие уход, наблюдали признаки БСС НК и ВК (адаптировано из [25])

Table 3. The number of children in whom parents and caregivers observed signs of spasticity-related pain of the lower and upper limbs. Adapted from [25]

Пункт опросника QPS	БСС НК		БСС ВК	
	n (%)	N	n (%)	N
БСС при выполнении как минимум одного вида деятельности	722 (85,9)	841	345 (77,7)	444
Общая БСС	568 (67,7)	839	294 (66,5)	442
БСС в покое	321 (39,2)	818	160 (37,7)	424
БСС при выполнении привычных видов деятельности	485 (59,4)	816	248 (58,4)	425
БСС при выполнении упражнений	674 (81,3)	829	317 (72,9)	435
БСС при выполнении трудного задания	594 (71,5)	831	294 (67,4)	436

Примечание. n (%) — число родителей / лиц, осуществляющих уход, давших соответствующий ответ; N — общее число детей/подростков, которых оценивали по определенной характеристике.

Таблица 4. Средняя частота признаков и симптомов БСС наблюдаемых родителями и лицами, осуществляющими уход (адаптировано из [25])

Table 4. The average frequency of signs and symptoms of spasticity-related pain observed by parents and caregivers. Adapted from [25]

Пункт опросника QPS	БСС НК		БСС ВК	
	M±SD	N	M±SD	N
Общая БСС	2,3±0,84	569	2,3±0,85	294
БСС в покое	1,9±0,84	321	1,9±0,86	160
БСС при выполнении привычных видов деятельности	2,2±0,84	485	2,2±0,86	248
БСС при выполнении упражнений	2,6±0,98	674	2,6±0,96	317
БСС при выполнении трудного задания	2,7±0,99	594	2,5±1,02	294

Примечание. M — среднее; SD — стандартное отклонение; N — общее число детей/подростков, которых оценивали по определенной характеристике.

в день, которые родители или лица, осуществляющие уход, проводили в непосредственном контакте с ребенком со спастичностью НК, имели сильную корреляцию с исходным уровнем БСС.

Изменения БСС при спастичности НК на фоне применения инкоботулотоксина А

Модули самооценки детей с ДЦП и модули интервьюиров опросника QPS

Общая доля детей с ДЦП, сообщивших о наличии БСС при спастичности НК по любому ключевому пункту опросника QPS, снизилась с 81,9% при исходном тестировании до 68,3% после первого ИЦ с инкоботулотоксином А. Затем эта доля пациентов с БСС постепенно снижалась с каждым последующим ИЦ и при ИЦ4 составила 54,9% (см. рисунок).

Также было выявлено, что большое число детей, которые при исходном тестировании отмечали наличие БСС, после проведения инъекций инкоботулотоксина А сообщали о полном купировании боли. При спастичности НК от 28,4 до 45,3% детей, при оценке по разным ключевым пунктам опросника QPS, сообщили о полном отсутствии БСС после первого ИЦ. Закономерность, предполагающая увеличение процента детей с ДЦП, которые полностью избавились от БСС, наблюдалась с каждым последующим ИЦ, так что к ИЦ4 уже от 33,8 до 53,3% детей, при оценке по разным ключевым пунктам опросника QPS, сообщили о полном отсутствии БСС. Таким образом, при оценке всех ИЦ и ключевых пунктов опросника QPS было показано, что значительная доля пациентов с ДЦП сообщили о полном отсутствии БСС ($p < 0,001$).

Лечение инкоботулотоксином А обеспечило полное купирование БСС у большого числа детей с ДЦП даже при выполнении самых сложных двигательных задач. Например, после ИЦ4 сообщили о полном купировании БСС во время проведения физической реабилитации 41,6% детей со спастичностью НК, а 33,8% сообщили об отсутствии БСС при выполнении самой сложной задачи.

Дети также сообщали о значительном снижении ($p < 0,001$) интенсивности БСС по всем ключевым показателям опросника QPS по сравнению с исходным тестированием после каждого из четырех ИЦ. Оценки улучшались

с последующими ИЦ, и величина улучшения, как правило, увеличивалась с увеличением сложности задания. Так, при проведении физической реабилитации фоновая интенсивность БСС составила 4,5 балла, после ИЦ1 интенсивность БСС снизилась на 1,9 балла, а после ИЦ4 — на 2,6 балла. Доля детей, испытывающих наиболее интенсивную БСС НК (оценки от 8 — «Болела очень сильно» до 10 — «Болела крайне сильно» по крайней мере по одному из пяти ключевых показателей), постепенно снижалась с 19,3% при исходном тестировании до 8,3% (ИЦ1), 5,5% (ИЦ2), 1,3% (ИЦ3) и 2,1% (ИЦ4) [26].

Модули отчета наблюдателя опросника QPS

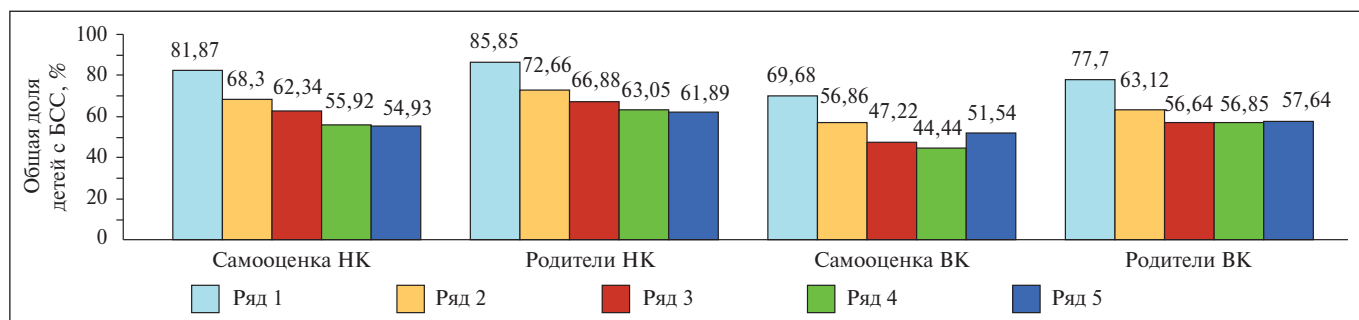
Родители или лица, осуществляющие уход, сообщили о БСС НК у 85,9% детей при исходном тестировании по ключевым пунктам опросника QPS, которая снизилась до 72,7% после ИЦ1 и до 61,9% после ИЦ4 (см. рисунок). Также доля детей с полным купированием БСС увеличивалась с каждым последующим ИЦ по всем ключевым пунктам опросника QPS. После ИЦ1 родители или лица, осуществляющие уход, наблюдали, что полное купирование БСС по разным ключевым пунктам опросника QPS отмечалось у 20,5–36,8% детей, а после ИЦ4 — уже у 32,5–44,8% детей. Таким образом, по всем ключевым пунктам опросника QPS и после всех ИЦ у значительной доли детей ($p < 0,001$) было отмечено полное облегчение БСС НК [26].

Средняя частота выявления БСС НК после каждого ИЦ также значимо снижалась ($p < 0,001$). Так, при проведении физической реабилитации фоновая частота выявления БСС составила 2,6 балла, после ИЦ1 она снизилась на 0,9 балла, а после ИЦ4 — на 1,4 балла.

Изменения БСС ВК на фоне применения инкоботулотоксина А

Модули самооценки детей с ДЦП и модули интервьюиров опросника QPS

Дети со спастичностью ВК также часто сообщали о наличии БСС. Доля пациентов, сообщивших о БСС по любому из ключевых показателей QPS, снизилась с 69,7% при исходном тестировании до 56,9% после первого введения инкоботулотоксина А (см. рисунок), а после ИЦ4 — уменьшилась до 51,5%.



Общая доля (%) детей со спастичностью НК и ВК, имеющих БСС на исходном этапе и на 4-й неделе после каждого из четырех ИЦ инкоботулотоксина А, в соответствии с модулями самооценки детей и родителей / лиц, осуществляющих уход (адаптировано из [26])

The overall proportion (%) of children with lower and upper limb spasticity who had spasticity-related pain at baseline and week 4 after each of the four injection cycles of incobotulinum toxin A, in accordance with the childrens' and parents'/caregivers' self-report modules. Adapted from [26]

Динамика изменения БСС ВК на фоне применения инкоботулоксина А была сходной с БСС НК. После всех ИЦ при оценке всех ключевых пунктов опросника QPS было показано, что значительная доля ($p < 0,025$) пациентов со спастичностью ВК сообщали об полном купировании БСС.

Дети также сообщили о значительном снижении ($p < 0,01$) по сравнению с исходным уровнем средних показателей интенсивности БСС ВК по всем ключевым пунктам опросника QPS после каждого из четырех ИЦ. Так, при проведении физической реабилитации фоновая интенсивность БСС составила 4,0 балла, после ИЦ1 она снизилась на 1,7 балла, а после ИЦ4 — на 2,5 балла [26].

Модули отчета наблюдателя опросника QPS

Родители или лица, осуществляющие уход, сообщили о БСС ВК у 77,7% детей при исходном тестировании по ключевым пунктам опросника QPS, которая снизилась до 57,6% после ИЦ4 (см. рисунок). Также доля детей с полным купированием БСС имела тенденцию к увеличению с каждым последующим ИЦ по всем ключевым пунктам опросника QPS. После ИЦ1 родители и лица, осуществляющие уход, наблюдали, что полное купирование БСС по разным ключевым пунктам опросника QPS отмечалось у 24,5–29,1% детей, а после четвертого ИЦ — уже у 32,8–44,1% детей. Таким образом, по всем ключевым пунктам опросника QPS и после всех ИЦ у значительной доли детей ($p < 0,001$) было отмечено полное облегчение БСС ВК [26].

Средняя частота выявления БСС ВК после каждого ИЦ также значимо снижалась ($p < 0,001$). Так, при проведении физической реабилитации фоновая выраженность БСС составила 2,6 балла, после ИЦ1 она снизилась на 0,9 балла, а после ИЦ4 — на 1,3 балла.

Заключение

При проведении анализа объединенных данных трех проспективных исследований III фазы TIM, TIMO и XARA была использована самая крупная база данных по БСС у детей и подростков со спастическими формами ДЦП из доступных в настоящее время. Было выявлено, что дети, включенные в эти исследования, сообщили о наличии БСС при спастичности НК более чем 80% случаев, а при спастичности ВК — почти в 70% случаев. Родители или лица, осуществляющие уход за этими детьми, наблюдали еще более высокую распространенность БСС. Таким образом, представленные данные показывают, что для пациентов с ДЦП характерна высокая частота БСС, которая может отмечаться в нескольких анатомических зонах и наблюдаться во время привычной повседневной деятельности, что может иметь долгосрочные негативные последствия, поэтому оценка боли должна начинаться на ранних этапах формирования спастичности. Применение препарата Ксеомин (инкоботулоксин А) не только демонстрирует выраженный антиспастический эффект, но и обеспечивает клинически значимое снижение частоты и интенсивности БСС у детей и подростков с ДЦП при выполнении привычных повседневных дел, а также при напряженной деятельности, такой как физические упражнения, и при проведении интенсивного реабилитационного лечения. Было показано, что уменьшение болевого синдрома при применении препарата Ксеомин продолжало наблюдаться при повторных ИЦ и сохранялась даже при усложнении физической деятельности. Сегодня инъекции препарата Ксеомин могут считаться рутинным терапевтическим подходом для лечения спастичности и избыточного мышечного тонуса, но они, безусловно, являются инновационным методом для эффективного снижения боли у пациентов с БСС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al; Executive Committee for the Definition of Cerebral Palsy. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol*. 2005 Aug;47(8):571-6. doi: 10.1017/s001216220500112x
2. Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jan 7;2:15082. doi: 10.1038/nrdp.2015.82
3. Ostojic K, Paget SP, Morrow AM. Management of pain in children and adolescents with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Mar;61(3):315-21. doi: 10.1111/dmcn.14088. Epub 2018 Oct 31.
4. Badia M, Riquelme I, Orgaz B, et al. Pain, motor function and health-related quality of life in children with cerebral palsy as reported by their physiotherapists. *BMC Pediatr*. 2014 Jul 27;14:192. doi: 10.1186/1471-2431-14-192
5. McCormick A. Quality of life. In: Panteliadis CP, ed. *Cerebral palsy: Multidisciplinary approach*. 3rd ed. Cham: Springer; 2018. P.335-42.
6. Mckinnon CT, Meehan EM, Harvey AR, et al. Prevalence and characteristics of pain in children and young adults with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Mar;61(3):305-14. doi: 10.1111/dmcn.14111. Epub 2018 Dec 3.
7. Penner M, Xie WY, Binpal N, et al. Characteristics of pain in children and youth with cerebral palsy. *Pediatrics*. 2013 Aug;132(2):e407-13. doi: 10.1542/peds.2013-0224. Epub 2013 Jul 15.
8. Eriksson E, Hägglund G, Alriksson-Schmidt AI. Pain in children and adolescents with cerebral palsy — a cross-sectional register study of 3545 individuals. *BMC Neurol*. 2020 Jan 11;20(1):15. doi: 10.1186/s12883-019-1597-7
9. Ostergaard CS, Pedersen NSA, Thomasen A, et al. Pain is frequent in children with cerebral palsy and negatively affects physical activity and participation. *Acta Paediatr*. 2021 Jan;110(1):301-6. doi: 10.1111/apa.15341. Epub 2020 May 26.
10. Sultan T, Wong C. Presence and grade of undertreatment of pain in children with cerebral palsy. *Scand J Pain*. 2023 Jun 2;23(3):546-52. doi: 10.1515/sjpain-2022-0124
11. Parkinson KN, Dickinson HO, Arnaud C, et al; SPARCLE group. Pain in young people aged 13 to 17 years with cerebral palsy: cross-sectional, multicentre European study. *Arch Dis Child*. 2013 Jun;98(6):434-40. doi: 10.1136/archdischild-2012-303482. Epub 2013 Apr 20.
12. Westbom L, Rimstedt A, Nordmark E. Assessments of pain in children and adolescents with cerebral palsy: a retrospective population-based registry study. *Dev Med Child Neurol*. 2017 Aug;59(8):858-63. doi: 10.1111/dmcn.13459. Epub 2017 May 16.
13. Ostojic K, Paget S, Kyriagis M, Morrow A. Acute and Chronic Pain in Children and Adolescents With Cerebral Palsy: Prevalence, Interference, and Management. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020 Feb;101(2):213-9. doi: 10.1016/j.apmr.2019.08.475. Epub 2019 Sep 12.
14. Hareb F, Bertonecelli CM, Rosello O, et al. Botulinum Toxin in Children with Cerebral Palsy: An Update. *Neuropediatrics*. 2020 Feb;51(1):1-5. doi: 10.1055/s-0039-1694988. Epub 2019 Sep 4.
15. Novak I, Morgan C, Fahey M, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020 Feb 21;20(2):3. doi: 10.1007/s11910-020-1022-z

16. Heinen F, Kanovsky P, Schroeder AS, et al. IncobotulinumtoxinA for the treatment of lower-limb spasticity in children and adolescents with cerebral palsy: A phase 3 study. *J Pediatr Rehabil Med.* 2021;14(2):183-97. doi: 10.3233/PRM-210040. Erratum in: *J Pediatr Rehabil Med.* 2022;15(2):407-9.
17. Tilton A, Russman B, Aydin R, et al. AbobotulinumtoxinA (Dysport®) Improves Function According to Goal Attainment in Children With Dynamic Equinus Due to Cerebral Palsy. *J Child Neurol.* 2017 Apr;32(5):482-7. doi: 10.1177/0883073816686910. Epub 2017 Jan 9.
18. Kanovsky P, Heinen F, Schroeder AS, et al. Safety and efficacy of repeat long-term incobotulinumtoxinA treatment for lower limb or combined upper/lower limb spasticity in children with cerebral palsy. *J Pediatr Rehabil Med.* 2022;15(1):113-27. doi: 10.3233/PRM-210041
19. Roscigno CI. Addressing spasticity-related pain in children with spastic cerebral palsy. *J Neurosci Nurs.* 2002 Jun;34(3):123-33. doi: 10.1097/01376517-200206000-00005
20. Almina S, Karile Y, Audrone P, Indre B. Analgesic effect of botulinum toxin in children with cerebral palsy: A systematic review. *Toxicon.* 2021 Aug;199:60-7. doi: 10.1016/j.toxicon.2021.05.012. Epub 2021 Jun 1.
21. Sandahl Michelsen J, Normann G, Wong C. Analgesic Effects of Botulinum Toxin in Children with CP. *Toxins (Basel).* 2018 Apr 19;10(4):162. doi: 10.3390/toxins10040162
22. Dabrowski E, Chambers HG, Gaebler-Spira D, et al. Incobotulinumtoxin A Efficacy/Safety in Upper-Limb Spasticity in Pediatric Cerebral Palsy: Randomized Controlled Trial. *Pediatr Neurol.* 2021 Oct;123:10-20. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.05.014. Epub 2021 May 21.
23. Geister TL, Quintanar-Solares M, Martin M, et al. Qualitative development of the 'Questionnaire on Pain caused by Spasticity (QPS)', a pediatric patient-reported outcome for spasticity-related pain in cerebral palsy. *Qual Life Res.* 2014 Apr;23(3):887-96. doi: 10.1007/s11136-013-0526-2. Epub 2013 Sep 24.
24. Geister TL, Bushnell DM, Yang J, et al. Initial psychometric validation of the questionnaire on pain caused by spasticity (QPS). *Health Qual Life Outcomes.* 2017 Nov 28;15(1):229. doi: 10.1186/s12955-017-0804-8
25. Heinen F, Bonfert M, Kanovsky P, et al. Spasticity-related pain in children/adolescents with cerebral palsy. Part 1: Prevalence and clinical characteristics from a pooled analysis. *J Pediatr Rehabil Med.* 2022;15(1):129-43. doi: 10.3233/PRM-220011
26. Bonfert M, Heinen F, Kanovsky P, et al. Spasticity-related pain in children/adolescents with cerebral palsy. Part 2: IncobotulinumtoxinA efficacy results from a pooled analysis. *J Pediatr Rehabil Med.* 2023;16(1):83-98. doi: 10.3233/PRM-220020

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.10.2023/12.01.2024/15.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Мерц Фарма». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Merz Pharma. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Куренков А.Л. <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>
Бурсагова Б.И. <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>
Артеменко А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>

О противоопухолевых эффектах витаминов группы В



Громова О.А.¹, Торшин И.Ю.¹, Филимонова М.В.², Фролова Д.Е.^{1,3}

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва;

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск;

³ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново

¹Россия, 211933, Москва, ул. Вавилова, 4; ²Россия, 249036, Обнинск, ул. Королева, 4;

³Россия, 153012, Иваново, Шереметевский просп., 8

В периодической научной литературе встречаются необоснованные «обвинения» витаминов и витаминно-минеральных комплексов (ВМК) якобы в канцерогенном действии. Представленные в настоящей работе результаты систематического обзора литературы, посвященной витаминам группы В, наглядно показывают, что витамины по меньшей мере не влияют на опухолевые риски. При анализе экспериментальных и клинических данных по этой теме следует уделять особое внимание вопросам дозирования витаминов при монотерапии и при использовании в составе ВМК.

