

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

## 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. Фоянкин (Москва)

## 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. Viasov, 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

Журнал включен  
в реферативную базу  
**Scopus**

2024, том 16, №

4

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(4):1–121.

Подписано в печать 16.08.2024.

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-ru/cat/1/edition/y\\_e41239/](https://www.ppressa-ru/cat/1/edition/y_e41239/)

**Л Е К Ц И Я**

*Замерград М.В., Парфенов В.А., Остроумова О.Д., Гусева А.Л.,  
Зайцева О.В., Сиволап Ю.П., Кукес И.В., Воронов В.А.*

**Функциональное головокружение: от диагностических критериев к клиническим портретам и терапии. Согласованное мнение экспертов . . . . . 4**

**О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я И М Е Т О Д И К И**

*Камчатнов П.Р., Царапкина О.Ю., Малюкова Н.Г., Мирецкая А.В.,  
Даньшина Э.Ф., Скипетрова Л.А., Черёмин Р.А.*

**Лечение посттравматических когнитивных расстройств и астении: результаты наблюдательной программы . . . . . 14**

*Мандра Е.В., Парфенов В.А., Ахмеджанова Л.Т.,  
Шулакова Е.С., Фадеев В.В., Амосова М.В.*

**Кинезиотерапия при болевой форме диабетической полиневропатии . . . . . 21**

*Пирадов М.А., Яцко К.А., Черкасова А.Н., Рябинкина Ю.В., Ковязина М.С.,  
Варако Н.А., Белкин А.А., Кремнева Е.И., Кротенкова М.В., Супонева Н.А.*

**Результаты применения комплекса парадигм функциональной магнитно-резонансной томографии для диагностики феномена «скрытого сознания» у пациентов с хроническими нарушениями сознания . . . . . 28**

*Головатюк А.О., Куц А.С., Мельников А.Ю.,  
Захаров А.В., Полуэктов М.Г., Бассетти К.*

**Валидация русскоязычной версии Швейцарской шкалы нарколепсии в качестве инструмента для скрининга больных нарколепсией 1-го типа . . . . . 35**

*Филатова Е.Г., Латышева Н.В., Кадымова Н.Б., Бердникова А.В.*

**Эффективность и безопасность применения российского таблетированного ризатриптана 10 мг для купирования приступов мигрени в клинической практике . . . . . 41**

**К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я**

*Bahadoram M., Sadrian M., Sharififard M., Akade E., Rasras S.*

**Pituitary apoplexy with acute complete bilateral third nerve palsy and papillary involvement: A case report . . . . . 49**

*Белкина А.А., Чеканова Е.О., Закройщикова И.В., Коновалов Р.Н., Захарова М.Н.*

**Трудности дифференциальной диагностики глиальных опухолей и лимбического энцефалита: данные литературы, клинические наблюдения . . . . . 54**

*Тювина Н.А., Максимова Т.Н., Прохорова С.В., Камелина Е.А.*

**Трудности диагностики депрессии в соматической и неврологической практике: клиническое наблюдение . . . . . 61**

*Шевчук Д.В., Гришина Д.А., Нужный Е.П., Захарова М.Н.*

**Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера с трансформацией фенотипа в динамике и ошибочной диагностикой болезни двигательного нейрона (клиническое наблюдение) . . . . . 68**

*Головачева В.А., Головачева А.А.*

**Хроническая боль в шее и сочетанная головная боль напряжения: единый эффективный подход к лечению . . . . . 76**

*Косивцова О.В., Старчина Ю.А., Уртенев К.А., Белкина В.В.*

**Головокружение у пожилых пациентов: обсуждение на примере клинического наблюдения . . . . . 85**

**О Б З О Р Ы**

*Евдокимов К.М., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.*

**Симуляция и функциональное двигательное расстройство . . . . . 90**

*Парфенов В.А.*

**Авиандр — новый оригинальный препарат для терапии тревожных расстройств . . . . . 98**

*Медведев В.Э., Котова О.В., Палин А.В., Михеева О.В., Акарачкова Е.С.*

**Агомелатин: фармакологический профиль, возможности применения, преимущества . . . . . 103**

*Кулеш А.А., Дёмин Д.А., Кучеренко С.С.*

**10 правил назначения пероральных антикоагулянтов после инсульта . . . . . 111**

**LECTURE**

*Zamergrad M.V., Parfenov V.A., Ostroumova O.D., Guseva A.L.,  
Zaytseva O.V., Sivolap Yu.P., Kukes I.V., Voronov V.A.*

**Functional dizziness: from diagnostic criteria to clinical profiles and therapy.  
Expert consensus** ..... 4

**ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS**

*Kamchatnov P.R., Tsarapkina O.Yu., Malyukova N.G., Miretskaya A.V.,  
Danshina E.F., Skipetrova L.A., Cheremin R.A.*

**Treatment of post-traumatic cognitive disorders and asthenia: results of an observational study** ..... 14

*Mandra E.V., Parfenov V.A., Akhmedzhanova L.T.,  
Shulakova E.S., Fadeev V.V., Amosova M.V.*

**Kinesiotherapy in painful diabetic polyneuropathy** ..... 21

*Piradov M.A., Yatsko K.A., Cherkasova A.N., Ryabinkina Yu.V., Kovyazina M.S.,  
Varako N.A., Belkin A.A., Kremneva E.I., Krotenkova M.V., Suponeva N.A.*

**Results of the application of a set of functional MRI paradigms  
to diagnose “covert cognition” phenomenon in patients  
with prolonged disorders of consciousness** ..... 28

*Golovatyuk A.O., Kuts A.S., Melnikov A.Yu.,  
Zaharov A.V., Poluektov M.G., Bassetti C*

**Validation of the Russian version of Swiss Narcolepsy Scale for narcolepsy type 1 screening** ..... 35

*Filatova E.G., Latysheva N.V., Kadyмова N.B., Berdnikova A.V.*

**Efficacy and safety of Russian tableted rizatriptan 10 mg  
in the treatment of migraine attacks in clinical practice** ..... 41

**CLINICAL OBSERVATIONS**

*Bahadoram M., Sadrian M., Sharififard M., Akade E., Rasras S.*

**Pituitary apoplexy with acute complete bilateral third nerve palsy and papillary involvement:  
A case report** ..... 49

*Belkina A.A., Chekanova E.O., Zakroyshchikova I.V.,  
Konovalov R.N., Zakharova M.N.*

**Difficulties in differential diagnosis of glial tumors and limbic encephalitis:  
literature data, clinical observations** ..... 54

*Tyuvina N.A., Maximova T.N., Prokhorova S.V., Kamelina E.A.*

**Difficulties in the diagnosis of depression in somatic and neurological practice:  
clinical observation** ..... 61

*Shevchuk D.V., Grishina D.A., Nuzhny E.P., Zakharova M.N.*

**Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome with phenotypic change in dynamics  
and misdiagnosis of a motor neurone disease (clinical case)** ..... 68

*Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.*

**Chronic neck pain and combined tension headache: a unified effective treatment approach** ..... 76

*Kosivtsova O.V., Starchina Yu.A., Urtenov K.A., Belkina V.V.*

**Dizziness in elderly patients: discussion based on a clinical observation** ..... 85

**REVIEWS**

*Evdokimov K.M., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N.*

**Malingering and functional movement disorder** ..... 90

*Parfenov V.A.*

**Aviandr is a new original drug for treating anxiety** ..... 98

*Medvedev V.E., Kotova O.V., Palin A.V., Mikheeva O.V., Akarachkova E.S.*

**Agomelatine: pharmacological profile, possible application, advantages** ..... 103

*Kulesh A.A., Demin D.A., Kucherenko S.S.*

**Ten rules for oral anticoagulants prescription after a stroke** ..... 111

# Функциональное головокружение: от диагностических критериев к клиническим портретам и терапии. Согласованное мнение экспертов

Замерград М.В.<sup>1,2</sup>, Парфенов В.А.<sup>3</sup>, Остроумова О.Д.<sup>1</sup>, Гусева А.Л.<sup>4</sup>,  
Зайцева О.В.<sup>5</sup>, Сиволап Ю.П.<sup>6</sup>, Кукес И.В.<sup>7</sup>, Воронов В.А.<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>кафедра 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; <sup>4</sup>кафедра оториноларингологии им. акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>5</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», Москва; <sup>6</sup>кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва; <sup>7</sup>АНО «Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов» Москва, Россия; <sup>8</sup>Лечебно-консультативный центр «Шум и головокружение» на базе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>1</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16;  
<sup>3</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; <sup>4</sup>Россия, 117152, Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 2;  
<sup>5</sup>Россия, 123182, Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2; <sup>6</sup>Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;  
<sup>7</sup>Россия, 109240, Москва, ул. Яузская, 11, корп. 10; <sup>8</sup>Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41

Функциональное головокружение (ФГ) представляет собой наиболее часто встречающийся вид хронического головокружения, оно составляет до 20% всех случаев хронического головокружения и диагностируется у 40% пациентов, направленных на консультацию в специализированные клиники. В статье рассматриваются патогенез, клинические проявления и особенности диагностики ФГ. Проведен обзор стандартных и новых методов медикаментозной терапии, а также методов вестибулярной реабилитации пациентов с ФГ.

Эксперты делают заключение о том, что ФГ, которое в настоящее время определяется как персистирующее перцептивное постуральное головокружение (ПППГ), представляет собой наиболее частый вид хронического невращательного головокружения. Предполагается многофакторный характер ПППГ, в качестве возможных провоцирующих причин отмечены центральные и периферические вестибулярные нарушения, тревожное расстройство, черепно-мозговая травма. Диагноз ПППГ основывается на наличии чувства неустойчивости или невращательного головокружения, которое присутствует в течение более чем половины дней на протяжении 3 мес или более, при этом исключены другие возможные причины головокружения. При ведении пациента с ПППГ требуются информирование пациента о природе его заболевания, образовательная программа для пациентов, использование методов психотерапии и вестибулярной реабилитации. Обсуждаются вопросы применения буспилона в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением (Веспирейт®), а также вестибулярной реабилитации в клинической практике.

**Ключевые слова:** головокружение; функциональное головокружение; персистирующее перцептивное постуральное головокружение; буспирон; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

**Контакты:** Максим Валерьевич Замерград; [zamergrad@gmail.com](mailto:zamergrad@gmail.com)

**Для ссылки:** Замерград МВ, Парфенов ВА, Остроумова ОД, Гусева АЛ, Зайцева ОВ, Сиволап ЮП, Кукес ИВ, Воронов ВА. Функциональное головокружение: от диагностических критериев к клиническим портретам и терапии. Согласованное мнение экспертов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(4):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-4-13

*Functional dizziness: from diagnostic criteria to clinical profiles and therapy. Expert consensus*

Zamergrad M.V.<sup>1,2</sup>, Parfenov V.A.<sup>3</sup>, Ostroumova O.D.<sup>1</sup>, Guseva A.L.<sup>4</sup>, Zaytseva O.V.<sup>5</sup>, Sivolap Yu.P.<sup>6</sup>, Kukes I.V.<sup>7</sup>, Voronov V.A.<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research

Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>3</sup>Department 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; <sup>4</sup>Acad. B.S. Preobrazhensky Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>5</sup>National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow; <sup>6</sup>Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical Education, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow; <sup>7</sup>Autonomous non-profit organization "International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists", Moscow; <sup>8</sup>Treatment and Consultation Center "Noise and Dizziness", North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg <sup>1</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; <sup>2</sup>16, 1<sup>st</sup> Leonova St., Moscow, 129226, Russia; <sup>3</sup>11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; <sup>4</sup>18A, Zagorodnoe Shosse, Build. 2, Moscow 117152, Russia; <sup>5</sup>30, Volokolamskoye Shosse, Build. 2, Moscow 123182, Russia; <sup>6</sup>6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; <sup>7</sup>11, Yauzskaya St., Build. 10, Moscow 109240, Russia; <sup>8</sup>41, Kirochnaya St., St. Petersburg 191015, Russia

Functional dizziness (FD) is the most common form of chronic dizziness, accounting for up to 20% of all cases of chronic dizziness and is diagnosed in 40% of patients referred to specialized clinics. This article discusses the pathogenesis, clinical manifestations and diagnostic features of FD. An overview of standard and new methods of drug therapy and methods of vestibular rehabilitation for patients with FD is provided. Experts conclude that FD, currently defined as persistent postural perceptual dizziness (PPPD), is the most common cause of chronic non-rotational dizziness. PPPD is thought to be multifactorial; central and peripheral vestibular disorders, anxiety disorders and traumatic brain injury are noted as possible precipitating causes. The diagnosis of PPPD is based on the presence of a feeling of unsteadiness or non-rotational dizziness occurring more than half of the days over a period of three months or longer, when other possible causes of dizziness have been ruled out. When managing a patient with PPPD, it is necessary to inform the patient about the nature of the disease, provide a patient with an education program and apply psychotherapy and vestibular rehabilitation methods. The use of buspirone prolonged-release tablets (Vespirate®) and vestibular rehabilitation in clinical practice is discussed.

**Keywords:** dizziness; functional dizziness; persistent postural perceptual dizziness; buspirone; selective serotonin reuptake inhibitors.

**Contact:** Maxim Valeyrevich Zamergrad; [zamergrad@gmail.com](mailto:zamergrad@gmail.com)

**For reference:** Zamergrad MV, Parfenov VA, Ostroumova OD, Guseva AL, Zaytseva OV, Sivolap YuP, Kukes IV, Voronov VA. Functional dizziness: from diagnostic criteria to clinical profiles and therapy. Expert consensus. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(4):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-4-13

## Функциональные неврологические расстройства, функциональное головокружение

Функциональное головокружение (ФГ) представляет собой наиболее частую причину хронического головокружения [1, 2]. К функциональным неврологическим расстройствам (ФНР) относят нарушения, которые связаны с патофизиологическими процессами, вызывающими изменение функционального состояния различных отделов головного мозга при отсутствии их структурного поражения [3]. Диагностика ФНР основывается на оценке роли «органических» неврологических заболеваний в клинической картине пациента, наличии типичных для ФНР симптомов и нескольких ФНР у одного и того же пациента.

ФНР часто встречаются в клинической практике, они диагностируются у одного из шести пациентов, обращающихся за консультацией к неврологу, частота ФНР достигает 10–15 случаев на 100 тыс. населения с преобладанием (3:1) у женщин. Социальная значимость ФНР вызвана высокой степенью физических ограничений у пациентов [4], которая сравнима с эпилепсией и рассеянным склерозом. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ФНР представлены в разделе F44 Диссоциативные (конверсионные) расстройства, в МКБ-11 они определяются как «дисфункциональные неврологические синдромы», что выделяет наличие очевидных нарушений и не сводит все к психогенному фактору, поэтому ФНР в значительной степени перемещаются из класса психических заболеваний в неврологические [3, 5].

Причины ФНР во многих случаях остаются неясными, предполагается роль стрессовых событий, психологических травм детского возраста, генетической предрасположенности [3]. У пациентов с ФНР часто отмечаются тревожные, депрессивные расстройства, хронические болевые синдромы, синдром раздраженного кишечника и другие функциональные расстройства органов пищеварительного тракта. Прогноз ФНР относительно неблагоприятный, регресс симптомов отмечается только у 20% пациентов, ранняя диагностика и молодой возраст пациентов расцениваются как факторы благоприятного течения [6].

Среди ФНР выделяют функциональные двигательные нарушения (параличи, гиперкинезы и др.), функциональные диссоциативные припадки, функциональные когнитивные нарушения и ФГ, которое в настоящее время определяется как персистирующее перцептивное постуральное головокружение (ПППГ). ПППГ считается вторым по частоте ФНР после когнитивных функциональных нарушений.

Клиническое содержание понятия ФГ претерпело значительную эволюцию с момента начала обсуждения данной проблемы в научной литературе в 1980-х годах [7]. Используемые в разные годы термины «хроническое субъективное головокружение», «психогенное головокружение», «фобическое постуральное вертиго», «визуальное вертиго» были ревизованы международной группой специалистов Общества Барани (Barany Society) в результате анализа характера основных жалоб, временной динамики проявления симптомов, роли провоцирующих факторов и сопутствующей вестибулярной и невестибулярной патологии, кон-

ституциональных особенностей психической организации пациентов, данных объективного неврологического и отоневрологического осмотра, что позволило выработать согласованные представления об этиологии, патогенезе и диагностических критериях ФГ. В 2017 г. был предложен термин ПППГ, основным критерием которого служат жалобы на невращательное головокружение (неустойчивость) в течение 90 дней и более, возникающее или усиливающееся при стоянии, ходьбе и действии провоцирующих комплексных зрительных стимулов [8].

ФГ представляет собой наиболее часто встречающийся вид хронического головокружения, оно составляет до 20% всех случаев хронического головокружения и диагностируется у 40% пациентов, направленных на консультации в специализированные клиники [1, 2]. Среди пациентов с ФГ женщины встречаются чаще (2:1 – 4:1), чем мужчины, заболевание также выявляется у детей и подростков [9]. ФГ не имеет вращательного характера, в качестве сочетанных заболеваний часто отмечаются мигрень, тревожные и депрессивные расстройства, различные варианты вестибулярной патологии [10–14].

### Вопросы патогенеза ФГ

Этиологические причины ФГ окончательно не установлены, предполагается его многофакторность; в качестве возможных провоцирующих факторов отмечены центральные и периферические вестибулярные нарушения (25%), вестибулярная мигрень (20%), панические атаки и/или генерализованное тревожное расстройство (15%), черепно-мозговая или шейная хлыстовая травма (15%), периферическая вегетативная недостаточность (7%), аритмии (7%) и нежелательные реакции от приема лекарственных средств (3%) [8]. Среди периферических вестибулярных нарушений, провоцирующих развитие ФГ, часто встречаются доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), перенесенный вестибулярный нейронит, приступы болезни Меньера [8].