Ключевые слова: опухолевые заболевания; онкопатогенез; витамины группы В; биоинформатика; Комплигам В комплекс; анализ больших данных.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Филимонова МВ, Фролова ДЕ. О противоопухолевых эффектах витаминов группы В. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):102–113. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-102-113

On the antitumour effects of B vitamins

Gromova O.A.¹, Torshin I.Yu.¹, Filimonova M.V.², Frolova D.E.³

¹Federal Research Center “Computer Science and Management”, Russian Academy of Sciences, Moscow;

²Medical Radiological Research Center named after. A.F. Tsyb, branch of National Medical Research Radiology Centre, Ministry of Health of Russia, Obninsk; ³Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo

¹44, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia;

³8, SheremetevskyPros., Ivanovo 153012, Russia

In periodicals, vitamins and vitamin-mineral complexes (VMCs) are “accused” of having allegedly carcinogenic effects. The results of a systematic review of the literature on B vitamins presented in this paper clearly show that vitamins have at least no influence on tumour risk. When analysing experimental and clinical data on this topic, particular attention should be paid to the dosage of vitamins in monotherapy and when used as part of a VMCs.

Keywords: tumour diseases; oncopathogenesis; B vitamins; bioinformatics; Compligam B complex; big data analysis.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Filimonova MV, Frolova DE. On the antitumour effects of B vitamins. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(1):102–113. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-102-113

Витамины группы В являются универсальными модуляторами активности протеома вследствие специфических коферментных и некоферментных взаимодействий с белками. В постгеномной перспективе (т. е. при оценке воздействия на геном, транскриптом, протеом и метаболом) коферментные и некоферментные эффекты витаминов группы В задействуют около 1000 белков протеома человека [1, 2].

Вследствие такого широкого спектра воздействия на протеом практически все витамины группы В проявляют противоопухолевые эффекты [3]. Например, витамин В₁₂, тиамин, рибофлавин, фолиевая кислота играют защитную роль против плоскоклеточного рака шейки матки [4]. При сниженных уровнях витамина В₁₂ в сыворотке крови у женщин в постменопаузе риск развития рака молочной

железы значительно повышается [5]. Адьювантная терапия витаминами группы В снижает тяжелые токсические осложнения при химиотерапии немелкоклеточного рака легкого препаратом пеметрексед за счет снижения гипергомоцистемии [6].

Фолаты в количестве 200–450 мкг/сут, особенно в сочетании с витамином В₁₂ (2,6–7,5 мкг/сут), значительно снижали риск развития рака молочной железы у женщин в постменопаузе [7, 8]. В метаанализе 47 исследований достаточное потребление фолатов [относительный риск (ОР) 0,88; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,81–0,95], витаминов В₆ (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99), В₂ (ОР 0,86; 95% ДИ 0,76–0,97), А (ОР 0,87; 95% ДИ 0,75–1,03), С (ОР 0,92; 95% ДИ 0,80–1,06), D (ОР 0,87; 95% ДИ 0,77–0,99) было ассоциировано со снижением риска колоректального рака [8].

Несмотря на существование очевидных молекулярно-биологических механизмов противоопухолевого действия витаминов и соответствующей доказательной базы, в научной литературе периодически «разгоняются» волны огульных обвинений различных витаминов в стиле «Витамины вызывают рак!». Например, группа датских «исследователей» в период 1998–2009 гг. собирала данные по 333 667 пациентам без онкологического диагноза [9], причем пациенты, получавшие витамин В₁₂, были полностью исключены из исследования и данные для них не анализировались. В другой публикации той же группы авторов изучались данные 25 017 пациентов с онкологическими диагнозами в период 1998–2014 гг., и пациенты, принимавшие витамин В₁₂, опять были исключены [10]. И все же формулировка авторами основного вывода обеих исследований была, вообще говоря, эквивалентна утверждению «витамин В₁₂ повышает смертность от рака» [11]. Детальный разбор амальгамы ошибочной аргументации в цитируемых выше публикациях был приведен в работе [12]. Вкратце, во-первых, собирая данные всего лишь по пяти (!) показателям для каждого из пациентов, во-вторых, полностью игнорируя общеизвестные факторы риска опухолевой заболеваемости/смертности (в том числе алкоголь и табакокурение) и, в-третьих, не обладая достаточной компетентностью ни в клинической нутрициологии, ни в интеллектуальном анализе данных, цитируемые выше авторы, тем не менее, смело доказывают «вредоносность» витамина В₁₂. Углубленный разбор всего комплекса публикаций данной группы авторов показал, что у них имелся очевидный коммерческий интерес: обвиняя витамин В₁₂ в проопухолевом действии, авторы, по сути, проводили операцию прикрытия канцерогенных эффектов некоего лекарства от диабета [12]. В 2022 г. был проведен систематический анализ, показавший, что не имеется достаточных оснований утверждать, что высокие уровни витамина В₁₂ в крови, высокое потребление витамина В₁₂ или прием фармакологических доз витамина В₁₂ хоть как-то влияют на повышение опухолевого риска. В то же время дефицит витаминов группы В часто наблюдается у пациентов с раком. Таким образом, вопрос о противоопухолевом действии витаминов, в том числе витаминов группы В, нуждается в систематическом подходе, позволяющем не только максимально учитывать данные биомедицинских исследований, но и обоснованно исключать из анализа публикации, не имеющие научной ценности. В настоящей работе представлены результаты систематического компьютерного анализа научной литературы по противоопухолевым эффектам витаминов группы В, проведенного посредством современных математических методов топологического анализа больших данных.

Материал и методы

По запросу («“Vitamin B₁” OR thiamine OR “Vitamin B₂” OR riboflavin OR “Vitamin B₃” OR “Vitamin PP” OR nicotinamide OR niacin OR “nicotinic acid” OR “Vitamin B₄” OR choline OR “Vitamin B₅” OR “pantothenic acid” OR pantothenate OR “coenzyme A” OR “Vitamin B₆” OR pyridoxine OR pyridoxal OR pyridoxamine OR “Vitamin B₇” OR biotin OR “vitamin H” OR “Vitamin B₈” OR inositol OR myoinositol OR D-chiroinositol OR myo-inositol OR “Vitamin B₉” OR “folic acid” OR folate OR “para-aminobenzoic acid” OR “4-aminoben-

zoic acid” OR PABA OR “Vitamin B₁₂” OR cobalamin OR cyancobalamin) AND (chemotherapy OR cancer OR tumor OR antitumor OR anti-tumor)» в базе данных (БД) биомедицинских публикаций PubMed было найдено 113 096 ссылок. Мы провели системный компьютерный анализ массива публикаций с использованием методов топологического и метрического анализа больших данных, разрабатываемых в научной школе академика РАН Ю.И. Журавлёва [13, 14]. Далее результаты изложены по каждому из витаминов группы В.

Результаты

Витамин В₁ (тиамин)

Систематический анализ воздействий тиамина на протеом человека позволил выделить воздействие на структуру нейронов (миелиновая оболочка, активация сигнального пути рецептора аденозина, развитие пирамидальных нейронов, развитие таламуса, гиппокампа, стриатума, коры мозжечка), энергетический метаболизм клетки (синтез аденозинтрифосфата, митохондрии, цикл Кребса), метаболизм углеводов (транскетолаза, гликоли), жиров и аминокислот с разветвленной цепью и кроветворение [15].

В БД PubMed представлена 4031 публикация фундаментальных и клинических исследований взаимосвязи тиамин и различных опухолевых рисков. В частности, установлено, что комбинация витаминов В₁, В₆, В₁₂ в суточной дозе 110 мг/кг проявляет прямые противоопухолевые эффекты. При субхроническом внутрижелудочном введении животным-опухоленосителям (мышь-гибриды F1) в течение 3 нед наблюдалась устойчивая тенденция к торможению роста карциномы легких Льюис (в среднем на 10–20%) без влияния на метастазирование опухолей. Таким образом, комбинация витаминов В₁, В₆, В₁₂ проявляет слабо выраженный, но значимый противоопухолевый эффект (p=0,0062) [16].

Тиамин может быть полезен для противодействия септическим осложнениям опухолевых заболеваний. Наличие у пациента опухолевого заболевания, особенно на фоне химиотерапии, снижает противобактериальный иммунитет. Применение тиамин и витамина С при сепсисе (n=11 330) связано со снижением риска смертности на 29% [17]. Метаанализ 8 исследований (n=1335) показал, что инфузия тиамин, аскорбиновой кислоты и гидрокортизона пациентам с сепсисом приводит к более низкому баллу по шкале SOFA (-0,82; 95% ДИ от -1,15 до -0,48) в течение 72 ч [18].

Кроме повышения риска сепсиса, химиотерапия, приводя к снижению уровня тиамин в сыворотке крови, повышает риск нервно-психических симптомов у пациентов. Логистический анализ подтвердил, что снижение уровня тиамин — значимый фактор, связанный с психоневрологическими симптомами у онкопациентов [n=87; отношение шансов (ОШ) 0,04; 95% ДИ 0,01–0,16; p<0,001]. У пациентов с психоневрологическими симптомами уровень тиамин в сыворотке был значимо ниже (19,5±5,4 нг/мл; n=39), чем в контроле (31,9±14,2 нг/мл; n=48; p=0,001) [19].

Крупномасштабное исследование взаимосвязи между потреблением витаминов группы В и риском рака молочной железы (n=27 853, женщины ≥45 лет) включило наблюдения в течение 4 лет. Потребление витамина В₆ с пищей (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,55–0,99; p=0,05) и с ВМК (0,61; 95% ДИ

0,38–0,98; $p=0,05$) было значимо ассоциировано со сниженным риском рака молочной железы. Общее потребление тиамина (диета + ВМК) также соответствовало снижению онкориска (0,78; 95% ДИ 0,61–1,00; $p=0,05$). Интересно отметить, что потребление витаминов снижало онкориск только у пациенток, которые практически не употребляют алкоголя, и не способствовал снижению риска у алкоголь-зависимых женщин [20].

Витамин B₂ (рибофлавин)

Рибофлавин необходим для биосинтеза флавинаденина динуклеотида и флавиномононуклеотида, входящих в состав 40 ферментов энергетического метаболизма. Доказательные данные указывают на перспективность использования рибофлавина для профилактики/терапии мигрени, анемии, сахарного диабета, артериальной гипертензии, болевых синдромов, депрессивных расстройств и опухолевых заболеваний [21].

В БД PubMed представлено 4207 публикаций по противоопухолевым эффектам витамина B₂. В эксперименте дефицит рибофлавина в пище (0 мг/кг) по сравнению с достаточностью рибофлавина в пище (6 мг/кг) способствует индуцированному N-нитрозометилбензиламином (NMBA) онкогенезу пищевода у крыс, вызывая хроническое воспаление. Профилирование экспрессии генов показало, что воспалительные цитокины фактора некроза опухоли α , интерлейкина 6 и т. д. были сильно экспрессированы при дефиците рибофлавина [22].

Метаанализ 8 исследований ($n=7750$) подтвердил, что более высокое потребление витамина B₂ снижает риск колоректального рака на 17% (рис. 1) [23].

Витамин PP (никотинамид, ниацин)

Никотинамид (ниацин) является прекурсором для синтеза кофермента никотинамид-адениндинуклеотида (НАД), взаимодействующего более чем со 100 белками протеома человека. [24].

В БД PubMed представлена 26 371 публикация по влиянию витамина PP и его производных на патогенез и риск опухолевых заболеваний. Дефицит ниацина в диете нарушает экспрессию генов, участвующих в онкопатогенезе, так что пациенты в группах риска с выраженным дефицитом ниацина (курильщики, потребители алкоголя и др.) подвержены более высокому риску генетической нестабильности, вызываемой канцерогенами сигаретного дыма. В частности, воздействие канцерогена нитрозамина на клетки с дефицитом ниацина повышало экспрессию генов, способствующих развитию опухолевых заболеваний (*FGFR3*, *DUSP1* и др.) и подавляло экспрессию 33 противоопухолевых генов (*RASSF2*, *JUP*, *IL24* и др.) [25].

Метаанализ 19 исследований показал общее снижение риска рака пищевода (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,68–0,87)

при приеме поливитаминных ВМК, содержащих витамины PP, B₁, B₂, B₅, B₆, B₉ и B₁₂. Анализ потребления микронутриентов с пищей показал, что более высокое суточное потребление витаминов PP, B₁, B₆ и B₉ было ассоциировано со снижением онкориска (витамин PP: ОШ 0,70; 95% ДИ 0,53–0,94; витамин B₁: ОШ 0,68; 95% ДИ 0,56–0,82; витамин B₆: ОШ 0,64; 95% ДИ 0,49–0,83, витамин B₉: ОШ 0,69; 95% ДИ 0,55–0,86) [26].

Витамин B₄ (холин)

Холин играет важную роль в синтезе и обмене фосфолипидов. С точки зрения фундаментальной медицины, холин и его метаболиты необходимы для поддержания структурной стабильности мембран, холинергической нейротрансмиссии и метилирования ДНК через бетаин. При участии бетаина, фолатов и витаминов B₂, B₆, B₁₂ в клетках синтезируется основной источник метильных групп — молекула S-аденозилметионина, принципиально необходимая для метилирования ДНК [27] и стабильности генома.

Взаимосвязь метаболизма холина и фолатов влияет на холиновый метаболизм. В исследовании женщин ($n=43$; 18–45 лет) участницы сначала получали диету с низким содержанием фолатов (135 мкг/сут; 7 нед) с последующей рандомизацией на прием фолатов в дозе 400 или 800 мкг/сут (7 нед). При потреблении фолат-дефицитной диеты снижались уровни фосфатидилхолина ($p=0,001$) и сфингомиелина ($p=0,009$). Увеличение уровней фосфатидилхолина при приеме фолатов происходило в ответ на прием 800 мкг/сут фолиевой кислоты ($p=0,03$), но не 400 мкг/сут ($p=0,85$) [28]. Двойное слепое рандомизированное исследование пожилых участников ($n=308$; 50–75 лет) показало дозозависимое увеличение уровней бетаина ($p=0,018$) при увеличении дозы фолиевой кислоты от 0 до 800 мкг/сут [29].