Поддержание равновесия обеспечивается интеграцией вестибулярной, зрительной и соматосенсорной систем, которая может нарушиться после вызывающих неустойчивость вестибулярных и других релевантных заболеваний, даже в случае их полного разрешения. Возникает диссоциация между ожидаемыми и приходящими сенсорными импульсами, при этом влияние зрительных и соматосенсорных сигналов преобладает над вестибулярными, нарушается взаимодействие между вестибулярной корой и другими отделами головного мозга. Формируется повышенная чувствительность к двигательным и комплексным сенсорным стимулам, приводящая к неустойчивости в период движения и действия зрительных или других сенсорных стимулов [15]. У пациентов с ПППГ по данным нейровизуализации не обнаруживаются очаговых изменений, позволяющих объяснить головокружение и неустойчивость, но отмечается уменьшение объема серого вещества в левой верхней височной доле, средних височных долях, средней височно-зрительной доле, мозжечке, левом заднем гиппокампе, правой прецентральной извилине, левой передней поясной извилине, левом хвостом ядра, левой дорсолатеральной префронтальной коре. Функциональные методы нейровизуализации при ПППГ показывают снижение активности в областях, ответственных за вестибулярную и пространствен-

ную ориентацию, повышение активности в зрительной коре, уменьшение ассоциативных связей преимущественно в вестибулярной коре, а также в зрительной коре и мозжечке [15–18]. Таким образом, клинические исследования с использованием методов прижизненной нейровизуализации у пациентов с ФГ свидетельствуют о наличии дисбаланса в нейромедиаторных взаимодействиях, обеспечивающих функциональные взаимосвязи между структурами центральной нервной системы, вовлеченными в поддержание статического и динамического равновесия, а также ощущение баланса тела.

### Клиническая картина ФГ

Ощущение головокружения появляется главным образом при стоянии и ходьбе и, как правило, сопровождается большого большую часть времени. Пациенты часто ощущают пошатывание из стороны в сторону, когда стоят. Состояние может ухудшаться на улице, открытых пространствах, в визуально сложной среде (например, в толпе людей, при переходе проезжей части или в больших магазинах). В зависимости от того, что в наибольшей степени провоцирует ПППГ, выделяют зрительный, двигательный и смешанный клинические варианты [19]. Пациенты часто отмечают снижение концентрации внимания, ухудшение памяти, сложности в решении задач и другие проявления функциональных когнитивных нарушений [20].

У пациентов с ПППГ чаще, чем в общей популяции, встречаются психические нарушения, наиболее часто – тревожные и депрессивные расстройства, которые усиливают головокружение [21]. Увеличение длительности заболевания повышает риск развития тревожных и депрессивных расстройств [22]. Однако эмоциональные расстройства не облигатны для этого заболевания и отсутствуют у части пациентов.

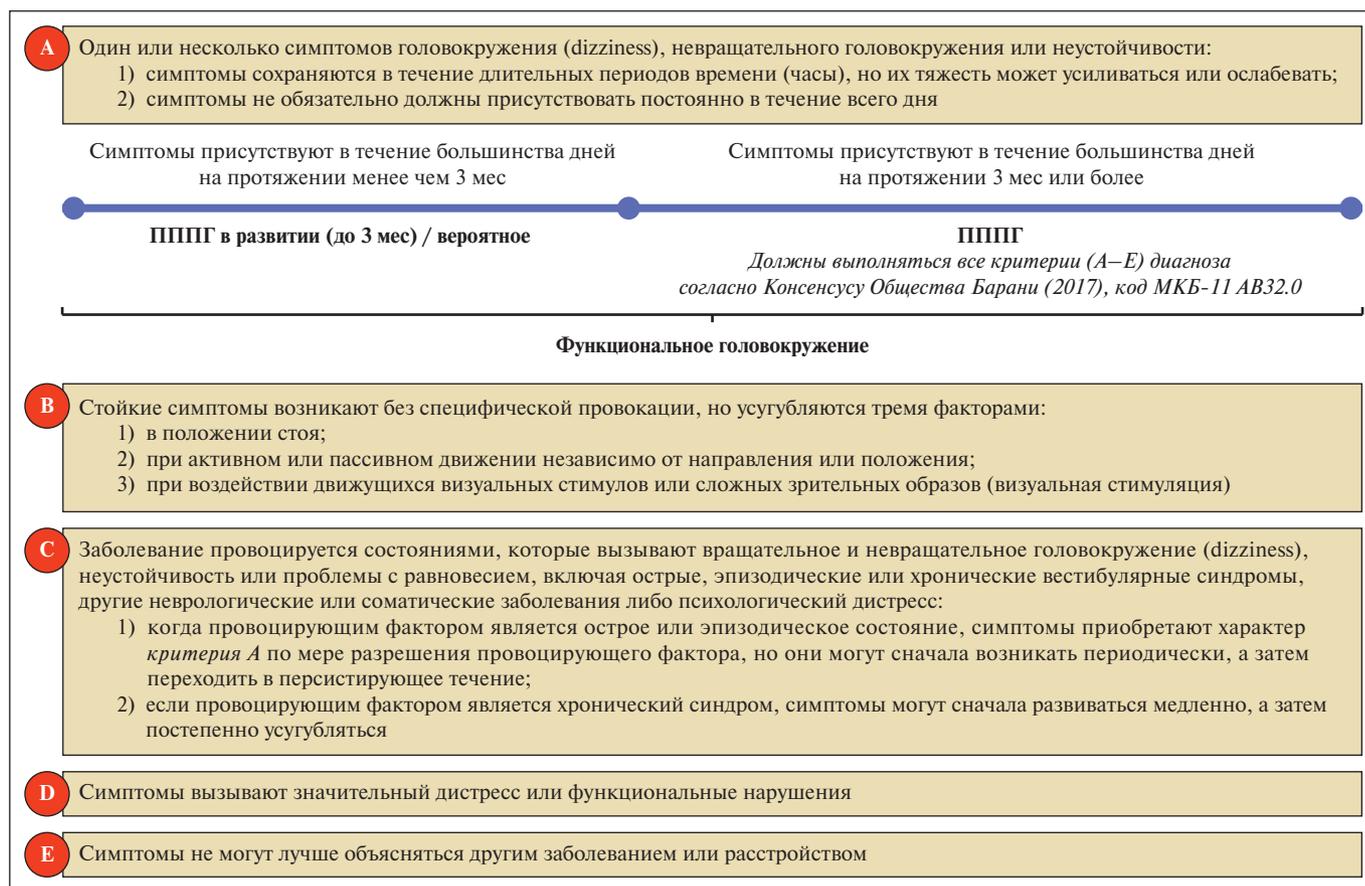
Заболевание негативно влияет на функциональную активность пациентов, снижает качество их жизни. Пациенты нередко избегают людных мест, перестают ездить в метро, ходить в магазины, а затем и вовсе не выходят из дома без сопровождения. Хроническому течению заболевания во многом способствуют несвоевременная диагностика и неэффективное лечение.

В настоящее время относительно мало данных о прогнозе и течении ФГ, что во многом связано с относительно недавним появлением диагностических критериев, однако их внедрение стимулировало научные работы в этом направлении [12–14, 23–27].

### Диагноз ФГ

Консенсусный документ Общества Барани (2017) представил диагностические критерии ПППГ (см. рисунок) [8].

Важно отметить, что позиция Общества Барани в отношении хронического вестибулярного синдрома, описываемого термином «ПППГ», заключается в отнесении данного заболевания к группе функциональных расстройств. При этом подчеркивается, что термин «функциональное головокружение» не является синонимом психогенного или психосоматического расстройства [11, 14], а наличие тревожно-фобического, депрессивного расстройства и лично-конституциональные особенности психики пациента не используются в качестве специфических диагностических признаков ПППГ – в итоговые диагностические кри-



*Диагностические критерии ПППГ (Общество Барани, 2017 г.) и рекомендуемая к использованию терминология при формулировке клинического диагноза*  
*Diagnostic criteria for PPPD (Barany Society, 2017) and recommended terminology for formulating a clinical diagnosis*

терии включен только признак «Симптомы вызывают значительный дистресс или функциональные нарушения» (*критерий D*) [8].

Инструментальное обследование при подозрении на ПППГ проводится лишь для исключения других возможных причин ощущения головокружения. В части случаев пациенты имеют признаки незначительного органического поражения вестибулярной системы, однако его степень не позволяет объяснить выраженные нарушения профессиональной, бытовой и социальной адаптации, поэтому в таких случаях функциональные нарушения имеют ведущее значение в нарушении качества жизни пациента.

ФГ может сосуществовать с другими заболеваниями или расстройствами [12], поэтому наличие другого вестибулярного, соматического или психического заболевания совсем не обязательно исключает этот диагноз (*комментарии к критерию E*). Чтобы определить наиболее вероятную связь вестибулярных симптомов пациента со всеми выявленными заболеваниями, необходимо провести клиническую оценку (*комментарии к критерию E*). Стоит подчеркнуть, что диагностические критерии Общества Барани для постановки диагноза ПППГ предполагают присутствие симптомов в течение большинства дней на протяжении 3 мес или более (*критерий A*) [8].

При использовании МКБ-10 доступны следующие варианты кодирования у пациентов с некоморбидным

(изолированным) ФГ: G90.8 Другие расстройства вегетативной [автономной] нервной системы; G90.9 Расстройство вегетативной [автономной] нервной системы неуточненное; H81.3 Другие периферические головокружения; H81.4 Головокружение центрального происхождения; H81.8 Другие нарушения вестибулярной функции; H81.9 Нарушение вестибулярной функции неуточненное; H82 Вестибулярные синдромы при болезнях, классифицированных в других рубриках; R42 Головокружение и нарушение устойчивости.