С другой стороны, потребление холина с пищей влияет на уровни важнейшего показателя фолатного метаболизма — гомоцистеина. Кросс-секционный анализ когорты

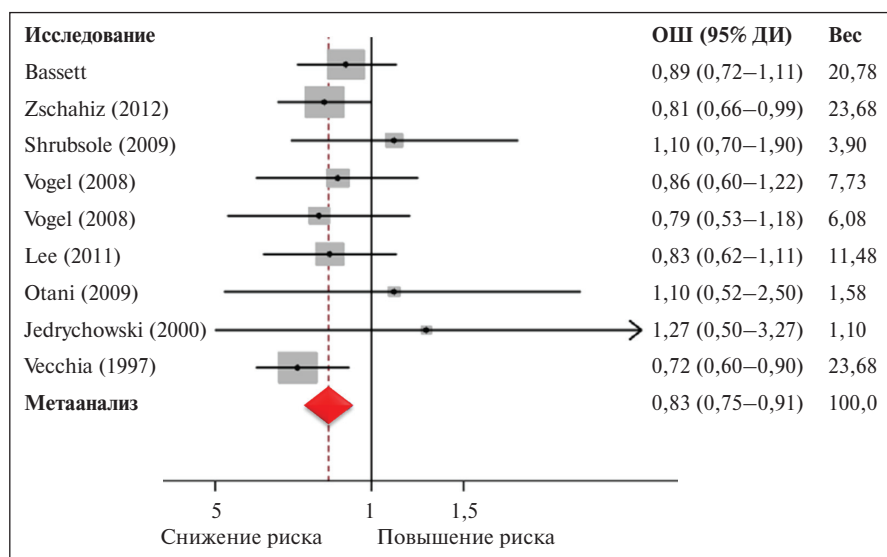


Рис. 1. Метаанализ ассоциации более высокого потребления витамина B₂ и риска колоректального рака

Fig. 1. Meta-analysis of the association between higher vitamin B₂ intake and the risk of colorectal cancer

женщин ($n=1477$) показал, что уровень гомоцистеина был на 8% ниже при самом высоком квинтиле потребления холина и бетаина (тренд, $p=0,07$) [30].

В БД PubMed представлено 41 183 статьи, в которых описаны взаимосвязи между холином и опухолевыми рисками. В крупномасштабном когортном исследовании ($n=6528$) потребление холина с пищей не увеличивало риск *рака предстательной железы* и смертности. Высший терциль потребления бетаина (производного холина) по сравнению с самым низким потреблением снижал риск смертности от этого заболевания на 41% ($p=0,04$) [31].

Систематический обзор 18 клинических исследований показал, что потребление холина и бетаина с пищей снижает риск *рака молочной железы*. В подгруппе «случай-контроль» установлена обратная корреляция потребления холина и риска рака молочной железы: пациентки в самой высокой квинтиле потребления холина характеризовались 62% снижением онкориска (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,16–0,86) [32].

Витамин B₅ (пантотеновая кислота)

Пантотеновая кислота, соединение пантотеновой кислоты и β-аланина, необходима прежде всего для синтеза кофермента А, взаимодействующего со 160 белками протеома. Многие из этих белков вовлечены в метаболизм жирных кислот, белков и углеводов. В частности, кофермент А необходим для цикла Кребса и ацетилирования белков (что важно для регуляции роста клеток) [33].

В БД PubMed представлена 7161 публикация по витамину B₅ и опухолевым заболеваниям. Анализ взаимосвязи характера питания и риска *плоскоклеточного рака пищевода* ($n=143$) показал, что высокое содержание витаминов B₁, PP, B₅, B₆, B₉, C, E, цинка, калия, магния в диете не увеличивало риск заболевания (ОШ 0,45; 95% ДИ 0,11–1,82). Высокое содержание в диете витаминов B₂, B₇, B₁₂, E, D, селена, кальция, железа, марганца соответствовало снижению риска заболевания на 94% (ОШ 0,06; 95% ДИ 0,01–0,28; $p=0,008$) [34].

Метаанализ 19 исследований показал отсутствие связи между потреблением витаминов B₂ и B₅ с пищей и риском развития *рака пищевода* (витамин B₂: ОШ 0,86; 95% ДИ 0,64–1,16; витамин B₅: ОШ 0,49, 95% ДИ 0,20–1,20). При приеме поливитаминных ВМК на основе B₁, B₂, PP, B₅, B₆, B₉, B₁₂ установлено общее снижение риска заболевания на 23% (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,68–0,87) [26].

Показана клиническая эффективность витаминов группы В при лечении предопухолевых язв во рту. Метаанализ 16 исследований ($n=1534$) показал, что ВМК с включением пантотеновой кислоты повышал частоту ремиссии ($p<0,001$), снижал частоту рецидивов ($p<0,001$) и время заживления язвы (–2,15 сут; 95% ДИ от –2,80 до –1,50; $p<0,001$) [35].

Витамин B₆ (пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин)

Витамин B₆ (пиридоксин), фолаты и витамин B₁₂ являются взаимными синергистами, необходимыми для обезвреживания гомоцистеина и метилирования ДНК. Витамин B₆ необходим для биосинтеза пиридоксаль-5'-фосфата (ПЛФ) – кофактора более 80 ПЛФ-зависимых ферментов, вовлеченных в метаболизм углеводов, аминокислот, жиров и нейротрансмиттеров. Систематизация данных об этих белках указала важнейшие эффекты витамина B₆

для поддержки структуры и функции нейронов (биосинтез миелина, катехоламинов и гамма-аминомасляной кислоты) [16].

В БД PubMed представлено 6472 публикации по противоопухолевым эффектам пиридоксина. Рандомизированное исследование показало, что комбинированный прием витаминов B₆ (50 мг/сут), B₉ (2,5 мг/сут) и B₁₂ (1 мг/сут) в течение 7 лет наблюдений женщин репродуктивного возраста ($n=5442$) не оказывал существенного влияния на риск инвазивного рака или *рака молочной железы* (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,79–1,18; $p=0,75$) [36].

Рандомизированное исследование ($n=1084$) показало, что высокие уровни ПЛФ и рибофлавина могут снижать риск *колоректальных аденом* на 22% (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,61–1,00; тренд, $p=0,08$). Важно отметить, что защитный эффект концентраций ПЛФ наблюдался только у лиц, не употреблявших алкоголь ($p=0,03$). Напомним, что алкоголь способствует интенсивному выведению пиридоксина из организма [37]. Уровни рибофлавина плазмы крови также были обратно пропорциональны онкориску (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,26–0,99; $p=0,0,12$). Значимых связей между риском развития аденомы и уровнем витамина B₁₂ в плазме крови не установлено [38].

Ассоциация между сниженной обеспеченностью витамином B₆ и риском *колоректального рака* была подтверждена в проспективном популяционном исследовании ($n=1803$; 613 случаев рака и 1190 контролей), в котором измерялись три биомаркера обеспеченности витамином B₆: уровни ПЛФ, отношение «3-гидроксикинуридин /ксантуреновые кислоты» (НК/ХА) и соотношение «пиридоксина / ПЛФ + пиридоксаль» (РАг). Последние два показателя отражают связанный с витамином B₆ окислительный стресс и воспаление. Более высокие концентрации ПЛФ в плазме крови (достаточность ПЛФ по сравнению с дефицитом) были связаны с уменьшенным риском рака (ОР 0,55; 95% ДИ 0,37–0,81). Более высокие значения отношения НК/ХА (ОШ 1,48; 95% ДИ 1,08–2,02) и отношения РАг (ОШ 1,50; 95% ДИ 1,10–2,04) были ассоциированы с повышенным риском рака [39].

В эпидемиологическом исследовании EPIC (European Prospective Investigation in to Cancer and Nutrition – Европейское проспективное исследование рака и питания) усиленный катаболизм витамина B₆ ассоциирован с риском *рака легкого* (индекс РАг, отражающий повышение катаболизма витамина B₆). Исследование случай-контроль (892 случая рака легкого и 1748 контролей) показало, что удвоение значения РАг связано с повышением риска рака легкого на 52% ($p<0,001$) [40].

Метаанализ 9 рандомизированных исследований ($n=34\ 911$) подтвердил, что более высокое потребление витамина B₆ связано со снижением риска развития 18 типов рака (*молочной железы, толстой кишки, яичников, предстательной железы, иммунной системы, эндометрия, легкого, желудка, пищевода, поджелудочной железы, почек, мочевого пузыря, полости рта, носоглотки, гортани, шейки матки, печени, головного мозга*). Высокое потребление витамина B₆ с пищей было статистически значимо связано с более низким риском всех видов рака (ОР 0,78; 95% ДИ 0,73–0,84) и конкретных опухолей, особенно *карцином желудочно-кишечного тракта* (ОР 0,68; 95% ДИ 0,61–0,75). Также наблюдалась обратная связь между высокими уровнями ПЛФ

и риском всех видов рака (ОР 0,66; 95% ДИ 0,58–0,76), особенно опухолей желудочно-кишечного тракта (ОР 0,56; 95% ДИ 0,48–0,65) [41].

Витамин В₇ (витамин Н, биотин)

Биотин — кофермент карбоксилаз, участвующих в переработке аминокислот, жирных кислот и в глюконеогенезе. Кроме того, биотин необходим для так называемого биотинилирования — процесса посттрансляционной модификации белков, изменяющего стабильности и активность белковых молекул. Биотинилирование гистоновых белков в ядерном хроматине играет важную роль в поддержке стабильности ДНК и в экспрессии генов и, соответственно, во влиянии на онкориск [42].

В БД PubMed представлено 9853 статьи по биотину и опухолевым заболеваниям. Анализ взаимосвязи характера питания и риска *плоскоклеточного рака пищевода* (n=143) показал, что высокое содержание витаминов В₁, РР, В₅, В₆, В₉, С, Е, цинка, калия, магния в диете не увеличивало риск заболевания (ОШ 0,45; 95% ДИ 0,11–1,82). Высокое содержание в диете рибофлавина, биотина, кобаламина, селена, кальция, железа, витамина Е, марганца, витамина D снижало риск заболевания (ОШ 0,06; 95% ДИ 0,01–0,28; p=0,008) [34].

Риск *колоректального рака* был отрицательно связан с приемом фолиевой кислоты (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,97–0,98; p=0,001) и биотина (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,77–0,90; p=0,001). Ассоциации оставались значимыми после поправки на возраст, пол, физическую активность, потребление алкоголя и курение [43].

Витамин В₈ (миоинозитол)

Миоинозитол — один из девяти стереоизомеров 6-атомного спирта циклогексанола, из которого синтезируются фосфоинозитолы, принимающие участие в процессах внутриклеточной передачи сигнала от рецептора инсулина, нейротрансмиттеров [44]. Известно 380 инозитол-зависимых белков, многие из которых вовлечены в поддержку функционирования нервной и сердечно-сосудистой систем, иммунитета и метаболизма сахаров [45], расщепления жиров и снижения уровня холестерина в крови [46].

Пероральный прием миоинозитола в дозе 2–4 г/сут способствует преодолению инсулинорезистентности, снижению избыточной секреции андрогенов [47, 48].

В БД PubMed представлена 9981 публикация, где затронута тема взаимосвязи витамина В₈ и опухолевых рисков. В частности, было показано, что миоинозитол — эффективное и безопасное средство для лечения синдрома поликистозных яичников, связанного с проканцерогенной *гиперандрогенией*. Метаанализ 26 исследований (n=1691) пациенток с синдромом поликистозных яичников показал, что, по сравнению с плацебо, прием миоинозитола

способствовал нормализации уровней свободного тестостерона (-0,41; 95% ДИ от -0,69 до -0,13), общего тестостерона (-20,3; 95% ДИ от -40,12 до -0,66), андростендиона (-0,69; 95% ДИ от -1,16 до -0,22), уровня глюкозы (-3,14; 95% ДИ от -5,75 до -0,54) и площади под кривой инсулина (-2081; 95% ДИ от -2745 до -1416) [47].

Витамин В₉ (фолаты)

Недостаточность фолатов нарушает биосинтез S-аденозилметионина, необходимого для метилирования ДНК во всех типах клеток [49]. Витамины группы В (фолиевая кислота, холин, В₆ и В₁₂) необходимы для метаболизма гомоцистеина, и их прием может компенсировать до 65% случаев гипергомоцистеинемии. Нарушения метилирования ДНК и гипергомоцистеинемия являются факторами онкориска [50].

В БД PubMed представлено 32 666 публикаций по фолатам и вопросам, связанным с патогенезом и с клиническими проявлениями опухолевых заболеваний. Фолаты необходимы для роста и деления клеток, так что дефицит фолатов соответствует замедленному росту клеток, а в случае злокачественных клеток — замедлению роста опухоли (на этом основана так называемая антифолатная химиотерапия — метотрексат и др.). С другой стороны, дефицит фолатов связан с увеличением вероятности дефектов ДНК, включая увеличение числа спонтанных мутаций, замедление репарации ДНК и нарушения метилирования генома. Поэтому и избыток, и недостаток фолатов могут способствовать развитию новообразований (рис. 2).

Таким образом, долгосрочное потребление (годы) избыточных доз фолатов (суточные дозы фолиевой кислоты >800 мкг/сут) может увеличивать проопухолевые риски [3]. Проопухолевые эффекты избытка фолиевой кислоты связаны с тем, что избыток не метаболизированной фолиевой кислоты блокирует фолат-транспортер, ингибирует тимидилатсинтазу (TYMS; производит тимидилат монофосфат

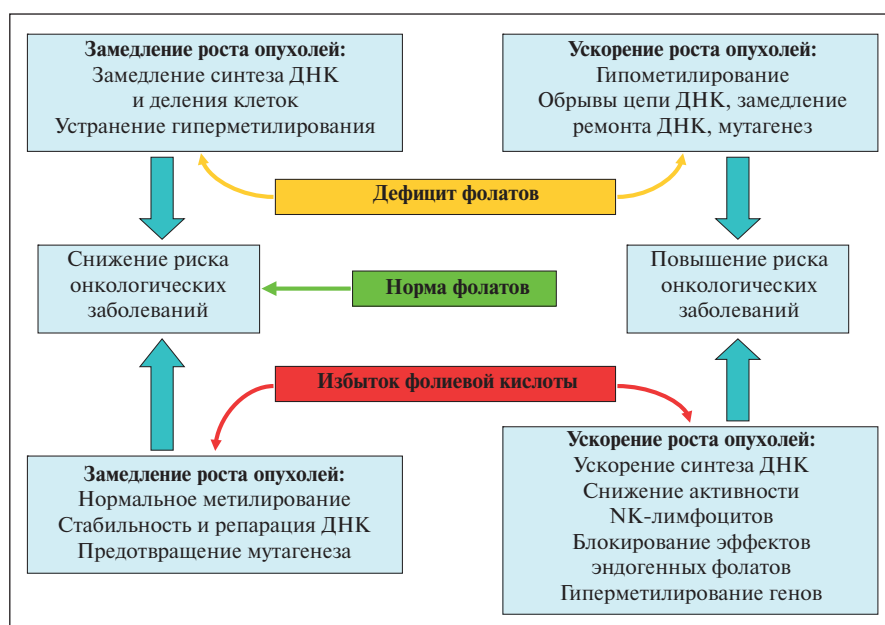


Рис. 2. Фолиевая кислота и онкологический риск — двустороннее соотношение
Fig. 2. Folic acid and risk of cancer — a reciprocal relationship

для синтеза ДНК) и метилентетрагидрофолат редуктазу (MTHFR; опосредует взаимопревращение активных фолатов) [51]. Исследование 25 400 женщин в возрасте 55–74 лет показало 70% увеличение риска *рака молочной железы* при приеме фолиевой кислоты в дозах >850 мкг/сут [52].

Потребление высоких доз фолиевой кислоты (>1000 мкг/сут) было ассоциировано с увеличением риска прогрессирующих *колоректальных аденом* на 67% у мужчин и у женщин. Высокие дозы фолиевой кислоты также были ассоциированы почти с двукратным увеличением риска обнаружения трех и более аденом у пациентов. Возможным объяснением является более быстрое развитие ранее не диагностированных аденом на фоне избыточного поступления фолиевой кислоты [53].

Длительный прием фолиевой кислоты в высоких дозах (1000 мкг/сут в течение 3 лет и более) увеличивал риск развития *колоректальной неоплазии* (n=1021). Было обнаружено, что риск колоректальной неоплазии был на 21% выше у участников, получавших фолиевую кислоту [54].

В то же время *краткосрочные дотации фолиевой кислоты* даже в гипердозах (5 мг/сут, 12 нед) были безопасны при приеме женщинами с избыточной массой тела и с *цервикальной интраэпителиальной неоплазией 2/3-й степени* (CIN2/3, n=60). Более того, такой кратковременный курс фолиевой кислоты приводил к снижению частоты рецидивов и оказывал благотворное влияние на биомаркеры чувствительности к инсулину, воспаления и окислительного стресса. Дотации фолиевой кислоты снижали риск рецидива CIN2/3 (3,3%) по сравнению с плацебо (16,7%; p=0,08, тренд), уровни гомоцистеина в плазме крови (p<0,001), инсулина в сыворотке крови (p=0,01), приводили к значительному улучшению индекса чувствительности к инсулину (p=0,002), общей антиоксидантной способности (p=0,04) и снижению уровня высокочувствительного С-реактивного белка (p=0,015) [55].