По результатам проведенной дискуссии согласованное мнение экспертов заключается в том, что при выявлении у пациента всех критериев ПППГ в период до 3 мес ретроспективного наблюдения для формулировки клинического диагноза допустимо и рационально использовать термин «функциональное головокружение», отражающий формирование хронического вестибулярного синдрома, не связанного с иными установленными причинами, которые, в частности, могут быть описаны в терминах МКБ-11 как АВ32.1 Хроническая односторонняя идиопатическая вестибулопатия (Chronic unilateral idiopathic vestibulopathy), АВ32.2 Персистирующая односторонняя вестибулопатия после перенесенного вестибулярного нейронита (Persistent unilateral vestibulopathy after vestibular neuronitis), АВ32.3 Односторонняя вестибулопатия на фоне шванномы (Unilateral vestibulopathy due to schwannoma),

AV32.4 Односторонняя вестибулопатия после медицинского вмешательства (Unilateral vestibulopathy after medical intervention), AV32.5 Хроническая двусторонняя вестибулопатия (Chronic bilateral vestibulopathy).

В период формирования хронического вестибулярного синдрома для формулировки клинического диагноза при выявлении у пациента критериев ПППГ в срок до 3 мес рекомендуется использовать термин «ПППГ в развитии / ПППГ вероятное» или «функциональное головокружение».

Внедрение унифицированного подхода к формулировке клинического диагноза у пациентов с ФГ в рутинной клинической практике будет способствовать единой терминологии в научных публикациях и медицинской документации, позволит избежать использования стигматизирующих формулировок диагноза [28], обеспечит возможности единообразия при клинико-статистическом анализе, а также при проведении проспективных и ретроспективных эпидемиологических исследований.

#### Существующие подходы к терапии ФГ

В лечении ФГ, возникшего после перенесенного вестибулярного заболевания, нетяжелой черепно-мозговой травмы и других благоприятных по прогнозу заболеваний, большое значение имеет рациональная психотерапия. Важно объяснить пациенту благоприятный прогноз его состояния, рассеять страхи и постараться убедить в отсутствии у него опасного для жизни заболевания, возможности уменьшения или даже полного регресса головокружения. Пациенты часто имеют ошибочные представления о заболевании, его прогнозе, что обосновывает использование когнитивно-поведенческой психотерапии [29]. Пациенту с ФГ можно сказать, что после перенесенного вестибулярного, психологического или другого расстройства нарушена система контроля равновесия [30, 31].

Наиболее часто используется комбинированная терапия, включающая когнитивно-поведенческую психотерапию, вестибулярную гимнастику и лекарственные средства нескольких фармакотерапевтических групп, однако реализация этой программы в значительной степени затруднена из-за недостатка специалистов, относительно высокой стоимости психотерапевтических методов лечения [32]. Тем не менее в большинстве случаев удается уменьшить выраженность симптомов, реже — добиться их полного регресса. Отсутствие повышенной тревожности при ПППГ ассоциируется с хорошим прогнозом после 6 мес комплексного лечения [29, 33].

Вестибулярная реабилитация представляет собой одно из наиболее эффективных направлений ведения пациентов с ПППГ [34, 35]. Рекомендуется постепенное увеличение нагрузок, чтобы избежать возможного ухудшения из-за значительных нагрузок и связанного с ним психологического дистресса, утраты приверженности регулярным занятиям [36].

Когнитивно-поведенческая терапия улучшает результаты лечения при ее комбинации с лекарственными средствами и вестибулярной реабилитацией [32, 37].

При наличии выраженной депрессии, тревожных расстройств, суицидальных мыслей целесообразно наблюдение и лечение у психиатра, психотерапевта. Раннее выявление тревожных и депрессивных расстройств, их эффективное лечение, включающее психотерапию и прием лекарст-

венных средств, способны уменьшить как эмоциональные нарушения, так и выраженность головокружения [21].

В настоящее время проведено относительно мало рандомизированных и плацебоконтролируемых исследований по оценке эффективности лекарственных и нелекарственных методов терапии ПППГ, поэтому, по результатам Кокрейновского анализа, нет убедительных данных об эффективности антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), а также нелекарственных методов при ПППГ [38], и требуются дальнейшие исследования в этой области.

Обобщение современных представлений о патофизиологических процессах, диагностических критериях и клинических вариантах ФГ позволили экспертам предложить целевой профиль лечебной технологии, которым можно руководствоваться для решения научных и практических задач при клинико-фармакологическом обосновании места в терапии существующих и разрабатываемых лекарственных препаратов:

I. Коррекция функциональных нарушений через воздействие на нейромедиаторные механизмы реализации физиологических взаимосвязей в структурных звеньях вестибулярной системы и областях центральной нервной системы, реализующих функцию равновесия.

II. Патогенетическая коррекция нейромедиаторных механизмов развития симптомов дистресса, признаков дисфункции вегетативной нервной системы и тревожно-фобических проявлений.

III. Минимальный риск вестибулосупрессивного действия и нарушения моторных функций.

IV. Минимальный риск усиления тревоги в начале терапии и синдрома отмены с вестибулярными и вегетативными симптомами по завершении курса терапии.

V. Возможность гибкого курсового применения и сочетания со стандартной терапией основных коморбидных состояний.

#### Новые лечебные технологии при ФГ

Данные экспериментальной и клинической нейрофармакологии вестибулярного, зрительного и соматосенсорного анализатора, а также афферентных и эфферентных проводящих путей, обеспечивающих постуральный контроль, свидетельствуют о значительной роли серотониновой системы как мишени фармакологического воздействия [18, 39–41]. Главным источником нейронов — продуцентов серотонина являются ядра шва ствола мозга, формирующие восходящие пути: к таламусу (реализация вестибулоокулярного рефлекса), базальным ганглиям и мозжечку (поддержание мышечного тонуса и позы, координация движений, двигательные проявления эмоций, мышечная память), гиппокампу и миндалине (формирование зрительно-пространственной памяти и двигательные проявления эмоций), коре больших полушарий (когнитивная интеграция движений и эмоционально-волевой сферы), а также нисходящие пути — синаптические связи с мотонейронами [17, 42–46]. Также общеизвестно, что управление межнейронной коммуникацией серотониновых нейронов является одним из наиболее эффективных инструментов при заболеваниях, сопровождающихся проявлениями тревоги и депрессии [47, 48]. Поэтому использование серотониновых агентов позво-

ляет как проводить патогенетическую коррекцию функциональных нарушений межнейронного взаимодействия, так и контролировать проявления дистресса, тревоги, вегетативной дисфункции, аффективные проявления.

Представляет интерес критическое обсуждение фармакологических свойств и результатов клинической разработки лекарственного препарата из группы серотониновых агентов, содержащего действующее вещество буспирон в форме таблеток с пролонгированным высвобождением 15 мг, зарегистрированного в России в 2023 г. по показанию «функциональное головокружение» [Веспирейт®, ЛП-№(002822)-(РГ-RU)]. Основные целевые фармакологические эффекты буспирона служат проявлением свойств исходной молекулы и ее метаболита 6-гидроксипуспирона как парциальных агонистов 5-НТ<sub>1А</sub>-рецепторов. В историческом аспекте внедрение буспирона в мировую клиническую практику в 1986 г. в качестве анксиоселективного средства обеспечило возможности детального изучения механизма управления 5-НТ<sub>1А</sub>-рецепторами и послужило предпосылкой появления в последующем нескольких групп мультитаргетных нейротропных препаратов, включающих агонистическое воздействие на 5-НТ<sub>1А</sub>-рецепторы (в частности, арипипразол, брекспипразол, вилазодон, вортиоксетин) [49, 50]. Фармакологические особенности парциальных 5НТ<sub>1А</sub>-агонистов, отличающие действие этого класса препаратов от альтернативной стратегии управления серотониновым нейроном через блокаду обратного транспортера серотонина, позволяют объяснить рациональность репозиционирования буспирона для лечения ФГ. Парциальные агонисты способны развивать фармакологический ответ заданного уровня и в условиях избытка, и в условиях дефицита естественного агониста серотонина: при низкой концентрации серотонина в соматодендритной области или в зоне аксонального синапса парциальный агонист 5НТ<sub>1А</sub>-рецепторов компенсирует дефицит серотонина, а в условиях избытка серотонина — частично нивелирует эффект естественного медиатора [51, 52]. Отсроченное наступление клинического эффекта при применении СИОЗС и ИОЗСН может объясняться преимущественным накоплением полного агониста серотонина в соматодендритной области, а не в зоне аксонального синапса — парциальные агонисты 5НТ<sub>1А</sub> менее чувствительны к исходным состоянием разных полюсов серотонинового нейрона; этим аспектом механизма действия может объясняться возможность более быстрого наступления терапевтического эффекта по сравнению с СИОЗС и ИОЗСН, что отражено в задокументированной практике совместного применения буспирона и препаратов группы антидепрессантов. В начале терапии с использованием как СИОЗС и ИОЗСН, так и парциальных агонистов 5НТ<sub>1А</sub>-рецепторов ожидается рекалибровка нейромедиаторных механизмов, что может сопровождаться развитием различных субъективных ощущений у пациента со стороны висцеральных систем, однако различие точек приложения этих двух классов серотониновых агентов объясняет принципиальные различия в клинической картине по завершении курса терапии — для СИОЗС и ИОЗСН в большей степени характерны проявления синдрома отмены. Характерным свойством буспирона, продемонстрированным в экспериментальных исследованиях и апробациях с участием пациентов, являются клинические эффекты при моторных нарушениях и расстройствах равновесия на фоне явлений паркинсониз-

ма, спиноцеребеллярных дегенераций, при травме спинного мозга и бруксизме, что связывают с аспектами механизма действия, связанными с регуляцией активности дофаминовых нейронов в вентральной области покрышки и префронтальной коре [47, 53–56]. Кроме того, на материалах рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов задокументированы перспективы включения буспирона в схемы терапии антидепрессантами и атипичными антипсихотиками и возможность применения длительными курсами (до 6 мес). Таким образом, представленный клинико-фармакологический профиль буспирона хорошо согласуется с критериями целевого профиля лечебной технологии, предназначенной для терапии ФГ, сопровождающегося разнообразным спектром тревожно-вегетативных симптомов, состоянием дистресса, а также функциональным дефицитом при реализации вестибулоокулярного и вестибулоспиальных рефлексов, проявляющимся в виде нарушений постуральной устойчивости.

Участники экспертного совета пришли к необходимости подчеркнуть наличие существенных различий в лекарственных формах буспирона, представленного в виде таблеток с немедленным высвобождением 5 и 10 мг, а также таблеток с пролонгированным высвобождением 15 мг, которые не позволяют рассматривать эти лекарственные препараты как альтернативы и проводить взаимную замену. Данная рекомендация базируется на экспериментально установленных принципиальных различиях фармакокинетического профиля буспирона и его метаболитов, которые могут отражаться в профиле побочных эффектов и переносимости двух разных лекарственных форм, различиях режима дозирования, предполагающего необходимость титрования дозы для таблеток с немедленным высвобождением и отсутствие такой необходимости для таблеток с пролонгированным высвобождением, наличием доказательной базы и установленной терапевтической дозы при ФГ только для пролонгированной лекарственной формы буспирона [57].

Предложены варианты включения лекарственного препарата Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением 15 мг, в схемы терапии ФГ согласно возможным шифрам диагнозов по МКБ-10.

**Перечень основных нозологических единиц МКБ-10, потенциально сопровождающихся ФГ, при которых возможно использование лекарственного препарата Веспирейт®**

- G90—G99 Другие нарушения нервной системы
  - G90.8 Другие расстройства вегетативной [автономной] нервной системы
  - G90.9 Расстройство вегетативной [автономной] нервной системы неуточненное
- G40—G47 Эпизодические и пароксизмальные расстройства
  - G43 Мигрень
- I60—I69 Цереброваскулярные болезни:
  - I67 Другие цереброваскулярные болезни
  - I68 Поражения сосудов мозга при болезнях, классифицированных в других рубриках
  - I69 Последствия цереброваскулярных заболеваний

I70–I79 Болезни артерий, артериол и капилляров:

I70 Атеросклероз

I20–I25 Ишемическая болезнь сердца

I00–I99 Болезни системы кровообращения:

I10–I15 Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением

H80–H83 Болезни внутреннего уха:

H81 Нарушения вестибулярной функции:

H81.0 Болезнь Меньера (синдром Меньера)

H81.1 Доброкачественное пароксизмальное головокружение

H81.2 Вестибулярный нейронит

H81.3 Другие периферические головокружения

H81.4 Головокружение центрального происхождения

H81.8 Другие нарушения вестибулярной функции

H81.9 Нарушение вестибулярной функции неуточненное

H82 Вестибулярные синдромы при болезнях, классифицированных в других рубриках

H83 Другие болезни внутреннего уха:

H83.0 Лабиринтит

H83.1 Лабиринтная фистула

H83.2 Лабиринтная дисфункция

H83.3 Шумовые эффекты внутреннего уха

H83.8 Другие уточненные болезни внутреннего уха

H83.9 Болезнь внутреннего уха неуточненная

F30–F39 Расстройства настроения [аффективные расстройства]:

F30 Маниакальный эпизод (содержит 5 блоков диагнозов)

F31 Биполярное аффективное расстройство

F32 Депрессивный эпизод

F33 Рекуррентное депрессивное расстройство

F34 Устойчивые расстройства настроения [аффективные расстройства]

F38 Другие расстройства настроения [аффективные]

F39 Расстройство настроения [аффективное] неуточненное

F40–F48 Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства:

F40 Фобические тревожные расстройства

F41 Другие тревожные расстройства

F42 Обсессивно-компульсивное расстройство

F43 Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации

F44 Диссоциативные [конверсионные] расстройства

F45 Соматоформные расстройства

F48 Другие невротические расстройства

R40–R46 Симптомы и признаки, относящиеся к познавательной способности, восприятию, эмоциональному состоянию и поведению:

R42 Головокружение и нарушение устойчивости

A88 Другие вирусные инфекции центральной нервной системы, не классифицированные в других рубриках:

A88.1 Эпидемическое головокружение

Принимая во внимание широкое назначение в общетерапевтической и неврологической практике препаратов нейрометаболического, антиоксидантного и ноотропного действия в качестве симптоматического подхода при жалобах на головокружение и нарушения равновесия, участники экспертного совета соглашаются с нецелесообразностью такого подхода, так как отложенная диагностика ФГ после перенесенной периферической вестибулопатии или на фоне соматической патологии лишает пациентов своевременного доступа к доказанным вариантам терапии и приводит к срыву механизмов вестибулярной компенсации.

### Вестибулярная реабилитация при ФГ

Представленные рекомендации по рациональной фармакотерапии ФГ должны сопровождаться индивидуальными программами вестибулярной гимнастики и вестибулярной реабилитации для достижения долгосрочных результатов терапии. Реабилитация должна проводиться с учетом основных положений: начало на ранней стадии, предпочтение активной переподготовке, адаптация стандартных упражнений для пациента вместо использования стереотипных программ, обследование пациентов в стандартных условиях, использование статических и динамических упражнений, соответствие упражнений уровню вестибулярных нарушений и физическому состоянию пациента, выполнение упражнений до возникновения дискомфорта, избегание препаратов с седативным эффектом и применение препаратов, ускоряющих процесс восстановления, профилактика (устранение) тревоги и депрессии [58]. Реабилитация пациентов включает в себя снижение уровня (десенситизацию) повышенного ощущения неустойчивости, улучшение постуральной стабильности, повышение остроты зрения, снижение риска падений. Это достигается с помощью помещения пациентов в ситуации, обычно вызывающие у них симптомы (движения головой, наклоны, повороты и т. д.). Вестибулярная тренировка и индивидуальные упражнения оказывают положительный эффект в нивелировании нарушений равновесия, адекватно уменьшают симптомы, могут помочь пациентам избежать цикла неадаптивного контроля равновесия, перекалибровать вестибулярную систему, предотвратить рефрактерное укоренившееся ФГ, восстановить независимость в повседневной жизни и улучшить качество жизни [34]. Индивидуальные вестибулярные упражнения и оптокинетическая стимуляция (с использованием системы виртуальной реальности и дисплеем) один раз в неделю в течение 4 нед уменьшают ощущение головокружения, улучшая качество жизни и походку при ФГ [59]. Подход к лечению в виде интеграции виртуальной реальности и когнитивно-поведенческой терапии с дополнительным акцентом на эффекты со стороны опорно-двигательного аппарата является осуществимым и безопасным [60].

### Выводы

1. ФГ, которое в настоящее время определяется как ПППГ, представляет собой наиболее частый вид хронического невращательного головокружения.