Метаанализ 18 рандомизированных исследований (n=2286) подтвердил, что дотации фолиевой кислоты *снижали уровни провоспалительных цитокинов*. Установлена связь дозы фолиевой кислоты (p<0,001) и продолжительности приема (p<0,001) с уровнями фактора некроза опухоли α в сыворотке крови [56].

Прием фолатов в диапазоне доз 400–800 мкг/сут не влияет на онкориск. Метаанализ 13 исследований (n=49 621) показал, что прием фолиевой кислоты не увеличивает заболеваемость раком в течение 5 лет. Назначение фолиевой кислоты увеличило концентрацию фолатов в плазме крови в четыре раза (57,3 нмоль/л, в группе плацебо — 13,5 нмоль/л), но не было ассоциировано с риском заболеваемости всеми видами рака (ОШ 1,06; 95% ДИ 0,99–1,13; p=0,1). Не было установлено даже тенденции к повышению риска *рака толстой кишки, предстательной железы, легкого, молочной железы* и др. при более длительном лечении с использованием фолиевой кислоты [57]. Крупномасштабное клиническое исследование пациентов с *колоректальным раком I–III стадии* (n=2004) показало, что уровни фолиевой кислоты и ее метаболитов в крови не были связаны ни с рецидивами заболевания, ни со смертностью (значения ОШ в диапазоне 0,92–1,16) [58].

Прием фолиевой кислоты во время беременности (600 мкг фолиевой кислоты с поливитаминами или только 400 мкг фолиевой кислоты) не был связан с каким-либо уве-

личением риска основных видов рака у потомства. Масштабное обсервационное исследование живорожденных (n=687 406) показало, что за 11 лет наблюдений у 799 детей был диагностирован рак. Ни один из режимов приема фолиевой кислоты не был связан с *лейкемией* (ОШ 1,25; 95% ДИ 0,89–1,76; p=0,20), *лимфомой* (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,42–2,21; p=0,51), *опухолями центральной нервной системы* (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,42–1,10; p=0,32) или *опухолями мягких тканей* (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,34–1,75; p=0,90) [59].

Напротив, недостаточное потребление фолатов (менее 400 мкг/сут) является фактором онкориска. Нарушение метилирования ДНК на фоне недостаточного потребления фолатов и других витаминов группы В во время беременности может влиять на риск развития *острого лимфобластного лейкоза* у детей за счет изменений в экспрессии фолат-чувствительных генов (n=526; в том числе гены *ASCL2, KCNA1, SH3GL3, SRD5A2*) [60].

В крупномасштабном исследовании (n=492 293) повышенный риск *плоскоклеточного рака пищевода* был ассоциирован с низким потреблением фолатов (ОР 1,91; 95% ДИ 1,17–3,10), тогда как потребление витаминов В₆ и В₁₂ не влияло на риск заболевания [61].

Дефицит фолатов является фактором, предрасполагающим к *неоплазии кожи*. Дотации фолиевой кислоты в соответствии с диетическими потребностями (400 мкг/сут, 6 мес) могут предотвращать и уменьшать появление предраковых диспластических поражений гортани. Пациенты с рецидивом дисплазии гортани легкой или средней степени тяжести (n=12) получали фолиевую кислоту *per os*. В этой группе у 58% пациентов отмечена клинически очевидная регрессия *лейкоплакии*, тогда как в группе плацебо — у 25%. При этом у 25% пациентов в группе плацебо началось прогрессирование заболевания с подозрением на злокачественную трансформацию, что привело к хирургическому вмешательству [62].

Витамин В₁₀ (парааминобензойная кислота, ПАБК)

Молекула ПАБК — промежуточный продукт биосинтеза фолиевой кислоты бактериями, в том числе обнаруженными в кишечном тракте человека (*E. coli* и др.). Бактерии — комменсалы человека генерируют ПАБК из хоризмат-синтазы и 4-амино-4-дезоксихоризмат-лиазы. Калиевая соль ПАБК используется в терапии фиброзных заболеваний [63, 64].

В БД PubMed представлено 778 публикаций по тематике, затрагивающей взаимосвязь ПАБК и опухолевых патологий. Важным фактом является то, что ПАБК инактивирует ариламин-N-ацетилтрансферазу 1 (NAT1) человека — фермент, катализирующий ацелирование ариламиновых и гидразиновых препаратов и участвующий в биоактивации ряда канцерогенов (ароматические, гетероциклические амины и др.). ПАБК необратимо инактивирует NAT1 человека как в культивируемых клетках (лимфоцитах, моноцитах, дендритных клетках периферической крови), так и в клеточном цитозоле. Максимальная инактивация фермента NAT1 в культивируемых клетках происходила в течение 4 ч после обработки ПАБК. При этом концентрация ПАБК 30 мкМ снижала активность NAT1 на 60±7% через связывание ПАБК в сайте кофактора фермента [65].

Витамин B₁₂ (кобаламин)

Биоинформационный анализ B₁₂-зависимых белков [16] указал эффекты витаминеров B₁₂ на: 1) метаболизм жирных кислот; 2) кроветворение (через метилирование ДНК и метаболизм фолатов); 3) метаболизм микронутриентов (фолаты, витамин D, гемм и др.); 4) нейропротекторный и нейротрофический эффекты. Наиболее известным и крайне важным направлением действия витамина B₁₂ (в сочетании с другими витаминами группы В) является регуляция процессов воспаления (в частности, через обезвреживание провоспалительного и проканцерогенного гомоцистеина; рис. 3) [66].

Результаты клинических исследований показывают, что взаимосвязь между витамином B₁₂ и риском опухолевых заболеваний опосредуется такими факторами, как потребление красного мяса, алкоголя и дефицитами витаминов группы В. Показана перспективность использования препаратов витамина B₁₂ в качестве адъювантной терапии у пациентов с опухолевыми заболеваниями, проходящих химиотерапию [67].

В БД PubMed представлено 9160 публикаций по взаимосвязи онкорисков, обеспеченности витамином B₁₂ и уровней кобаламина в крови. Следует подчеркнуть, что само по себе повышение уровней кобаламина в сыворотке крови не является основанием для утверждений наподобие «витамины вызывают рак». На самом деле повышенные уровни кобаламина в крови могут быть признаком тяжелой патологии, сопровождающейся цитолизом клеток печени, клеток крови и других органов [67]. Например, некоторые заболевания печени (острый гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, метастатические заболевания печени) сопровождаются периодами нарастания концентрации кобаламина в сыворотке крови пациентов. Гематологические расстройства (хронический миелогенный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, полицитемия, гиперэозинофильный синдром) также ассоциированы с повышенными уровнями кобаламина в крови [68]. Эти эффекты, естественно, будут наблюдаться даже при глубоком дефиците кобаламина в диете (авитаминозе B₁₂).

Скрининговое исследование пациентов многопрофильных стационаров (n=818) показало, что аномально высокие уровни кобаламина в сыворотке значимо ассоциированы с рядом диагнозов. В исследование вошли пациенты старше 18 лет с низкими (<200 пмоль/л; n=200), нормальными (200–600 пмоль/л; n=202), высокими (601–1000 пмоль/л; n=217) и очень высокими (>1000 пмоль/л; n=199) уровнями кобаламина в крови. С очень высокими уровнями витамина B₁₂ в сыворотке крови были ассоциированы алкоголизм (ОР 5,74; 95% ДИ 2,76–11,96), заболевания печени (ОР 8,53; 95% ДИ 3,59–20,23) и опухолевые заболевания (ОР 5,48; 95% ДИ 2,85–10,55). Группа пациентов с опу-

холевыми заболеваниями была подразделена на три подгруппы, соответствующие миелоидным, лимфатическим и солидным (твердым) опухолям. Для этих трех подтипов опухолей была отмечена более частая встречаемость очень высоких уровней витамина B₁₂ (>1000 пмоль/л), что указывало на активацию цитолиза опухолевых клеток, приводящего к высвобождению витамина B₁₂ в кровь [69].

Потребление красного мяса (особенно жареного) является фактором, обеспечивающим взаимосвязь риска опухолевых заболеваний и обеспеченности организма витамином B₁₂ [70], а здоровыми альтернативами белку мяса являются рыба, орехи, овощи, бобовые. Учет потребления мяса может привести к «исчезновению» ассоциации между повышенными уровнями витамина B₁₂ и раковыми заболеваниями [71].

Не менее важным фактором онкориска, который может «вмешиваться» в ассоциацию между витамином B₁₂ и риском опухолевых заболеваний, является *потребление алкоголя*. Сравнение группы пациенток с подтвержденным раком молочной железы (n=2491) с контрольной группой (n=2521) показало, что у женщин, потребляющих алкоголь выше среднего уровня, наблюдаются более высокие уровни витамина B₁₂ и больший риск заболевания (ОР 1,26; 95% ДИ 1,00–1,58; p=0,05). Данная ассоциация вполне очевидна: под воздействием алкоголя происходит частичная гибель гепатоцитов (что приводит к повышению уровней витамина B₁₂ в сыворотке) и одновременно повышается риск рака молочной железы (вследствие токсичных примесей в составе алкогольных продуктов и канцерогенного действия метаболитов этанола). Ассоциация между уровнями витамина B₁₂ и повышением риска заболевания также отмечена у участниц с пониженными уровнями фолатов в плазме крови (ОР 1,29; 95% ДИ 1,02–1,62; p=0,03) [72].

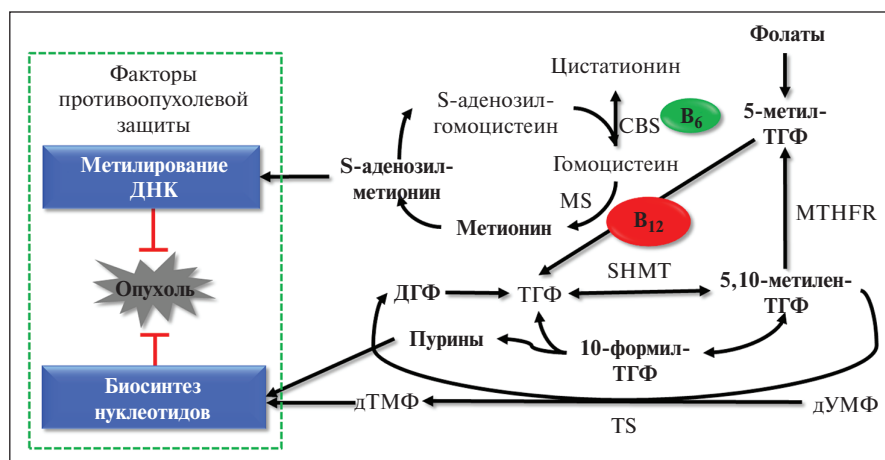


Рис. 3. Витамин B₁₂ в фолатном обмене веществ. Дефицит витамина B₁₂, кофактора метионин-синтазы, стимулирует дисбаланс метилфолатов и последующие изменения в метилировании ДНК и в биосинтезе нуклеотидов. CBS – цистатион-бета-синтетаза; MS – метионин-синтетаза; SHMT – серин-гидроксиметил трансфераза; TS – тимидилат-синтетаза; MTHFR – метилентетрагидрофолат редуктаза; ДГФ – дигидрофолат; ТГФ – тригидрофолат; дУМФ – дезоксиуридинмонофосфат; дТМФ – дезокситимидинмонофосфат

Fig. 3. Vitamin B₁₂ in folate metabolism. A deficiency of vitamin B₁₂, a cofactor for methionine synthase, leads to an imbalance of methylfolate and consequently to changes in DNA methylation and nucleotide biosynthesis

Прием мегадоз витамина B_{12} (доз, превышающих суточную потребность в 100 раз и более) также является фактором онкориска. В крупномасштабном исследовании ($n=2524$) мегадоза витамина B_{12} (500 мкг/сут при суточной потребности 2–3 мкг/сут) в сочетании с фолиевой кислотой (400 мкг/сут) была ассоциирована с более высоким риском всех видов рака (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,00–1,53; $p=0,05$), особенно колоректального рака (ОШ 1,77; 95% ДИ 1,08–2,90; $p=0,02$) [73].

В то же время недостаточность витамина B_{12} значимо ассоциирована с повышением риска опухолевых заболеваний. Анализ связи уровня фолиевой кислоты и витамина B_{12} в сыворотке с лейкоплакией шейки матки ($n=177$) показал, что низкая концентрация витамина B_{12} ассоциирована с повышенным риском поражения шейки матки [74]. Метаанализ эпидемиологических исследований показал, что более высокие уровни витамина B_{12} в сыворотке не были ассоциированы с риском рака молочной железы (ОР 0,73; 95% ДИ 0,44–1,22; $p=0,23$). В то же время отмечается значимое снижение риска при более высоком потреблении витамина B_{12} с диетой (рис. 4) [75].

Метаанализ 17 исследований ($n=10\ 601$) указал на дозозависимую ассоциацию между потреблением витамина B_{12} с пищей и риском развития колоректального рака: прирост ежесуточного потребления витамина B_{12} на каждые 4,5 мкг/сут соответствовал снижению риска заболевания на 4% (ОР 0,96; 95% ДИ 0,93–1,00; $p<0,001$) [76] (рис. 5).

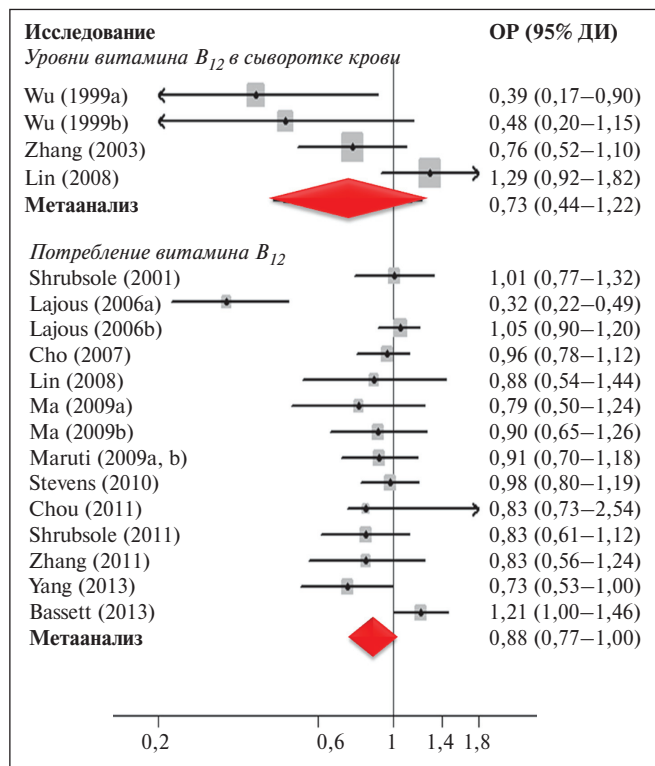


Рис. 4. Снижение риска рака молочной железы при более высоких уровнях витамина B_{12} в сыворотке крови и при более высоком потреблении витамина B_{12}

Fig. 4. Reduction in breast cancer risk with higher serum levels of vitamin B_{12} and with a higher intake of vitamin B_{12}

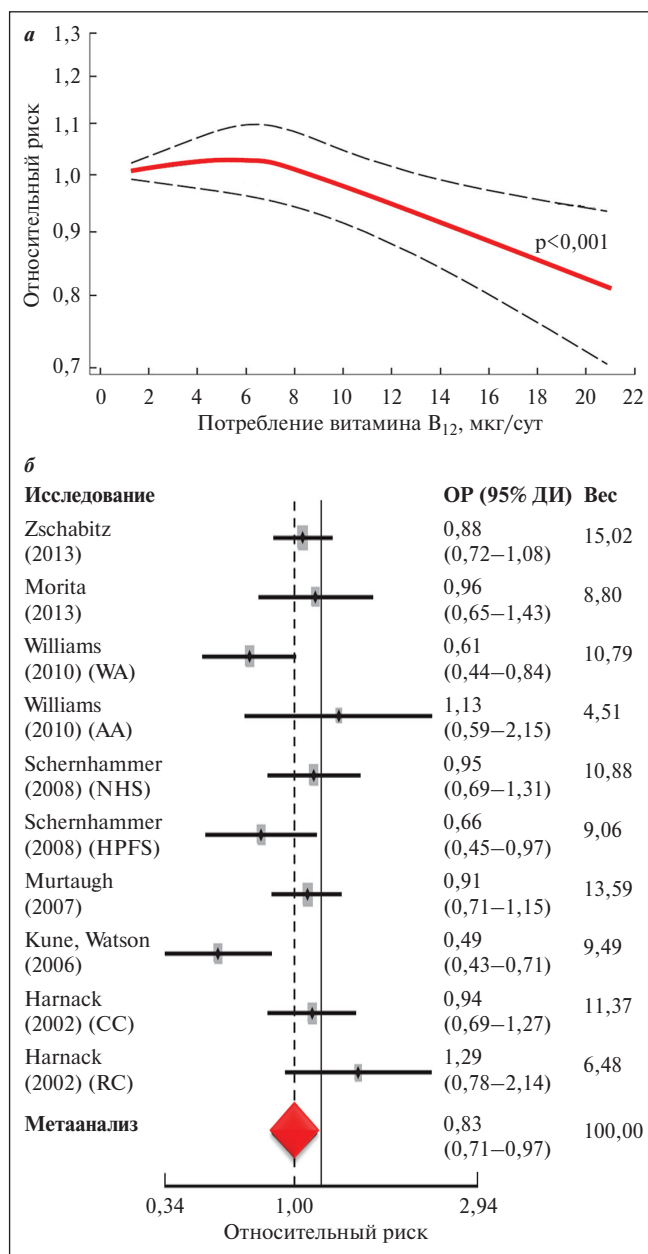


Рис. 5. Относительный риск колоректального рака – результаты метаанализа (17 исследований; $n=10\ 601$). а – дозозависимая ассоциация между суточным потреблением витамина B_{12} и риском развития колоректального рака. Сплошная линия – ОР, пунктирные линии – границы 95% ДИ; б – снижение риска заболевания при более высоком потреблении витамина B_{12} (>8 мкг/сут). ОР и 95% ДИ представлены черной точкой и горизонтальной линией соответственно; площадь серого квадрата пропорциональна весу исследования в метаанализе

Fig. 5. Meta-analysis of the relative risk (RR) for colorectal cancer (17 studies, $n=10\ 601$).