2. Причины ПППГ окончательно не установлены, предполагается многофакторный характер заболевания, в качестве возможных провоцирующих причин отмечены центральные и периферические вестибулярные нарушения, тревожное расстройство, черепно-мозговая травма.
3. Диагноз ПППГ основывается на наличии чувства неустойчивости или невращательного головокружения, которое присутствует больше половины дней на протяжении 3 мес или более, при этом исключены другие возможные причины головокружения. В части случаев пациенты имеют признаки других заболеваний, однако они не позволяют объяснить выраженные нарушения профессиональной, бытовой и социальной адаптации.
4. В рутинной практике важно обратить внимание на основные клинические ситуации, при которых необходимо проводить дифференциальную диагностику ФГ:
  - а) пациенты после перенесенной периферической вестибулопатии (вестибулярный нейронит, лабиринтит);
  - б) пациенты с рецидивирующими приступами головокружения (ДППГ, вестибулярная мигрень, болезнь Меньера);
  - в) пациенты с синдромом дисфункции вегетативной нервной системы;
  - г) пациенты с цереброваскулярными и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями;
  - д) пациенты с травмой головы и шеи;
  - е) пациенты с диагностированным тревожным расстройством, фобиями, паническим расстройством и/или реакцией на тяжелый стресс и нарушения адаптации.
5. При ведении пациента с ПППГ требуются информирование пациента о природе его заболевания, образовательная программа для пациентов, использование методов психотерапии и вестибулярной реабилитации.
6. Буспирон в форме таблеток с пролонгированным высвобождением 15 мг, зарегистрированный по показанию «функциональное головокружение» [Веспирейт®, ЛП-№(002822)-(РГ-РУ)], является новым лекарственным препаратом с выраженной эффективностью и благоприятным профилем безопасности, подтвержденными в ходе рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований, выполненных на современном методологическом уровне.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Strupp M, Dlugaiczyk J, Ertl-Wagner BB, et al. Vestibular Disorders. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Apr 24;117(17):300-10. doi: 10.3238/arztebl.2020.0300
2. Brandt T, Dieterich M. The dizzy patient: don't forget disorders of the central vestibular system. *Nat Rev Neurol.* 2017 Jun;13(6):352-62. doi: 10.1038/nrneurol.2017.58. Epub 2017 Apr 21.
3. Hallett M, Aybek S, Dworetzky BA, et al. Functional neurological disorder: new subtypes and shared mechanisms. *Lancet Neurol.* 2022 Jun;21(6):537-50. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00422-1. Epub 2022 Apr 14.
4. Watson M, Woodward J, Strom LA. The Financial Burden of Functional Neurological Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023 Oct;23(10):637-43. doi: 10.1007/s11910-023-01298-8. Epub 2023 Sep 11.
5. Stone J, Hallett M, Carson A, et al. Functional disorders in the Neurology section of ICD-11: A landmark opportunity. *Neurology.* 2014 Dec 9;83(24):2299-301. doi: 10.1212/WNL.0000000000001063
6. Gelauff J, Stone J. Prognosis of functional neurologic disorders. *Handb Clin Neurol.* 2016;139:523-41. doi: 10.1016/B978-0-12-801772-2.00043-6
7. Dieterich M, Staab JP. Functional dizziness: from phobic postural vertigo and chronic subjective dizziness to persistent postural-perceptual dizziness. *Curr Opin Neurol.* 2017 Feb;30(1):107-13. doi: 10.1097/WCO.0000000000000417
8. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Barany Society. *J Vestib Res.* 2017;27(4):191-208. doi: 10.3233/VES-170622
9. Wang A, Zhou G, Lipson S, et al. Multifactorial Characteristics of Pediatric Dizziness and Imbalance. *Laryngoscope.* 2021 Apr;131(4):E1308-E1314. doi: 10.1002/lary.29024. Epub 2020 Aug 18.
10. Azzi JL, Khoury M, Seguin J, et al. Characteristics of persistent postural perceptual dizziness patients in a multidisciplinary dizziness clinic. *J Vestib Res.* 2022;32(3):285-93. doi: 10.3233/VES-190749
11. Staab JP. Psychiatric Considerations in the Management of Dizzy Patients. *Adv Otorhinolaryngol.* 2019;82:170-9. doi: 10.1159/000490286. Epub 2019 Jan 15.
12. Trindade A, Cabreira V, Goebel JA, et al. Predictors of persistent postural-perceptual dizziness (PPPD) and similar forms of chronic dizziness precipitated by peripheral vestibular disorders: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023 Nov;94(11):904-15. doi: 10.1136/jnnp-2022-330196. Epub 2023 Mar 20.
13. Kabaya K, Tamai H, Okajima A, et al. Presence of exacerbating factors of persistent perceptual-postural dizziness in patients with vestibular symptoms at initial presentation. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2022 Jan 25;7(2):499-505. doi: 10.1002/lio2.735
14. Padovan L, Becker-Bense S, Flanagan VL, et al. Anxiety and physical impairment in patients with central vestibular disorders. *J Neurol.* 2023 Nov;270(11):5589-99. doi: 10.1007/s00415-023-11871-3. Epub 2023 Aug 8.
15. Castro P, Bancroft MJ, Arshad Q, Kaski D. Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) from Brain Imaging to Behaviour and Perception. *Brain Sci.* 2022 Jun 8;12(6):753. doi: 10.3390/brainsci12060753
16. Jiang W, Sun J, Xiang J, et al. Altered Neuromagnetic Activity in Persistent Postural-Perceptual Dizziness: A Multifrequency Magnetoencephalography Study. *Front Hum Neurosci.* 2022 Mar 8;16:759103. doi: 10.3389/fnhum.2022.759103
17. Dieterich M, Brandt T. Central vestibular networking for sensorimotor control, cognition, and emotion. *Curr Opin Neurol.* 2024 Feb 1;37(1):74-82. doi: 10.1097/WCO.0000000000001233. Epub 2023 Nov 30.
18. Li K, Si L, Cui B, et al. Altered intra- and inter-network functional connectivity in patients with persistent postural-perceptual dizziness. *Neuroimage Clin.* 2020;26:102216. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102216. Epub 2020 Feb 18.
19. Yagi C, Morita Y, Kitazawa M, et al. Subtypes of Persistent Postural-Perceptual Dizziness. *Front Neurol.* 2021 Apr 16;12:652366. doi: 10.3389/fneur.2021.652366
20. Bigelow RT, Semenov YR, du Lac S, et al. Vestibular vertigo and comorbid cognitive and psychiatric impairment: the 2008 National Health Interview Survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Apr;87(4):367-72. doi: 10.1136/jnnp-2015-310319. Epub 2015 Apr 17.

21. Scarff JR, Lippmann S. Treating Psychiatric Symptoms in Persistent Postural Perceptual Dizziness. *Innov Clin Neurosci*. 2023 Dec 1;20(10-12):49-54.
22. Teh CS, Abdullah NA, Kamaruddin NR, et al. Home-based Vestibular Rehabilitation: A Feasible and Effective Therapy for Persistent Postural Perceptual Dizziness (A Pilot Study). *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2023 May;132(5):566-77. doi: 10.1177/00034894221111408. Epub 2022 Jul 6.
23. Зайцева ОВ, Оверченко КВ, Хирнеткина АФ. Вестибулярная мигрень в структуре головокружения: современные представления. *Лечащий врач*. 2019;(10):20-4. Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/n/vestibulyarnaya-migren-v-strukture-golovokruzheniya-sovremennyye-predstavleniya> [Zaytseva OV, Overchenko KV, Khirnetkina AF. Vestibular migraine in vertigo structure: modern views. *Lechashchiy vrach*. 2019;(10):20-4. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vestibulyarnaya-migren-v-strukture-golovokruzheniya-sovremennyye-predstavleniya> (In Russ.)].
24. Шаповалова МВ, Замерград МВ, Гусева АЛ, Байбакова ЕВ. Двусторонняя вестибулопатия у пациентов пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(10-2):16-21. doi: 10.17116/jnevro202012010216 [Shapovalova MV, Zamergrad MV, Guseva AL, Baibakova EV. Bilateral vestibulopathy in elderly patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(10-2):16-21. doi: 10.17116/jnevro202012010216 (In Russ.)].
25. Шевченко ЕВ, Рамазанов ГР, Петриков СС. Клиническая и инструментальная диагностика при остро возникшем головокружении. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021;10(1):48-57. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-48-57 [Shevchenko EV, Ramazanov GR, Petrikov SS. Clinical and Instrumental Diagnostics in Patients With Acute Dizziness. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo "Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'" = Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2021;10(1):48-57. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-48-57 (In Russ.)].
26. Дюкова ГМ, Крюков АИ, Макаров СА и др. Способ прогнозирования развития функционального головокружения после приступа доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):120-5. doi: 10.17116/jnevro2021121051120 [Dyukova GM, Kryukov AI, Makarov SA, et al. A method for prediction functional dizziness after benign paroxysmal positional vertigo. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5):120-5. doi: 10.17116/jnevro2021121051120 (In Russ.)].
27. Застенская ЕН, Антоненко ЛМ. Коморбидные расстройства и терапия при персистирующем постуральном перцептивном головокружении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):66-73. doi: 10.14412/2074-2711-2023-466-73 [Zastenskaya EN, Antonenko LM. Comorbid disorders and therapy of persistent postural perceptual dizziness. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):66-73. doi: 10.14412/2074-2711-2023-466-73 (In Russ.)].
28. Herdman D, Evetovits A, Everton HD, Murdin L. Is 'persistent postural perceptual dizziness' a helpful diagnostic label? A qualitative exploratory study. *J Vestib Res*. 2021;31(1):11-21. doi: 10.3233/VES-201518
29. Waterston J, Chen L, Mahony K, et al. Persistent Postural-Perceptual Dizziness: Precipitating Conditions, Co-morbidities and Treatment With Cognitive Behavioral Therapy. *Front Neurol*. 2021 Dec 24;12:795516. doi: 10.3389/fneur.2021.795516
30. Axer H, Finn S, Wassermann A, et al. Multimodal treatment of persistent postural-perceptual dizziness. *Brain Behav*. 2020 Dec;10(12):e01864. doi: 10.1002/brb3.1864. Epub 2020 Sep 28.
31. Kaski D. Neurological update: dizziness. *J Neurol*. 2020 Jun;267(6):1864-9. doi: 10.1007/s00415-020-09748-w. Epub 2020 Mar 4.
32. Herdman D, Norton S, Murdin L, et al. The INVEST trial: a randomised feasibility trial of psychologically informed vestibular rehabilitation versus current gold standard physiotherapy for people with Persistent Postural Perceptual Dizziness. *J Neurol*. 2022 Sep;269(9):4753-63. doi: 10.1007/s00415-022-11107-w. Epub 2022 Apr 10.
33. Teh CS, Prepageran N. The impact of disease duration in persistent postural-perceptual dizziness (PPPD) on the quality of life, dizziness handicap and mental health. *J Vestib Res*. 2022;32(4):373-80. doi: 10.3233/VES-210087
34. Nada EH, Ibraheem OA, Hassaan MR. Vestibular Rehabilitation Therapy Outcomes in Patients With Persistent Postural-Perceptual Dizziness. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019 Apr;128(4):323-9. doi: 10.1177/0003489418823017. Epub 2019 Jan 4.
35. Thompson KJ, Goetting JC, Staab JP, Shepard NT. Retrospective review and telephone follow-up to evaluate a physical therapy protocol for treating persistent postural-perceptual dizziness: A pilot study. *J Vestib Res*. 2015;25(2):97-103; quiz 103-4. doi: 10.3233/VES-150551
36. Whitney SL, Sparto PJ, Furman JM. Vestibular Rehabilitation and Factors That Can Affect Outcome. *Semin Neurol*. 2020 Feb;40(1):165-72. doi: 10.1055/s-0039-3402062. Epub 2019 Dec 30.
37. Yu YC, Xue H, Zhang YX, Zhou J. Cognitive Behavior Therapy as Augmentation for Sertraline in Treating Patients with Persistent Postural-Perceptual Dizziness. *Biomed Res Int*. 2018 Mar 7;2018:8518631. doi: 10.1155/2018/8518631
38. Webster KE, Kamo T, Smith L, et al. Non-pharmacological interventions for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Mar 13;3(3):CD015333. doi: 10.1002/14651858.CD015333.pub2
39. Singh K, Garcia-Gomar MG, Cauzzo S, et al. Structural connectivity of autonomic, pain, limbic, and sensory brainstem nuclei in living humans based on 7 Tesla and 3 Tesla MRI. *Hum Brain Mapp*. 2022 Jul;43(10):3086-112. doi: 10.1002/hbm.25836. Epub 2022 Mar 19.
40. Soto E, Vega R, Sesena E. Neuropharmacological basis of vestibular system disorder treatment. *J Vestib Res*. 2013;23(3):119-37. doi: 10.3233/VES-130494
41. Hoppes CW, Huppert TJ, Whitney SL, et al. Changes in Cortical Activation During Dual-Task Walking in Individuals With and Without Visual Vertigo. *J Neurol Phys Ther*. 2020 Apr;44(2):156-63. doi: 10.1097/NPT.0000000000000310
42. Li M, Yeh FC, Zeng Q, et al. The trajectory of the medial longitudinal fasciculus in the human brain: A diffusion imaging-based tractography study. *Hum Brain Mapp*. 2021 Dec 15;42(18):6070-86. doi: 10.1002/hbm.25670. Epub 2021 Oct 1.
43. Waselus M, Valentino RJ, Van Bockstaele EJ. Collateralized dorsal raphe nucleus projections: a mechanism for the integration of diverse functions during stress. *J Chem Neuroanat*. 2011 Jul;41(4):266-80. doi: 10.1016/j.jchemneu.2011.05.011. Epub 2011 May 30.
44. McCall AA, Miller DM, Yates BJ. Descending Influences on Vestibulospinal and Vestibulosympathetic Reflexes. *Front Neurol*. 2017 Mar 27;8:112. doi: 10.3389/fneur.2017.00112
45. Ahmed RU, Edgerton VR, Li S, et al. Buspirone Dose-Response on Facilitating Forelimb Functional Recovery in Cervical Spinal Cord Injured Rats. *Dose Response*. 2021 doi: 10.1177/1559325821998136
46. Develle Y, Leblond H. Biphasic Effect of Buspirone on the H-Reflex in Acute Spinal Decerebrated Mice. *Front Cell Neurosci*. 2020 Jan 15;13:573. doi: 10.3389/fncel.2019.00573
47. Loane C, Politis M. Buspirone: what is it all about? *Brain Res*. 2012 Jun 21;1461:111-8. doi: 10.1016/j.brainres.2012.04.032. Epub 2012 Apr 24.
48. Villas-Boas GR, Lavorato SN, Paes MM, et al. Modulation of the serotonergic receptor in the treatment of anxiety and depression: a narrative review of the experimental evidence. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(2):148. doi: 10.3390/ph14020148