а – dose-dependent relationship between daily intake of vitamin B_{12} and the risk of colorectal cancer. Solid line – RR, dotted line – 95% CI limits; б – lower risk of disease with higher vitamin B_{12} intake (>8 $\mu\text{g/day}$). RR and 95% CI are represented by a black dot and a horizontal line respectively; the area of the grey square is proportional to the weight of the study in the meta-analysis

Показана перспективность использования препаратов витамина В₁₂ в качестве адъювантной терапии у пациентов с опухолевыми заболеваниями, проходящих химиотерапию. Например, у пациентов, страдающих раком прямой кишки (n=37), проводилось лечение пеметрекседом (500 мг/сут) за 3 нед до операции, что существенно снижало уровни фолатов и витамина В₁₂ в биоптатах опухолевой ткани. Адъювантная терапия фолиевой кислотой и витамином В₁₂ *per os* позволяла компенсировать развивающиеся у пациентов глубокие дефициты витамина В₁₂ и фолатов [77].

Заключение

Систематический анализ литературы по противоопухолевым эффектам витаминов группы В, в том числе холина, инозитола, биотина, парааминобензойной кислоты, указывает на большой массив данных фундаментальных, клинических и эпидемиологических исследований. Для поддержания здоровья человека жизненно необходимы все витамины группы В. Для поддержания витаминного статуса пациентов нужны физиологические дозы витаминов группы В. Например, дозовый дизайн «Комплигам В комплекс» включает витамин В₁ (тиамин) в дозе 5,0 мг, витамин В₂ (рибофлавин) 6 мг, витамин В₃ (РР, никотинамид) 60 мг, витамин В₄ (холин) 100 мг, витамин В₅ (пантотеновая кис-

лота) 15 мг, витамин В₆ (пиридоксин) 6,0 мг, витамин В₇ (биотин) 150 мкг, витамин В₈ (инозитол) 250 мг, витамин В₉ (фолиевая кислота) 600 мкг, витамин В₁₀ (парааминобензойная кислота) 100 мг, витамин В₁₂ (кобаламин) 9 мкг. Используемые в физиологических дозах витамины группы В настраивают активацию ферментов протеома и таким образом снижают риски развития ряда опухолевых заболеваний (рак толстого кишечника, рак молочной железы, простаты, легкого и т. д.). Витамины группы В принципиально необходимы для поддержки белковых каскадов, регулирующих цикл деления клетки и баланс процессов пролиферации/апоптоза. Однако при гипо- и авитаминозе, и наоборот, при перегрузке организма мегадозами экзогенных витаминов (превышение суточной потребности в 100–1000 раз и более) интенсифицируются патогенетические процессы, приводящие к канцерогенезу. Представленные в настоящей работе результаты клинко-эпидемиологических исследований и метаанализов не позволяют сделать вывод об «онкогенности» витамина В₁₂ или других витаминов группы В даже при длительном их использовании в физиологических дозах. Более того, прием витаминов группы В в физиологических дозах, компенсируя повсеместно распространенные дефициты этих витаминов, способствует торможению канцерогенеза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Torshin IYu (Ed.Gromova OA). Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. NY, USA: Nova Biomedical Books; 2009. In "Bioinformatics in the Post-Genomic Era" series. ISBN 1-60692-217-0
2. Громова ОА, Торшин ИЮ. Молекулярные механизмы синергического противоболевого и нейропротективного действия витаминов группы В по результатам протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):128–38. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-128-138 [Gromova OA, Torshin IYu. Molecular mechanisms of synergistic analgesic and neuroprotective action of B group vitamins according to the results of proteomic analysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):128–38. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-128-138 (In Russ.)].
3. Громова ОА, Лиманова ОА, Торшин ИЮ и др. Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации. *Русский медицинский журнал*. 2014;22(1):27–34. [Gromova OA, Limanova OA, Torshin IYu, et al. The dose-dependence of the protective effects of folic acid in pre-conception care and during pregnancy and lactation. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2014;22(1):27–34 (In Russ.)].
4. Hernandez BY, McDuffie K, Wilkens LR, et al. Diet and premalignant lesions of the cervix: evidence of a protective role for folate, riboflavin, thiamin, and vitamin B₁₂. *Cancer Causes Control*. 2003 Nov;14(9):859–70. doi: 10.1023/b:caco.0000003841.54413.98
5. Wu K, Helzlsouer KJ, Comstock GW, et al. A prospective study on folate, B₁₂, and pyridoxal 5'-phosphate (B₆) and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999 Mar;8(3):209–17.
6. Nakagawa K, Kudoh S, Matsui K, et al. A phase I study of pemetrexed (LY231514) supplemented with folate and vitamin B₁₂ in Japanese patients with solid tumours. *Br J Cancer*. 2006 Sep 18;95(6):677–82. doi: 10.1038/sj.bjc.6603321. Epub 2006 Aug 29.
7. Lajous M, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, et al. Folate, vitamin B(6), and vitamin B(12) intake and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Mar;15(3):443–8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0532
8. Greenop KR, Miller M, Bailey HD, et al. Childhood folate, B₆, B₁₂, and food group intake and the risk of childhood brain tumors: results from an Australian case-control study. *Cancer Causes Control*. 2015 Jun;26(6):871–9. doi: 10.1007/s10552-015-0562-z. Epub 2015 Mar 20.
9. Liu Y, Yu Q, Zhu Z, et al. Vitamin and multiple-vitamin supplement intake and incidence of colorectal cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Med Oncol*. 2015 Jan;32(1):434. doi: 10.1007/s12032-014-0434-5. Epub 2014 Dec 10.
10. Arendt JF, Pedersen L, Nexø E, Sorensen HT. Elevated plasma vitamin B₁₂ levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Dec 4;105(23):1799–805. doi: 10.1093/jnci/djt315. Epub 2013 Nov 18.
11. Arendt JF, Farkas DK, Pedersen L, et al. Elevated plasma vitamin B₁₂ levels and cancer prognosis: A population-based cohort study. *Cancer Epidemiol*. 2016 Feb;40:158–65. doi: 10.1016/j.canep.2015.12.007. Epub 2015 Dec 24.
12. Obeid R. High Plasma Vitamin B₁₂ and Cancer in Human Studies: A Scoping Review to Judge Causality and Alternative Explanations. *Nutrients*. 2022 Oct 25;14(21):4476. doi: 10.3390/nu14214476
13. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(2):274–84. doi: 10.1134/S1054661816020255
14. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(3):483–96. doi: 10.1134/S1054661816030202
15. Торшин ИЮ, Громова ОА, Майорова ЛА. О перспективах применения производных витамина В₁₂ в фармакологии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(3):434–44. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.198.434.444

- [Torshin IYu, Gromova OA, Maiorova LA. The Prospects for the use of vitamin B₁₂ derivatives in pharmacology. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* = *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(3):434-44. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.198.434.444 (In Russ.)].
16. Торшин ИЮ, Филимонова МВ, Громова ОА. Хемореактомный скрининг цитотоксических эффектов аквакабалмина и гептаметилового эфира цианоаквакобириновой кислоты на опухолевые клетки с экспериментальными подтверждениями на линиях клеток BT-474 и A549. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.209. Доступно по ссылке: <https://www.pharmacoeconomics.ru/jour/article/view/921/503>
- [Torshin IYu, Filimonova MV, Gromova OA, et al. Chemoreactome screening of aquacobalamin and heptamethyl ester of cyanoaquacobyrinic acid cytotoxic effects on tumor cells with experimental confirmation on BT-474 and A549 cell lines. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* = *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.209. Available at: <https://www.pharmacoeconomics.ru/jour/article/view/921/503> (In Russ.)].
17. Byerly S, Parreco JP, Soe-Lin H, et al. Vitamin C and thiamine are associated with lower mortality in sepsis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020 Jul;89(1):111-7. doi: 10.1097/TA.0000000000002613
18. Assouline B, Faivre A, Verissimo T, et al. Thiamine, Ascorbic Acid, and Hydrocortisone As a Metabolic Resuscitation Cocktail in Sepsis: A Meta-Analysis of 19 Randomized Controlled Trials With Trial Sequential Analysis. *Crit Care Med*. 2021 Dec 1;49(12):2112-20. doi: 10.1097/CCM.0000000000005262
19. Imura Y, Kurokawa T, Andoh S, et al. Association between thiamine decrease and neuropsychiatric symptoms in gastrointestinal and hematological cancer patients receiving chemotherapy. *Biomed Pharmacother*. 2021 Sep;141:111929. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111929.
20. Egnell M, Fassier P, Lecuyer L, et al. B-Vitamin Intake from Diet and Supplements and Breast Cancer Risk in Middle-Aged Women: Results from the Prospective NutriNet-Sante Cohort. *Nutrients*. 2017 May 13;9(5):488. doi: 10.3390/nu9050488
21. Громова ОА, Торшин ИЮ, Кобалава ЖД, Сорокина МА. О фундаментальных и клинических аспектах синергидного действия магния и рибофлавина в терапевтической практике. *Терапия*. 2018;19(1):119-31. [Gromova OA, Torshin IYu, Kobalava ZhD, Sorokina MA. About fundamental and clinical aspects of magnesium and riboflavine synergic action in therapeutic practice. *Terapiya* = *Therapy*. 2018;19(1):119-31 (In Russ.)].
22. Pan F, Chen Y, He JZ, et al. Dietary riboflavin deficiency promotes N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal tumorigenesis in rats by inducing chronic inflammation. *Am J Cancer Res*. 2019 Nov 1;9(11):2469-81. eCollection 2019.
23. Liu Y, Yu QY, Zhu ZL, et al. Vitamin B₂ intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(3):909-13. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.3.909
24. Громова ОА, Торшин ИЮ. Систематический анализ экспериментальной и клинической фармакологии никотинамида и перспективы лечения атеросклероза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(10):111-25. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-111-125 [Gromova OA, Torshin IYu. Systematic analysis of the experimental and clinical pharmacology of nicotinamide and prospects for the treatment of atherosclerosis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* = *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(10):111-25. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-111-125 (In Russ.)].
25. Lohani M, Dhasmana A, Haque S, et al. Niacin deficiency modulates genes involved in cancer: Are smokers at higher risk? *J Cell Biochem*. 2019 Jan;120(1):232-42. doi: 10.1002/jcb.27324. Epub 2018 Sep 1.
26. Ma JL, Zhao Y, Guo CY, et al. Dietary vitamin B intake and the risk of esophageal cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2018 Nov 5;10:5395-410. doi: 10.2147/CMAR.S168413
27. Громова ОА, Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Систематический анализ эффектов холина на нервную систему на основе биохимических маршрутов. Анализ независимой литературы по молекулярной фармакологии и клиническим исследованиям. *Трудный пациент*. 2009;7(4-5):13-8. [Gromova OA, Rudakov KV, Torshin IYu. Systematic analysis of the effects of choline on the nervous system based on biochemical pathways. Analysis of independent literature on molecular pharmacology and clinical studies. *Trudnyy patsiyent* = *Difficult Patient*. 2009;7(4-5):13-8 (In Russ.)].
28. Abratte CM, Wang W, Li R, et al. Folate intake and the MTHFR C677T genotype influence choline status in young Mexican American women. *J Nutr Biochem*. 2008 Mar;19(3):158-65. doi: 10.1016/j.jnutbio.2007.02.004
29. Melse-Boonstra A, Holm PI, Ueland PM, et al. Betaine concentration as a determinant of fasting total homocysteine concentrations and the effect of folic acid supplementation on betaine concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jun;81(6):1378-82. doi: 10.1093/ajcn/81.6.1378
30. Chiuve SE, Giovannucci EL, Hankinson SE, et al. The association between betaine and choline intakes and the plasma concentrations of homocysteine in women. *Am J Clin Nutr*. 2007 Oct;86(4):1073-81. doi: 10.1093/ajcn/86.4.1073
31. Han P, Bidulescu A, Barber JR, et al. Dietary choline and betaine intakes and risk of total and lethal prostate cancer in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Cancer Causes Control*. 2019 Apr;30(4):343-54. doi: 10.1007/s10552-019-01148-4. Epub 2019 Mar 1.
32. Van Puyvelde H, Dimou N, Katsikari A, et al. The association between dietary intakes of methionine, choline and betaine and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2023 Apr;83:102322. doi: 10.1016/j.canep.2023.102322. Epub 2023 Jan 24.
33. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА, Никонов АА. Патологическая вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия бета-аланина. Новая клинико-фармакологическая концепция. *Гинекология*. 2010;12(2):29-36. [Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA, Nikonov AA. Pathophysiology of vegetative-vascular paroxysms (hot flashes) in women during menopause and the mechanism of action of beta-alanine. New clinical and pharmacological concept. *Ginekologiya* = *Gynecology*. 2010;12(2):29-36 (In Russ.)].
34. Hajizadeh B, Jessri M, Akhoondan M, et al. Nutrient patterns and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study. *Dis Esophagus*. 2012 Jul;25(5):442-8. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01272.x
35. Shi J, Wang L, Zhang Y, Zhi D. Clinical efficacy of vitamin B in the treatment of mouth ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021 Jun;10(6):6588-96. doi: 10.21037/apm-21-1064
36. Zhang SM, Cook NR, Albert CM, et al. Effect of combined folic acid, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ on cancer risk in women: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Nov 5;300(17):2012-21. doi: 10.1001/jama.2008.555
37. Громова ОА, Торшин ИЮ. Магний и «болезни цивилизации». Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 800 с. ISBN 978-5-9704-4527-3 [Gromova OA, Torshin IYu. *Magniyi "bolezni sivilizatsii"* [Magnesium and "diseases of civilization"]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 800 p. ISBN 978-5-9704-4527-3 (In Russ.)].
38. Figueiredo JC, Levine AJ, Grau MV, et al. Vitamins B₂, B₆, and B₁₂ and risk of new colorectal adenomas in a randomized trial of aspirin use and folic acid supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Aug;17(8):2136-45. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2895
39. Gylling B, Myte R, Schneede J, et al. Vitamin B-6 and colorectal cancer risk: a prospective population-based study using 3 distinct plasma markers of vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(4):897-904. doi:10.3945/ajcn.116.139337. Epub 2017 Mar 8.

40. Zuo H, Ueland PM, Midttun O, et al. Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Link Vitamin B₆ Catabolism and Lung Cancer Risk. *Cancer Res.* 2018 Jan 1;78(1):302-8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1923
41. Mocellin S, Briarava M, Pilati P. Vitamin B₆ and Cancer Risk: A Field Synopsis and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2017 Mar 1;109(3):1-9. doi: 10.1093/jnci/djw230
42. Waldrop GL, Holden HM, St Maurice M. The enzymes of biotin dependent COB metabolism: what structures reveal about their reaction mechanisms. *Protein Sci.* 2012 Nov;21(11):1597-619. doi: 10.1002/pro.2156
43. Gholamalizadeh M, Behrad Nasab M, Ahmadzadeh M, et al. The association among calorie, macronutrient, and micronutrient intake with colorectal cancer: A case-control study. *Food Sci Nutr.* 2022 Apr 20;10(5):1527-36. doi: 10.1002/fsn3.2775
44. Лиманова ОА, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.* 2013;28(3):32-41. [Limanova OA, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Systematic analysis of the molecular physiological effects of myo-inositol: data from molecular biology, experimental and clinical medicine. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya = Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology.* 2013;28(3):32-41 (In Russ.)].
45. Larner J. D-chiro-inositol — its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res.* 2002;3(1):47-60. doi: 10.1080/15604280212528
46. Rapiejko PJ, Northup JK, Evans T, et al. G-proteins of fat-cells. Role in hormonal regulation of intracellular inositol 1,4,5-trisphosphate. *Biochem J.* 1986 Nov 15;240(1):35-40. doi: 10.1042/bj2400035
47. Carlomagno G, Unfer V. Inositol safety: clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(8):931-6.
48. Greff D, Juhasz AE, Vancsa S, et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023 Jan 26;21(1):10. doi: 10.1186/s12958-023-01055-z
49. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu YH. Folic Acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol.* 2011 Summer;4(2):52-9.
50. Ward M. Homocysteine, folate, and cardiovascular disease. *Int J Vitam Nutr Res.* 2001 May;71(3):173-8. doi: 10.1024/0300-9831.71.3.173
51. Громова ОА, Торшин ИЮ. Роль фолиевой кислоты и цианкобаламина в профилактике патологии беременности и пороков развития плода. Методическое пособие для врачей. Ред. ВБ Спиричев. Москва: РСЦ Ин-та микроэлементов ЮНЕСКО; 2012. 38 с. [Gromova OA, Torshin IYu. *Rol' foliyevoy kisloty i tsiankobalamina v profilaktike patologii beremennosti i porokov razvitiya ploda. Metodicheskoye posobiye dlya vrachey* [The role of folic acid and cyanocobalamin in the prevention of pregnancy pathologies and fetal malformations. Methodological manual for doctors]. Ed. VB Spirichev. Moscow: RSC Institute of Microelements UNESCO; 2012. 38 p. (In Russ.)].
52. Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SC, Leitzmann MF, et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(4):895-904.
53. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2007;297(21):2351-9.
54. Passarelli MN, Barry EL, Rees JR, et al. Folic acid supplementation and risk of colorectal neoplasia during long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2019 Oct 1;110(4):903-11. doi: 10.1093/ajcn/nqz160
55. Sabihi S, Vahedpoor Z, Saraf-Bank S, Nourian M. Effects of folate supplementation on recurrence and metabolic status of cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 in overweight and obese women: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2022 May;76(5):666-70. doi: 10.1038/s41430-021-01022-0
56. Zargarzadeh N, Severo JS, Pizarro AB, et al. The Effects of Folic Acid Supplementation on Pro-inflammatory Mediators: a Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther.* 2021 Dec;43(12):e346-e363. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.10.002
57. Vollset SE, Clarke R, Lewington S, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised 22 trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet.* 2013 Mar 23;381(9871):1029-36. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62001-7
58. Geijsen AJMR, Ulvik A, Gigic B, et al. Circulating Folate and Folic Acid Concentrations: Associations With Colorectal Cancer Recurrence and Survival. *JNCI Cancer Spectr.* 2020 Jul 7;4(5):pkaa051. doi:10.1093/jncics/pkaa051
59. Mortensen JH, Oyen N, Fomina T, et al. Supplemental folic acid in pregnancy and childhood cancer risk. *Br J Cancer.* 2016 Jan 12;114(1):71-5. doi: 10.1038/bjc.2015.446
60. Potter C, Moorman AV, Relton CL, et al. Maternal Red Blood Cell Folate and Infant Vitamin B(12) Status Influence Methylation of Genes Associated with Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mol Nutr Food Res.* 2018 Nov;62(22):e1800411. doi: 10.1002/mnfr.201800411
61. Xiao Q, Freedman ND, Ren J, et al. Intakes of folate, methionine, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ with risk of esophageal and gastric cancer in a large cohort study. *Br J Cancer.* 2014 Mar 4;110(5):1328-33. doi: 10.1038/bjc.2014.17
62. Mesolella M, Iengo M, Testa D, et al. Chemoprevention using folic acid for dysplastic lesions of the larynx. *Mol Clin Oncol.* 2017 Nov;7(5):843-6. doi: 10.3892/mco.2017.1424
63. Brown GM. The biosynthesis of folic acid. II. Inhibition by sulfonamides. *J Biol Chem.* 1962 Feb;237:536-40.
64. Maki T, Takeda K. Benzoic Acid and Derivatives. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH; 2000. doi: 10.1002/14356007.a03_555. ISBN 3527306730
65. Butcher NJ, Ilett KF, Minchin RF. Inactivation of human arylamine N-acetyltransferase 1 by the hydroxylamine of p-aminobenzoic acid. *Biochem Pharmacol.* 2000 Dec 15;60(12):1829-36. doi: 10.1016/s0006-2952(00)00501-3
66. Торшин ИЮ, Громова ОА. О неврологических функциях и синергизме витаминов В₁, В₆ и В₁₂. *Российский журнал боли.* 2022;20(1):56-64. doi: 10.17116/pain20222001156 [Torshin IYu, Gromova OA. Neurological functions and synergism of vitamins B₁, B₆ and B₁₂. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain.* 2022;20(1):56-64. doi: 10.17116/pain20222001156 (In Russ.)].
67. Громова ОА, Стаховская ЛВ, Торшин ИЮ. О потенциальном противоопухолевом эффекте витамина В₁₂. *Российский журнал боли.* 2017;(2):62-73. [Gromova OA, Stakhovskaya LV, Torshin IYu. On the potential antitumor effect of vitamin B₁₂. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain.* 2017;(2):62-73 (In Russ.)].
68. Volkov I. The master key effect of vitamin B₁₂ in treatment of malignancy — a potential therapy? *Med Hypotheses.* 2008;70(2):324-8. doi: 10.1016/j.mehy.2007.05.029. Epub 2007 Jul 20.
69. Arendt JF, Nexø E. Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with increased serum cobalamin levels. *PLoS One.* 2012;7(9):e45979. doi:10.1371/journal.pone.0045979. Epub 2012 Sep 21.
70. Ekmekcioglu C, Wallner P, Kundi M, et al. Red meat, diseases, and healthy alternatives: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018 Jan 22;58(2):247-61. doi: 10.1080/10408398.2016.1158148
71. Zeng FF, Liu YT, Lin XL, et al. Folate, vitamin B₆, vitamin B₁₂ and methionine intakes and risk for nasopharyngeal carcinoma in Chinese adults: a matched case-control study. *Br J Nutr.* 2016 Jan 14;115(1):121-8. doi: 10.1017/S0007114515004146.

72. Matejcic M, de Batlle J, Ricci C, et al. Folic Acid and Vitamin B₁₂ Supplementation and the Risk of Cancer: Long-term Follow-up of the B Vitamins for the Prevention of Osteoporotic Fractures (B-PROOF) Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019 Feb;28(2):275-82. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-1198
73. Oliai Araghi S, Kieft-de Jong JC, van Dijk SC, et al. Folic Acid and Vitamin B₁₂ Supplementation and the Risk of Cancer: Long-term Follow-up of the B Vitamins for the Prevention of Osteoporotic Fractures (B-PROOF) Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019 Feb;28(2):275-82. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-1198
74. Silva NNT, Silva Santos AC, Carneiro CM, Lima AA. Association of serum folate and vitamin B₁₂ with pre-neoplastic cervical lesions. *Clin Nutr ESPEN.* 2020 Aug;38:223-8. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.04.007
75. Wu W, Kang S, Zhang D. Association of vitamin B₆, vitamin B₁₂ and methionine with risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis. *Br J Cancer.* 2013;109(7):1926-44.
76. Sun NH, Huang XZ, Wang SB, et al. A dose-response meta-analysis reveals an association between vitamin B₁₂ and colorectal cancer risk. *Public Health Nutr.* 2016;19(8):1446-56.
77. Stoffregen CC, Odin EA, Carlsson GU, et al. Reduced folate and serum vitamin metabolites in patients with rectal carcinoma: an open-label feasibility study of pemetrexed with folic acid and vitamin B₁₂ supplementation. *Anticancer Drugs.* 2016;27(5):439-46. doi: 10.1097/CAD.0000000000000345

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
23.10.2023/29.01.2024/30.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 20-12-00175-п на базе ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This work was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 20-12-00175-p on the base of Ivanovo State University of Chemistry and Technology. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>
Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
Филимонова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-9690-4746>
Фролова Д.Е. <https://orcid.org/0000-0001-6207-5575>

Вестибулярная реабилитация в комплексной терапии вестибулярного головокружения (согласованное мнение экспертов)



Иванова Г.Е.¹, Кунельская Н.Л.², Парфенов В.А.³, Замерград М.В.^{4,5}, Мельников О.А.⁶,
Гусева А.Л.², Зайцева О.В.⁷, Шмонин А.А.⁸, Байбакова Е.В.⁹, Мальцева М.Н.¹⁰

¹Кафедра медицинской реабилитации факультета дополнительного профессионального образования и ²кафедра оториноларингологии им. акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ³кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁵Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁶Центр головокружения и расстройства равновесия ГУТА КЛИНИК, Москва; ⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», Москва; ⁸кафедра физических методов лечения и спортивной медицины и ⁹кафедра педагогики и психологии факультета послевузовского образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ¹⁰ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117152, Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 2;
³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ⁴Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;
⁵Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; ⁶Россия, 127006, Москва, ул. Фадеева, 4а, стр. 1; ⁷Россия, 123182, Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2; ⁸Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 10а, корп. 47;
⁹Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ¹⁰Россия, 117152, Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 2

Эксперты обсудили вопросы оказания комплексной медицинской помощи при головокружении с использованием вестибулярной реабилитации. Периферическое вестибулярное головокружение наиболее часто вызвано доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением, болезнью Меньера и вестибулярным нейронитом, центральное вестибулярное головокружение — вестибулярной мигренью и инсультом. Вестибулярная реабилитация — одно из наиболее эффективных направлений ведения пациентов с различными заболеваниями вестибулярной системы, проявляющихся хроническим головокружением. Вестибулярная реабилитация улучшает показатели ходьбы и устойчивости пациентов, она может привести к улучшению повседневной активности пациентов и повышению качества их жизни. В настоящее время в нашей стране формируются центры медицинской реабилитации, в которых пациенты с различными причинами вестибулярного головокружения смогут получать комплексную терапию, включающую вестибулярную реабилитацию. Совет экспертов рекомендует широкое персонализированное использование вестибулярной реабилитации в комплексной терапии различных заболеваний, проявляющихся головокружением. Необходима образовательная программа для неврологов, оториноларингологов и реабилитологов по ведению пациентов, страдающих различными видами вестибулярного головокружения.

Ключевые слова: вестибулярное головокружение; вестибулярная реабилитация; доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; болезнь Меньера; вестибулярный нейронит; вестибулярная мигрень; бетагистин.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Иванова ГЕ, Кунельская НЛ, Парфенов ВА, Замерград МВ, Мельников ОА, Гусева АЛ, Зайцева ОВ, Шмонин АА, Байбакова ЕВ, Мальцева МН. Вестибулярная реабилитация в комплексной терапии вестибулярного головокружения (согласованное мнение экспертов). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):114–121. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-114-121

Vestibular rehabilitation in complex therapy of vestibular vertigo (consensus of experts)

Ivanova G.E.¹, Kunelskaya N.L.², Parfenov V.A.³, Zamergrad M.V.^{4,5}, Melnikov O.A.⁶,
Guseva A.L.², Zaitseva O.V.⁷, Shmonin A.A.⁸, Baybakova E.V.⁹, Maltseva M.N.¹⁰

¹Department of Medical Rehabilitation, Faculty of Additional Professional Education, and ²Acad. B.S. Preobrazhensky Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Moscow; ³Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ⁴Department of Neurology with a course

of reflexology and manual therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁵Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁶Center for Dizziness and Balance Disorders GUTA Clinic, Moscow; ⁷National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow; ⁸Department of Physical Methods of Treatment and Sports Medicine and ¹⁰Department of Pedagogy and Psychology, Faculty of Postgraduate Education, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁹L.I. Sverzhetsky Research Clinical Institute

of Otorhinolaryngology, Moscow Healthcare Department, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²18A, Zagorodnoe Shosse, Build. 2, Moscow 117152, Russia; ³11, Rossolimo St., Build. 1,

Moscow 119021, Russia; ⁴2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁵16, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia;

⁶4a, Fadeeva St., Build. 1, Moscow 127006, Russia; ⁷30, Volokolamskoye Shosse, Build. 2, Moscow 123182, Russia;

⁸10a, Rentgena St., Build. 47, St. Petersburg 197022, Russia; ⁹6–8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia;

¹⁰18A, Zagorodnoe Shosse, Build. 2, Moscow 117152, Russia

Experts discussed the problem of comprehensive medical treatment of vertigo through vestibular rehabilitation. Peripheral vestibular vertigo is most commonly caused by benign paroxysmal positional vertigo, Meniere's disease and vestibular neuronitis, while central vestibular vertigo is caused by vestibular migraine and stroke. Vestibular rehabilitation is one of the most effective areas of treatment for patients with various disorders of the vestibular system characterized by chronic dizziness. Vestibular rehabilitation improves patients' walking and stability and can lead to an improvement in patients' daily activities and quality of life. Currently, in our country medical rehabilitation centres are being established where patients with various causes of vestibular vertigo can receive complex therapy, including vestibular rehabilitation. The Expert Council recommends the comprehensive personalised use of vestibular rehabilitation in the complex treatment of various diseases manifested by dizziness. An educational program is needed for neurologists, ENT specialists and rehabilitation specialists in treatment of patients with different types of vestibular dizziness.

Keywords: vestibular vertigo; vestibular rehabilitation; benign paroxysmal positional vertigo; Meniere's disease; vestibular neuronitis; vestibular migraine; betahistine.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Ivanova GE, Kunelskaya NL, Parfenov VA, Zamergrad MV, Melnikov OA, Guseva AL, Zaitseva OV, Shmonin AA, Baybakova EV, Maltseva MN. Vestibular rehabilitation in complex therapy of vestibular vertigo (consensus of experts). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):114–121. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-114-121

Для вестибулярного головокружения характерно ощущение мнимого вращения или движения (вращения, кружения, падения или раскачивания) окружающих предметов или самого пациента в пространстве. Оно может быть центральным (вестибулярные ядра ствола и вестибулярные пути головного мозга) или периферическим (вестибулярный нерв и лабиринт). Периферическое вестибулярное головокружение наиболее часто вызвано доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением (ДППГ), болезнью Меньера и вестибулярным нейронитом; центральное вестибулярное головокружение – вестибулярной мигренью и инсультом [1]. Многие заболевания, проявляющиеся вестибулярным головокружением, поддаются эффективному комплексному лечению, включающему вестибулярную реабилитацию. К сожалению, в настоящее время многим пациентам, страдающим периферическим вестибулярным головокружением, ошибочно ставится диагноз цереброваскулярного заболевания, вертебробазилярной недостаточности, шейного остеохондроза, пациенты не получают вестибулярной реабилитации и другого эффективного лечения, что приводит к инвалидности, снижению качества жизни [1]. Особенно часто существенное снижение двигательной активности и связанной с этим инвалидности наблюдается у людей пожилого возраста, которые могут получить существенный эффект от вестибулярной реабилитации [2].

Лечение вестибулярного головокружения

Лечение вестибулярного головокружения включает симптоматическую терапию, направленную на уменьшение

выраженности головокружения, и лечение основного заболевания.

При головокружении показано кратковременное применение вестибулярных супрессантов (антигистаминные средства и бензодиазепины), которые угнетают активность вестибулярных рецепторов и проводящих восходящих систем [3, 4]. В период приступа обычно применяют дименгидринат 50–100 мг 2–3 раза в сутки, прометазин 25 мг 2–3 раза в сутки внутрь или внутримышечно (в/м), дифенгидрамин 25–50 мг внутрь 3–4 раза в сутки или 10–50 мг в/м и диазепам 5 мг внутрь или в/м. Если головокружение сочетается с тошнотой и рвотой, используют противорвотные средства: антагонисты дофаминовых рецепторов (метоклопрамид 10 мг внутрь или в/м, тиетилперазин 6,5 мг в/м или ректально) или антагонисты 5НТ₃-рецепторов (например, ондансетрон 8 мг в/м или ректально). Поскольку вестибулярные супрессанты и противорвотные средства замедляют вестибулярную компенсацию, длительность их назначения при заболеваниях, вызывающих стойкое угнетение вестибулярной функции, должна ограничиваться 2–3 днями [3, 4]. На протяжении почти полувека для лечения вестибулярных расстройств, сопровождающихся головокружением, с успехом используется бетагистин дигидрохлорид (бетагистин), который впервые зарегистрирован в 1968 г. в Канаде. Основные эффекты бетагистина, такие как нормализация давления эндолимфы в лабиринте, улучшение микроциркуляции в структурах внутреннего уха, улучшение вестибулярной компенсации за счет влияния на центральные вестибулярные структуры, позволяют применять препарат для лечения заболеваний, сопровождающихся и центральным, и периферическим

ферическим вестибулярным головокружением [5, 6]. Следует отметить, что бетагистин предлагается в качестве лекарственного средства для профилактики приступов вестибулярного головокружения и обострений болезни Меньера как в европейских [7], так и в последних американских клинических рекомендациях [8].