49. Kikuchi T, Maeda K, Suzuki M, et al. Discovery research and development history of the dopamine D2 receptor partial agonists, aripiprazole and brexpiprazole. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021 Jun;41(2):134-43. doi: 10.1002/npr2.12180. Epub 2021 May 7.
50. Dawson LA. The discovery and development of vilazodone for the treatment of depression: a novel antidepressant or simply another SSRI? *Expert Opin Drug Discov*. 2013 Dec;8(12):1529-39. doi: 10.1517/17460441.2013.855195. Epub 2013 Nov 7.
51. Salaciak K, Pytko K. Biased agonism in drug discovery: Is there a future for biased 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists in the treatment of neuropsychiatric diseases? *Pharmacol Ther*. 2021 Nov;227:107872. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107872. Epub 2021 Apr 24.
52. Smith ALW, Harmer CJ, Cowen PJ, Murphy SE. The Serotonin 1A (5-HT<sub>1A</sub>) Receptor as a Pharmacological Target in Depression. *CNS Drugs*. 2023 Jul;37(7):571-85. doi: 10.1007/s40263-023-01014-7. Epub 2023 Jun 29.
53. Vegas-Suarez S, Morera-Herreras T, Requejo C, et al. Motor cortico-nigral and cortico-entopeduncular information transmission and its modulation by buspirone in control and after dopaminergic denervation. *Front Pharmacol*. 2022 Aug 30;13:953652. doi: 10.3389/fphar.2022.953652
54. Garrett AR, Hawley JS. SSRI-associated bruxism: A systematic review of published case reports. *Neurol Clin Pract*. 2018 Apr;8(2):135-41. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000433
55. Bostwick JM, Jaffee MS. Buspirone as an antidote to SSRI-induced bruxism in 4 cases. *J Clin Psychiatry*. 1999 Dec;60(12):857-60. doi: 10.4088/jcp.v60n1209
56. Prisco V, Iannaccone T, Di Grezia G. Use of buspirone in selective serotonin reuptake inhibitor-induced sleep bruxism. *Eur Psychiatry*. 2017;41(S1):s855-s855. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.01.1701
57. Остроумова ОД, Максимов МЛ, Замерград МВ и др. Оценка фармакокинетических параметров, безопасности и переносимости препарата Веспирейт® при его однократном и многократном приеме: результаты клинического исследования I фазы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):53-65. doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-53-65 [Ostroumova OD, Maksimov ML, Zamergrad MV, et al. Evaluation of pharmacokinetic parameters, safety and tolerability of single and multiple doses of Vespireit®: results of phase I clinical trial. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):53-65. doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-53-65 (In Russ.)].
58. Lacour M. Restoration of vestibular function: basic aspects and practical advances for rehabilitation. *Curr Med Res Opin*. 2006 Sep;22(9):1651-9. doi: 10.1185/030079906X115694
59. Choi S-Y, Choi J-H, Oh EH, et al. Effect of vestibular exercise and optokinetic stimulation using virtual reality in persistent postural-perceptual dizziness. *Sci Rep*. 2021 Jul 14;11(1):14437. doi: 10.1038/s41598-021-93940-z
60. Kristiansen L, Magnussen L, 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

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
18.04.2024/22.07.2024/23.07.2024

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Совет экспертов по функциональному головокружению был проведен Ассоциацией междисциплинарной медицины при поддержке компании АО «Валента Фарм». 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 expert council on functional dizziness was held by the Association of Interdisciplinary Medicine with the support of “Valenta Pharm” JSC. The conflict of interests did not affect the results of the study. 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.

Замерград М.В. <https://orcid.org/0000-0002-0193-2243>  
Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>  
Остроумова О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>  
Гусева А.Л. <https://orcid.org/0000-0002-7988-4229>  
Зайцева О.В. <https://orcid.org/0000-0002-4975-1310>  
Сиволап Ю.П. <https://orcid.org/0000-0002-4494-149X>  
Кукес И.В. <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>  
Воронов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-3859-6298>

# Лечение посттравматических когнитивных расстройств и астении: результаты наблюдательной программы



Камчатнов П.Р.<sup>1</sup>, Царапкина О.Ю.<sup>2</sup>, Малокова Н.Г.<sup>2</sup>,  
Мирецкая А.В.<sup>2</sup>, Даньшина Э.Ф.<sup>2</sup>, Скипетрова Л.А.<sup>2</sup>, Черёмин Р.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

<sup>1</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>2</sup>Россия, 109240, Москва, ул. Николаямская, 20, стр. 1

Посттравматические когнитивные нарушения (КН) и астения являются распространенными инвалидизирующими и часто обличительными проявлениями черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Актуален поиск эффективных лекарственных средств для использования при КН и астении после ЧМТ.

**Цель исследования** — изучение эффективности и безопасности препарата Проспекта в терапии посттравматических КН и астении в реальной клинической практике.

**Материал и методы.** В наблюдательной программе приняли участие 50 пациентов обоего пола в возрасте 21–45 лет (средний возраст — 41,5±5,9 года) с жалобами на КН, усталость после ЧМТ, полученной в течение последних 2 лет, которым назначался препарат Проспекта по 1 таблетке 2 раза в день в течение 4 нед. Когнитивные функции, в частности скорость переключения внимания, оценивали по методике «Таблицы Шульте», зрительно-моторные навыки — по Тесту прокладывания пути (Trail Making Test, TMT). Астенический синдром оценивали по субъективной шкале оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20). В конце лечения проводилась оценка безопасности терапии и исходов ЧМТ по дифференцированной шкале исходов ЧМТ Доброхотовой.