Лечение ДППГ, наиболее частой причины периферического вестибулярного головокружения, включает лечебные репозиционные маневры, которые имеют высокую (90% и более) эффективность [9, 10]. При ДППГ, вызванном патологией заднего полукружного канала, применяют лечебный репозиционный маневр Эпли или Семонта, а в тех случаях, когда маневры по тем или иным причинам не проводятся, рекомендуются упражнения Брандта–Дароффа. При поражении горизонтального полукружного канала проводится маневр «барбекю». При поражении переднего полукружного канала можно использовать маневр Яковина. Большое значение имеет разъяснение пациенту доброкачественного характера ДППГ, его благоприятного прогноза, безопасности маневров.

В нескольких исследованиях отмечено, что добавление бетагистина к реабилитационным маневрам или гимнастике Брандта–Дароффа при ДППГ может принести дополнительный положительный результат [11–14].

В первом исследовании 103 пациента с ДППГ были разделены на четыре группы: маневр Семонта с приемом и без приема бетагистина, гимнастика Брандта–Дароффа с приемом и без приема бетагистина [11]. Присоединение бетагистина как к маневру Семонта, так и к гимнастике по Брандту–Дароффу повышало эффективность лечения. При этом положительный эффект от приема бетагистина был наиболее выражен в группе пожилых пациентов.

Во втором исследовании 73 пациента с ДППГ были включены в плацебоконтролируемое исследование, в котором сформированы три группы: только реабилитационный маневр Эпли; реабилитационный маневр Эпли в комбинации с приемом 48 мг бетагистина; реабилитационный маневр Эпли и прием плацебо [12]. Результаты исследования показали эффективность применения бетагистина в сравнении с плацебо.

В третьем исследовании 90 пациентов с ДППГ были разделены на три группы, в первой из которых использовался только реабилитационный маневр Эпли, во второй — прием бетагистина, в третьей — реабилитационный маневр Эпли и прием бетагистина [13]. Наиболее выраженный эффект, а также более низкая частота повторов ДППГ отмечены в группе комбинированного лечения, что указывает на эффективность бетагистина в качестве дополнительной терапии.

В четвертом рандомизированном клиническом исследовании отмечена эффективность применения бетагистина в комбинации с реабилитационным маневром Эпли у пациентов с ДППГ, вызванным поражением заднего полукружного канала [14]. Сто пациентов с ДППГ были рандомизированы на две группы, в одной из которых использовался только реабилитационный маневр Эпли, во второй — комбинация маневра Эпли и приема бетагистина по 48 мг/сут. Маневр Эпли был высоко эффективен в обеих группах, однако через неделю после его проведения в группе комбинированной терапии отмечены значимо лучшие показатели по визуальной шкале тяжести головокружения и Шкале инвалидности, связанной с головокружением (Dizziness

Handicap Inventory), что, возможно, объясняется положительным влиянием бетагистина на резидуальное головокружение после репозиционного маневра.

Лечение болезни Меньера включает применение вестибулярных супрессантов и противорвотных средств в период приступа головокружения, а также профилактику приступов [3, 6]. Для профилактики приступов головокружения рекомендуются бессолевая диета (ограничение соли до 1–1,5 г в сутки), ограничение употребления кофе, прием бетагистина по 48 мг/сут, а также диуретиков (ацетазоламид 250 мг/сут или гидрохлортиазид в сочетании с триамтереном). При неэффективности консервативного лечения, высокой частоте приступов головокружения могут быть использованы химическая лабиринтэктомия (транстимпанальное введение гентамицина) или хирургическое лечение (селективная лазеродеструкция лабиринта, операции на эндолимфатическом мешке или его протоке, нейрэктомия вестибулярного нерва).

Лечение вестибулярного нейронита в остром периоде включает применение вестибулярных супрессантов и противорвотных средств [3, 6]. При ранней диагностике (в первые сутки заболевания) обычно используют введение глюкокортикоидов (например, преднизолон в дозе 1 мг/кг, но не более 60 мг/сут, в течение 5 дней с последующим постепенным снижением дозы в течение следующих 5 дней или дексаметазон, начиная с 20–24 мг/мл и постепенно снижая дозу до 4 мг/мл). Сразу по прекращении рвоты начинают вестибулярную реабилитацию, эффективность которой можно повысить добавлением бетагистина в дозе 48 мг/сут на весь период реабилитационного процесса.

При приступе вестибулярной мигрени применяют вестибулярные супрессанты, анальгетики или триптаны [15]. Профилактическая лекарственная терапия показана при частых (два и более в месяц) и тяжелых приступах вестибулярной мигрени. В качестве лекарственных средств главным образом назначают бета-адреноблокаторы, антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или препараты, влияющие на систему кальцитонин-ген-родственного пептида. Большое значение имеют отказ от пищевых продуктов, вызывающих приступы (сыр, орехи, шоколад и др.), избегание недосыпания и «пересыпания», эффективный контроль стресса.

Лечение двусторонней периферической вестибулопатии заключается в исключении токсических факторов, повреждающих внутреннее ухо (среди них — различные лекарственные средства, например аминогликозиды, петлевые диуретики и пр.), и коррекции основного заболевания (например, инфекционного или аутоиммунного). Обязательным компонентом лечения двусторонней вестибулопатии является присоединение вестибулярной реабилитации [1].

При ведении пациентов с головокружением большое значение имеет своевременное выявление сопутствующих заболеваний, например полиневропатии, тревожных и депрессивных нарушений, расстройств сна, и их эффективное лечение [16].

Вестибулярная реабилитация

В комплексной терапии вестибулярных нарушений важная роль принадлежит вестибулярной реабилитации, которая ускоряет вестибулярную компенсацию и заключа-

ется в выполнении специальных упражнений, направленных на стимуляцию процессов центральной вестибулярной компенсации или развитие механизмов, замещающих поврежденный вестибулоокулярный рефлекс [1]. Вестибулярная реабилитация — одно из наиболее эффективных направлений ведения пациентов с различными заболеваниями вестибулярной системы, проявляющихся хроническим головокружением. В рандомизированных контролируемых исследованиях показана ее эффективность при различных вестибулярных нарушениях [17].

Вестибулярная реабилитация направлена на ускорение восстановления пациентов, уменьшение проявлений головокружения, восстановление активности повседневной жизни и повышение качества жизни больных [18]. Для реализации данных задач используется классический реабилитационный подход, основанный на диагностике синдромов, таких как периферическая вестибулярная гиподисфункция, синдром центрального головокружения, кинезиофобия, синдром неиспользования, синдром выученной беспомощности, нарушение схемы тела, снижение толерантности к нагрузке, депрессия, тревога, потеря социальных навыков, самообслуживания и коммуникации и многое другое. Часть этих нарушений имеют непосредственное отношение к заболеванию, которое вызвало головокружение, часть — связаны с реакцией человека на головокружение, а часть — являются следствием длительного ограничения активности из-за болезни. Учитывая, что часть нарушений и синдромов носят психологический и поведенческий характер, в состав реабилитационной команды включают следующих специалистов: врач физической и реабилитационной медицины, специалист по физической реабилитации, специалист по эргореабилитации, клинический психолог, нейропсихолог [19, 20]. Для координации работы команды формулируется реабилитационный диагноз с использованием Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья [21] и ставится цель реабилитации по правилам SMART [22, 23]. По результатам диагностики составляется индивидуальная программа реабилитации, включающая физические упражнения (вестибулярная гимнастика), занятия с клиническим психологом и нейропсихологом и эрготерапию. Показано, что постановка цели реабилитации повышает ее эффективность [24].

Реабилитация пациента должна проходить под периодическим контролем специалиста (оториноларинголога и невролога) с целью коррективки комплекса упражнений. Комплекс упражнений должен включать повороты головы при фиксированном зрении, а также тренировку равновесия и ходьбы. Вестибулярная реабилитация проводится на первом, втором или третьем этапе реабилитации. Основным этапом реабилитации является третий, поэтому большое значение имеет выполнение программы домашних упражнений и заданий. При этом выданная на руки инструкция с необходимыми упражнениями не очень эффективна. Необходимо каждое упражнение разобрать с пациентом.

Значимой составляющей вестибулярной реабилитации является физическая терапия — комплекс упражнений, или вестибулярная гимнастика. Имеется большое количество данных об эффективности двигательной реабилитации у пациентов как с центральным, так и с периферическим головокружением [25, 26]. Раннее начало физической терапии приводит к сокращению сроков оказания помощи, улучше-

нию равновесия, уменьшению жалоб, улучшению функционального восстановления, включая повседневную деятельность, снижению риска падений и улучшению качества жизни [27]. Эффективность вестибулярной гимнастики существенно повышается при раннем (в течение 3–5 дней от момента возникновения головокружения) ее начале. Как правило, упражнения начинают сразу после прекращения рвоты. Программа физической терапии в основном включает комбинацию четырех различных компонентов упражнений для устранения нарушений, ограничений активности и ограничений участия, выявленных в ходе оценки:

- 1) упражнения на стабилизацию зрения (включая упражнения на адаптацию и замещение);
- 2) упражнения для улучшения равновесия и походки (тренировка равновесия и походки);
- 3) упражнения, приводящие к развитию резистентности к симптомам головокружения (упражнения на привыкание);
- 4) упражнения для повышения выносливости и силы мышц.

При нарушении динамической остроты зрения рекомендуется выполнять упражнения для стабилизации зрения 5 раз в день, по 1–2 мин за сеанс.

При составлении программы физической терапии следует уделять внимание дозированию нагрузки. Пациента легко перегрузить, что усилит головокружение и может вызвать ухудшение [18].

Для помощи пациентам с психологическими и поведенческими нарушениями при головокружении проводится работа с клиническим психологом и эрготерапевтом [28–30]. Для эффективного и стойкого выздоровления необходимо восстановление не только двигательных навыков, но и самообслуживания (например, мытье головы, принятие душа и ванны), бытовых навыков (уборка квартиры, покупки, приготовление пищи), коммуникации и социально активной жизни. Для пациентов с головокружением и когнитивными нарушениями можно использовать поведенческий подход в реабилитации, так как упражнения и физическая терапия требуют осознанности и когнитивных функций. Включение специальных упражнений в понятную и целенаправленную бытовую деятельность пациента повышает его мотивацию к восстановлению и позволяет ему связать процесс обучения с реальным жизненным опытом [31–34].

Эффективность вестибулярной гимнастики можно повысить с помощью применения различных тренажеров, работающих по принципу биологической обратной связи, например постурографической платформы, виртуальной реальности, программ электронного обучения [35–38].

Головокружение и неустойчивость в пожилом возрасте часто имеют многофакторное происхождение (множественная сенсорная недостаточность) — не только вследствие изменений в вестибулярном аппарате, но и из-за ухудшения зрения и периферических чувствительных нарушений [39–41]. Неустойчивость провоцирует падения, которые в свою очередь вызывают страх новых падений и травм (астазобазофобию), следствием чего становится существенное снижение повседневной активности пожилых пациентов [42]. Вестибулярная реабилитация представляет собой одно из наиболее эффективных направлений лечения пожилых пациентов, испытывающих головокружение и неустойчивость вследствие множественной сенсорной

недостаточности, при этом большое значение имеет персонализированный подход к вестибулярной реабилитации с учетом имеющихся причин неустойчивости [41, 43]. В тех случаях, когда неустойчивость связана со страхом падений, что особенно часто отмечается в пожилом возрасте, вестибулярная реабилитация в комбинации с образовательной программой имеет важнейшее значение при ведении пациентов [40].

Мануальная терапия часто используется у пациентов с неустойчивостью и головокружением, но не имеет существенных обоснований для проведения и убедительных доказательств эффективности [40]. В настоящее время нет убедительных данных о возможности развития вестибулярного головокружения при заболеваниях шейного отдела позвоночника, так что оснований для сочетания вестибулярной реабилитации с мануальной терапией нет [1, 40].

При ДППГ проведение вестибулярной реабилитации после репозиционных маневров дает дополнительный положительный эффект, особенно у пожилых пациентов, имеющих многофакторные причины неустойчивости [44]. При ДППГ и других односторонних периферических вестибулопатиях включение вестибулярной реабилитации в комплексную терапию позволяет существенно ускорить восстановление и повысить функциональное состояние пациентов [25].

Вестибулярная реабилитация рассматривается как терапевтический метод для улучшения равновесия у пациентов с мигренью, страдающих периодическими приступами головокружения. Опубликованный недавно Кокрейновский анализ возможности нелекарственных методов профилактики приступов вестибулярной мигрени включил, из наиболее изученных методов, диетотерапию, когнитивно-поведенческую терапию и вестибулярную реабилитацию [45]. По мнению авторов анализа, эффективность ни одного из этих методов не доказана как достоверная в профилактике приступов вестибулярной мигрени, но все они имеют высокую степень безопасности, что обосновывает возможность их применения.

Лекарственная терапия в комбинации с вестибулярной реабилитацией

В одном из недавних метаанализов отмечено, что при вестибулярной реабилитации пациентов с вестибулярным нейронитом эффективно использование лекарственных препаратов: бетагистина, преднизолона и др. [46]. Метаанализ основан на результатах 21 исследования, включившего 1415 пациентов. Комбинация вестибулярной реабилитации и лекарственных препаратов была более эффективна, чем проведение только вестибулярной реабилитации или только прием лекарственных средств, по показателям шкал, оценивающих выраженность головокружения (Dizziness Handicap Inventory, Berg Balance Scale, Canal Paresis Scale) и ежедневную двигательную активность пациентов с головокружением (Vestibular Disorders Activities of Daily Living Scale). При этом установлено, что добавление лекарственных препаратов хорошо переносилось пациентами и не вызвало существенных нежелательных эффектов.

Бетагистин ускоряет процесс восстановления вестибулярных нарушений, облегчает процесс центральной вестибулярной компенсации за счет модуляции потенциалов действия в нейронах латеральных и медиальных вестибу-

лярных ядер, что позволяет рассматривать его в качестве лекарственного средства для ускорения вестибулярной компенсации [47, 48]. Этот эффект бетагистина был подтвержден в экспериментальных исследованиях на животных и в клинических плацебоконтролируемых исследованиях [49, 50].

М.В. Naguib и соавт. [51] оценивали эффективность терапии бетагистином отдельно и в сочетании с вестибулярной реабилитацией у пациентов с вестибулярными нарушениями после травмы головы и пришли к выводу, что одновременное применение протокола ранней вестибулярной реабилитации совместно с бетагистином более эффективно, чем использование любого из этих методов лечения в отдельности. Целью исследования Н. Karapolat и соавт. [52] было изучение влияния терапии бетагистином в сочетании с вестибулярной реабилитацией на головокружение, равновесие и устойчивость у пациентов с односторонней периферической вестибулярной дисфункцией. Сравнение группы, получавшей бетагистин и вестибулярную реабилитацию, с группой, получавшей только вестибулярную реабилитацию, показало более выраженное уменьшение вестибулярных симптомов в первой группе. С. Redon и соавт. [49] провели оценку влияния бетагистина на вестибулярную компенсацию у пациентов с болезнью Меньера, перенесших одностороннюю вестибулярную нейрэктомию, и выявили сокращение сроков восстановления на 2 мес при добавлении бетагистина к протоколу вестибулярной реабилитации. В.Т. Пальчун и соавт. [50] провели открытое многоцентровое сравнительное исследование, где изучили различные методы реабилитации больных с вестибулярными расстройствами и сравнили полученные результаты. Наиболее ранние и стойкие признаки вестибулярной компенсации наблюдались в группе пациентов, получавших бетагистин в сочетании с вестибулярной реабилитацией.

В настоящее время в нашей стране формируются центры медицинской реабилитации [53], в которых пациенты с различными причинами вестибулярного головокружения смогут получать комплексную терапию, включающую вестибулярную реабилитацию. Поэтому, с одной стороны, необходимо информирование неврологов и оториноларингологов о высокой эффективности вестибулярной реабилитации, а с другой — требуются образовательные программы для медицинских реабилитологов, посвященные эффективной терапии различных заболеваний, которые проявляются вестибулярным головокружением.

Рекомендации Совета экспертов:

1. Доказана эффективность вестибулярной реабилитации при различных вестибулярных заболеваниях, включая одностороннюю и двустороннюю периферическую вестибулопатию (вестибулярный нейронит, лабиринтит и др.).
2. Вестибулярная реабилитация — неотъемлемая часть комплексного подхода к ведению пациентов с вестибулярной дисфункцией. Вестибулярная реабилитация направлена на ускорение процессов адаптации, стимуляцию процессов сенсорного замещения, формирование адекватных стратегий поддержания равновесия и возвращение пациента к прежней активной жизни.

3. Программа вестибулярной реабилитации зависит от вида основного заболевания и должна учитывать имеющиеся сопутствующие заболевания (полиневропатия, тревожные расстройства и т. д.), когнитивные нарушения и сопутствующую терапию.
4. Продолжительность вестибулярной реабилитации зависит от особенностей вестибулярного повреждения. У пациентов с односторонней периферической вестибулярной гипорефлексией вестибулярная реабилитация проводится в течение 4–8 нед, у пациентов с двусторонней периферической вестибулопатией — в течение полугода и дольше.
5. Ряд лекарственных препаратов с угнетающим действием в отношении центральной нервной системы (например, вестибулярные супрессанты и транквилизаторы) могут замедлять вестибулярную компенсацию. Их прием должен быть ограничен купированием острого приступа головокружения, сопровождающегося вегетативными расстройствами (в среднем этот период составляет 2–3 дня).
6. Для ускорения реабилитационного процесса целесообразно сочетать выполнение упражнений с при-

менением лекарственных средств. Дополнительная фармакотерапия бетагистином способна ускорить наступление вестибулярной компенсации. Бетагистин — широко используемый препарат с хорошим профилем безопасности и эффективности. Применение бетагистина в сочетании с комплексом упражнений вестибулярной реабилитации продемонстрировало убедительные данные в том, что касается ускорения восстановления нарушенных и утраченных вестибулярных функций.

7. Необходима разработка специальной программы обучения неврологов и оториноларингологов по вопросам клинической вестибулологии (отоневрологии).
8. Необходима разработка специальной программы обучения для специалистов физической и реабилитационной медицины, занимающихся реабилитацией пациентов с головокружением.
9. Для реализации программы реабилитации специалистам необходимо разработать индивидуальные программы медицинской реабилитации (ИПМР) для пациентов с некомпенсированной вестибулярной гиподисфункцией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА, Замерград МВ, Мельников ОА. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. 3-е изд. Москва: МИА; 2019. [Parfenov VA, Zamergrad MV, Melnikov OA. *Golovokruzheniye: diagnostika i lecheniye, rasprostranennyye diagnosticheskiye oshibki* [Dizziness: diagnosis and treatment, common diagnostic errors]. 3rd ed. Moscow: MIA; 2019 (In Russ.).]
2. Agrawal Y, Van de Berg R, Wuyts F, et al. Presbyvestibulopathy: Diagnostic criteria Consensus document of the classification committee of the Barany Society. *J Vestib Res*. 2019;29(4):161–70. doi: 10.3233/VES-190672
3. Гусева АЛ, Замерград МВ. Современные подходы к медикаментозному лечению головокружения. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(3):4–10. doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-3-04-10
4. Гусева АЛ, Замерград МВ. Modern Concepts of Pharmacological Treatment of Vertigo and Dizziness. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2020;25(3):4–10. doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-3-04-10 (In Russ.).]
5. Замерград МВ, Морозова СВ. Современные подходы к медикаментозному лечению вестибулярного головокружения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):101–6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-101-106
6. Замерград МВ, Морозова СВ. Modern approaches to drug treatment for vestibular vertigo. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):101–6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-101-106 (In Russ.).]
7. Ramos Alcocer R, Ledezma Rodriguez JG, Navas Romero A, et al. Use of betahistine in the treatment of peripheral vertigo. *Acta Otolaryngol*. 2015;135(12):1205–11. doi: 10.3109/00016489.2015.1072873. Epub 2015 Aug 6.
8. Замерград МВ, Кунельская НЛ, Гусева АЛ и др. Современные представления о роли бетагистина в лечении заболеваний вестибулярной системы. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(2):73–81. doi: 10.17116/otorino20218602173
9. [Zamergrad MV, Kunelskaya NL, Guseva AL, et al. Modern ideas about the role of betahistine in the treatment of diseases of the vestibular system. *Vestnik otorinolaringologii*. 2021;86(2):73–81. doi: 10.17116/otorino20218602173 (In Russ.).]
10. Magnan J, Ezgargin ON, Trabalzini F, et al. European Position Statement on Diagnosis, and Treatment of Meniere's Disease. *J Int Adv Otol*. 2018 Aug;14(2):317–21. doi: 10.5152/jao.2018.140818
11. Basura GJ, Adams ME, Monfared A, et al. Clinical Practice Guideline: Meniere's Disease Executive Summary. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Apr;162(4):415–34. doi: 10.1177/0194599820909439
12. Mandala M, Salerni L, Nuti D. Benign positional paroxysmal vertigo treatment: a practical update. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(12):66. doi: 10.3233/VES-190672
13. Пальчун ВТ, Крюков АИ, Гусева АЛ, Макаров СА. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: особенности клинической картины и их влияние на выбор тактики врача. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(4):4–8. doi: 10.17116/otorino2021860414
14. [Palchun VT, Kryukov AI, Guseva AL, Makarov SA. Benign paroxysmal positional vertigo: features of the clinical picture and their impact on the choice of physician tactics. *Vestnik otorinolaringologii*. 2021;86(4):4–8. doi: 10.17116/otorino2021860414 (In Russ.).]
15. Cavaliere M, Mottola G, Iemma M. Benign paroxysmal positional vertigo: a study of two manoeuvres with and without betahistine. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2005;25(2):107–112.
16. Guneri EA, Kustutan O. The effects of betahistine in addition to epley maneuver in posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146:104–8. doi: 10.1177/0194599811419093
17. Kaur J, Shamanna K. Management of benign paroxysmal positional vertigo: a comparative study between epleys manoeuvre and betahistine. *Int Tinnitus J*. 2017;21:30–4. doi: 10.5935/0946-5448.20170007
18. Sayin I, Koc RH, Temirbekov D, et al. Betahistine add-on therapy for treatment of subjects with posterior benign paroxysmal positional vertigo: a randomized controlled trial. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022 May–Jun;88(3):421–6. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.07.011
19. Зайцева ОВ, Баскова ТГ, Лацинова АЛ, Венгер ОЕ. Вестибулярная мигрень: вопросы диагностики и оптимизации терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):87–93. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-87-93

- [Zaitseva OV, Baskova TG, Latsinova AL, Wenger OE. Vestibular migraine: issues of diagnosis and optimization of therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):87-93. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-87-93 (In Russ.)].
16. Застенская ЕН, Антоненко ЛМ. Хроническое головокружение: современные методы лечения с учетом коморбидности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(6):71-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-71-77
- [Zastenskaia EN, Antonenko LM. Chronic dizziness: modern treatment methods taking into account comorbidity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):71-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-71-77 (In Russ.)].
17. Hillier SL, McDonnell M. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD005397. doi: 10.1002/14651858.CD005397.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD005397.
18. Aratani MC, Ricci NA, Caovilla HH, Gananca FF. Benefits of vestibular rehabilitation on patient-reported outcomes in older adults with vestibular disorders: a randomized clinical trial. *Braz J Phys Ther*. 2020;24(6):550-9. doi: 10.1016/j.bjpt.2019.12.003
19. Micarelli A, Viziano A, Augimen I, et al. Three-dimensional head-mounted gaming task procedure maximizes effects of vestibular rehabilitation in unilateral vestibular hypofunction: a randomized controlled pilot trial. *Int J Rehabil Res*. 2017;40(4):325-32. doi: 10.1097/MRR.0000000000000244
20. Herdman SJ, Hall CD, Maloney B, et al. Variables associated with outcome in patients with bilateral vestibular hypofunction: preliminary study. *J Vestib Res*. 2015;25(3/4):185-94. doi: 10.3233/VES-150556
21. Graziano M. Introduction to the international classification of functioning disability and health – ICF – in the context of vestibular rehabilitation. *J Vestib Res*. 2013;23(6):293-6. doi: 10.3233/VES-130486
22. Шмонин АА, Мальцева МН, Мельникова ЕВ. Мультидисциплинарная технология поиска цели реабилитации у пациентов с церебральным инсультом на основе Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):9-17. doi: 10.26442/20751753.2019.2.190212
- [Shmonin AA, Maltseva MN, Melnikova EV. Multidisciplinary technology for finding goals for rehabilitation in patients with cerebral stroke based on the International classification of functioning, disability and health. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):9-17. doi: 10.26442/20751753.2019.2.190212 (In Russ.)].
23. Micarelli A, Viziano A, Micarelli B, et al. Vestibular rehabilitation in older adults with and without mild cognitive impairment: effects of virtual reality using a head-mounted display. *Arch Gerontol Geriatr*. 2019;83:246-56. doi: 10.1016/j.archger.2019.05.008
24. Levack WM, Weatherall M, Hay-Smith EJ, et al. Goal setting and strategies to enhance goal pursuit for adults with acquired disability participating in rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 20;2015(7):CD009727. doi: 10.1002/14651858.CD009727.pub2
25. McDonnell MN, Hillier SL. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD005397. doi: 10.1002/14651858.CD005397.pub4
26. Lacour M, Laurent T, Alain T. Rehabilitation of dynamic visual acuity in patients with unilateral vestibular hypofunction: earlier is better. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(1):103-13. doi: 10.1007/s00405-019-05690-4
27. Smolka W, Smolka K, Markowski J, et al. The efficacy of vestibular rehabilitation in patients with chronic unilateral vestibular dysfunction. *Int J Occup Med Environ Health*. 2020;33(3):273-82. doi: 10.13075/ijom.1896.01330
28. Li L, Gao X, Liu J, Qi X. Cognitive behavior therapy for dizziness: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec 24;99(52):e22945. doi: 10.1097/MD.00000000000022945
29. Bosmans J, Gommeren H, Mertens G, et al. Associations of Bilateral Vestibulopathy With Cognition in Older Adults Matched With Healthy Controls for Hearing Status. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Aug 1;148(8):731-9. doi: 10.1001/jamaoto.2022.1303
30. Kristiansen L, Magnussen LH, Juul-Kristensen B, et al. Feasibility of integrating vestibular rehabilitation and cognitive behaviour therapy for people with persistent dizziness. *Pilot Feasibility Stud*. 2019 May 20;5:69. doi: 10.1186/s40814-019-0452-3
31. Cohen H, Miller LV, Kane-Wineland M, Hatfield CL. Vestibular rehabilitation with graded occupations. *Am J Occup Ther*. 1995 Apr;49(4):362-7. doi: 10.5014/ajot.49.4.362
32. Piller A, Juckett LA, Hunter EG. Adapting Interventions for Occupational Therapy Practice: Application of the FRAME Coding Structure. *OTJR (Thorofare N J)*. 2021 Jul;41(3):206-15. doi: 10.1177/15394492211011609. Epub 2021 May 6.
33. Cohen HS, Gottshall KR, Graziano M, et al; Barany Society Ad Hoc Committee on Vestibular Rehabilitation Therapy. International guidelines for education in vestibular rehabilitation therapy. *J Vestib Res*. 2011;21(5):243-50. doi: 10.3233/VES-2011-0424
34. Tekin Dal B, Bumin G, Aksoy S, Günaydin RE. Comparison of Activity-Based Home Program and Cawthorne-Cooksey Exercises in Patients With Chronic Unilateral Peripheral Vestibular Disorders. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021 Jul;102(7):1300-7. doi: 10.1016/j.apmr.2020.12.022. Epub 2021 Jan 30.
35. Van Vugt VA, van der Wouden JC, Essery R, et al. Internet based vestibular rehabilitation with and without physiotherapy support for adults aged 50 and older with a chronic vestibular syndrome in general practice: three-armed randomised controlled trial. *BMJ*. 2019 Nov 5;367:l5922. doi: 10.1136/bmj.l5922
36. Van Vugt VA, Ngo HT, van der Wouden JC, et al. Online vestibular rehabilitation for chronic vestibular syndrome: 36-month follow-up of a randomised controlled trial in general practice. *Br J Gen Pract*. 2023 Aug 31;73(734):e710-e719. doi: 10.3399/BJGP.2022.0468
37. Kanyilmaz T, Topuz O, Ardx FN, et al. Effectiveness of conventional versus virtual reality-based vestibular rehabilitation exercises in elderly patients with dizziness: a randomized controlled study with 6-month follow-up. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022 Nov–Dec;88 Suppl 3(Suppl 3):S41-S49. doi: 10.1016/j.bjorl.2021.08.010
38. Hazzaa NM, Manzour AF, Yahia E, Mohamed Galal E. Effectiveness of virtual reality-based programs as vestibular rehabilitative therapy in peripheral vestibular dysfunction: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023 Jul;280(7):3075-86. doi: 10.1007/s00405-023-07911-3
39. Кунельская НЛ, Гусева АЛ, Байбакова ЕВ и др. Головокружение в пожилом возрасте: особенности течения и возможности реабилитации. *Consilium Medicum*. 2017;19(2.1):94-7. [Kunelskaya NL, Guseva AL, Baibakova EV, et al. Dizziness in old age: features of the course and possibilities of rehabilitation. *Consilium Medicum*. 2017;19(2.1):94-7 (In Russ.)].
40. Regauer V, Seckler E, Müller M, Bauer P. Physical therapy interventions for older people with vertigo, dizziness and balance disorders addressing mobility and participation: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2020 Nov 23;20(1):494. doi: 10.1186/s12877-020-01899-9
41. Teggi R, Familiari M, Battista RA, et al. The social problem of presbycusis and the role of vestibular rehabilitation in elderly patients: a review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2023 Aug;43(4):227-34. doi: 10.14639/0392-100X-N1908
42. Hauer KA, Kempen GIJM, Schwenk M, et al. Validity and sensitivity to change of the falls efficacy scales international to assess fear of falling in older adults with and without cognitive impairment. *Gerontology*. 2011;57:462-72. doi: 10.1159/000320054
43. Whitney SL, Alghwiri A, Alghadir A. Physical therapy for persons with vestibular disorders. *Curr Opin Neurol*. 2015;28:61-8. doi: 10.1097/WCO.0000000000000162

44. Ribeiro KM, Freitas RV, Ferreira LM, et al. Effects of balance Vestibular Rehabilitation Therapy in elderly with Benign Paroxysmal Positional Vertigo: a randomized controlled trial. *Disabil Rehabil.* 2017 Jun;39(12):1198-206. doi: 10.1080/09638288.2016.1190870. Epub 2016 Jun 24.
45. Webster KE, Dor A, Galbraith K, et al. Non-pharmacological interventions for prophylaxis of vestibular migraine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Apr 12;4(4):CD015321. doi: 10.1002/14651858.CD015321.pub2
46. Chen J, Liu Z, Xie Y, Jin S. Effects of vestibular rehabilitation training combined with anti-vertigo drugs on vertigo and balance function in patients with vestibular neuritis: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2023 Nov 9;14:1278307. doi: 10.3389/fneur.2023.1278307
47. Lacour M, Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo. Elucidation of mechanisms of action. *CNS Drugs.* 2001;15(11):853-70. doi: 10.2165/00023210-200115110-00004
48. Tighilet B, Leonard J, Lacour M. Betahistine dihydrochloride treatment facilitates vestibular compensation in the cat. *J Vestib Res.* 1995 Jan-Feb;5(1):53-66.
49. Redon C, Lopez C, Bernard-Demanze L, et al. Betahistine treatment improves the recovery of static symptoms in patients with unilateral vestibular loss. *J Clin Pharmacol.* 2011 Apr;51(4):538-48. doi: 10.1177/0091270010369241
50. Пальчун ВТ, Лучихин ЛА, Доронина ОМ. Современные методы реабилитации больных с вестибулярными расстройствами. *Вестник оториноларингологии.* 2004;(2):4-8. [Palchun VT, Luchikhin LA, Doronina OM. Modern methods of rehabilitation of patients with vestibular disorders. *Vestnik otorinolaringologii.* 2004;(2):4-8 (In Russ.)].
51. Naguib MB, Madian YT. Betahistine dihydrochloride with and without early vestibular rehabilitation for the management of patients with balance disorders following head trauma: a preliminary randomized clinical trial. *J Chiropr Med.* 2014 Mar;13(1):14-20. doi: 10.1016/j.jcm.2014.01.011
52. Karapolat H, Celebisoy N, Kirazli Y, et al. Does betahistine treatment have additional benefits to vestibular rehabilitation? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010 Aug;267(8):1207-12. doi: 10.1007/s00405-010-1216-0
53. Иванова ГЕ, Мельникова ЕВ, Белкин АА и др. Как организовать медицинскую реабилитацию? *Вестник восстановительной медицины.* 2018;2(84):2-12. [Ivanova GE, Melnikova EV, Belkin AA, et al. How to organize medical rehabilitation? *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny.* 2018;2(84):2-12 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
03.12.2023/15.01.2024/22.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Иванова Г.Е. <https://orcid.org/0000-0003-1496-8576>
Кунельская Н.Л. <https://orcid.org/0000-0002-2581-4006>
Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>
Замерград М.В. <https://orcid.org/0000-0002-0193-2243>
Мельников О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3728-4150>
Гусева А.Л. <https://orcid.org/0000-0002-7988-4229>
Зайцева О.В. <https://orcid.org/0000-0002-4975-1310>
Шмонин А.А. <https://orcid.org/0000-0003-2232-4332>
Байбакова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-3430-6273>
Мальцева М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1698-4038>