**Результаты.** Среднее время выполнения методики «Таблицы Шульте» через 4 нед терапии препаратом Проспекта уменьшилось на 16,2 с, части А TMT — на 6,6 с, части В — на 19,8 с ( $p < 0,0001$ ). Средний балл по шкале MFI-20 через 4 нед терапии снизился в среднем на 8 баллов ( $p < 0,0001$ ), преимущественно за счет повышения мотивации (на 22%), активности (на 16%) и снижения эмоциональной лабильности (на 20%). Средний балл по дифференцированной шкале исходов ЧМТ Доброхотовой к окончанию терапии составил 3,2±1,2 (легкая/средняя степень астении). Терапия препаратом Проспекта в 2 раза уменьшила число пациентов с клинически значимой психической астенией, сниженной мотивацией и пониженной активностью после ЧМТ. Нежелательных явлений не зарегистрировано.

**Заключение.** Препарат Проспекта может быть рекомендован для монотерапии пациентов с ЧМТ с целью улучшения когнитивных функций и уменьшения астенического синдрома в реальной клинической практике, что способствует повышению качества жизни и функциональной активности пострадавших.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения; астенический синдром; черепно-мозговая травма; терапия; Проспекта.

**Контакты:** Людмила Александровна Скипетрова; [lski@mail.ru](mailto:lski@mail.ru)

**Для ссылки:** Камчатнов ПР, Царапкина ОЮ, Малокова НГ, Мирецкая АВ, Даньшина ЭФ, Скипетрова ЛА, Черёмин РА. Лечение посттравматических когнитивных расстройств и астении: результаты наблюдательной программы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(4):14–20. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-14-20

## Treatment of post-traumatic cognitive disorders and asthenia: results of an observational study

Kamchatnov P.R.<sup>1</sup>, Tsarapkina O.Yu.<sup>2</sup>, Malukova N.G.<sup>2</sup>, Miretskaya A.V.<sup>2</sup>, Danshina E.F.<sup>2</sup>, Skipetrova L.A.<sup>2</sup>, Cheremin R.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology and Neurosurgery of Medical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation of the Moscow City Health Department, Moscow

<sup>1</sup>1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; <sup>2</sup>20, Nikoloyamskaya St., Build. 1, Moscow 109240, Russia

Post-traumatic cognitive impairment (CI) and asthenia are common, disabling and often obligatory manifestations of traumatic brain injury (TBI). The search for effective drugs against CI and asthenia after TBI is of great importance.

**Objective:** to investigate the efficacy and safety of Prospekta in the treatment of post-traumatic CI and asthenia in real-life clinical practice.

**Material and methods.** The observational study involved 50 patients of both sexes aged 21–45 years (mean age 41.5±5.9 years) with complaints of CI and fatigue after TBI received within the last 2 years, who were prescribed 1 tablet of Prospekta twice daily for 4 weeks. Cognitive functions, particularly the speed of attention switching, were assessed using the Schulte table method, visual-motor abilities were assessed using the Trail Making Test (TMT). Asthenic syndrome was assessed using the subjective asthenia rating scale (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20). At the end of treatment, the safety of therapy and TBI outcomes were assessed using Dobrokhotova's differentiated TBI outcomes scale.

**Results.** The average time to complete the Schulte table technique after 4 weeks of therapy with Prospekta decreased by 16.2 seconds, part A of the TMT — by 6.6 seconds and part B — by 19.8 seconds ( $p < 0.0001$ ). The average score on the MFI-20 scale decreased by an average of 8 points after 4 weeks of therapy ( $p < 0.0001$ ), which was mainly due to an increase in motivation (by 22%), activity (by 16%) and a decrease in emotional lability (by 20%). The average score on Dobrokhotova's differentiated TBI outcome scale at the end of therapy was  $3.2 \pm 1.2$  (mild/moderate asthenia). Treatment with Prospekta halved the number of patients with clinically significant mental asthenia, reduced motivation and reduced activity after TBI. No adverse events were recorded.

**Conclusion.** The drug Prospekta can be recommended for monotherapy in patients with TBI to improve cognitive function and reduce asthenic syndrome in real-life clinical practice, contributing to the improvement of quality of life and functional activity of the injured individuals.

**Keywords:** cognitive impairment; asthenic syndrome; traumatic brain injury; therapy; Prospekta.

**Contact:** Lyudmila Aleksandrovna Skipetrova; [lski@mail.ru](mailto:lski@mail.ru)

**For reference:** Kamchatnov PR, Tsarapkina OYu, Malyukova NG, Miretskaya AV, Danshina EF, Skipetrova LA, Cheremin RA. Treatment of post-traumatic cognitive disorders and asthenia: results of an observational study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(4):14–20. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-14-20

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — серьезная проблема современного здравоохранения, ежегодно затрагивающая миллионы лиц трудоспособного возраста по всему миру [1, 2]. Общемировая ежегодная заболеваемость ЧМТ составляет 823 случая на 100 тыс. населения [3], что соответствует более чем 50 млн пациентов [4]. ЧМТ чаще случается в детском возрасте, среди молодых лиц от 15 до 24 лет и лиц пожилого возраста — старше 65 лет. Среди ключевых причин ЧМТ рассматриваются падения и дорожно-транспортные происшествия [5].

Неврологические нарушения при ЧМТ развиваются из-за первичного повреждения мозга и следующего за ним вторичного ущерба, которые могут вызвать постоянное или временное расстройство неврологических функций. Травмирующее воздействие на церебральные структуры, помимо непосредственной гибели клеток, приводит к ишемии, запускающей анаэробный гликолиз и лактоацидоз, которые могут инициировать дегенерацию «тонких» нейроваскулярных ассоциаций и в конечном итоге вызвать некроз и апоптоз нейронов [6].

Когнитивные нарушения (КН) и астенический синдром после ЧМТ встречаются почти в 50% случаев и чаще связаны с диффузным аксональным повреждением [7]. М. McCrea и соавт. [8] обнаружили расстройство всех сфер когнитивных функций (КФ) у пациентов после ЧМТ [8]. Посттравматические КН с преимущественным снижением скорости переключения внимания и нарушением памяти могут в дальнейшем привести к значимому ухудшению качества жизни пациентов и их родственников [9–11]. Одним из наиболее распространенных и клинически значимых симптомов у пациентов с ЧМТ является нарушение рабочей памяти [12]. Сопутствующие психоземotionalные нарушения рассматриваются в качестве факторов риска развития КН после ЧМТ [13]. Возраст, пол, уровень образования и сопутствующие заболевания способны оказать влияние на тяжесть и стойкость КН, при этом дефицит управляющих функций и нарушения памяти особенно трудно поддаются лечению [14].

Прогноз восстановления КФ после ЧМТ варьирует в зависимости от тяжести и локализации травмы. Отмечено уменьшение выраженности КН с течением времени, в основном в течение первого года после травмы [15]. Однако имеются данные, свидетельствующие о негативной траектории посттравматических КН с их неуклонным прогрессированием [16].

В качестве средства терапии посттравматических КН и астенического синдрома может быть рассмотрен препарат Проспекта (ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ») [17]. Проспекта — лекарственный биологический препарат с мультимодальным действием и широким спектром эффектов, включая ноотропный, нейропротекторный, нейротрофический, нейрорепаративный, мембраностабилизирующий, антиоксидантный, антигипоксанта́нный и антиастенический, улучшающий интегративную активность мозга. В состав препарата входят антитела к мозгоспецифическому белку S100 аффинно очищенные модифицированные [17], изготовленные по градуальной технологии [18]. Препарат показал статистически значимую по сравнению с плацебо эффективность в терапии сосудистых КН различной степени выраженности [19–21] и астенических состояний [22], при этом демонстрируя благоприятный профиль безопасности, сопоставимый с плацебо-терапией [19–22].

**Цель исследования** — изучение эффективности и безопасности применения препарата Проспекта в условиях реальной клинической практики в терапии посттравматических КН и астенического синдрома.

**Материал и методы.** Наблюдательная программа проводилась с февраля 2023 г. по январь 2024 г. после получения разрешения от локального этического комитета «Центра патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения г. Москвы» (ЦПРН) №5/2023 от 18.01.2023. В исследовании, включившем 50 пациентов, приняли участие неврологи, нейропсихологи из ЦПРН.

**Основные критерии включения:**

- амбулаторные пациенты мужского и женского пола от 18 до 45 лет;
- наличие жалоб на КН (снижение памяти, концентрации внимания, невозможность подобрать нужные слова в разговоре и т. д.) и/или астению (слабость, усталость, утомляемость, снижение работоспособности и т. д.);
- ЧМТ (сотрясение, ушиб головного мозга легкой, средней и тяжелой степени тяжести), полученная в течение последних двух лет, предшествующих включению в программу;
- решение лечащего врача о назначении препарата Проспекта (по 1 таблетке 2 раза в день в течение 1 мес);

- отсутствие синдрома последствий интенсивной терапии в анамнезе;
- отсутствие ноотропной и антиастенической терапии за неделю до включения в программу.

Во время визита 1 (день  $1 \pm 3$  дня) и визита 2 (неделя  $4 \pm 3$  дня) врач собирал жалобы, анамнез, проводил объективное обследование, оценивал витальные показатели, регистрировал сопутствующие заболевания и их терапию. Во время каждого визита врач проводил оценку КФ, включая скорость переключения внимания по методике «Таблицы Шульте» [23], темп нервно-психических процессов и зрительно-моторных навыков – по Тесту прокладывания пути (Trail Making Test, TMT) [24], регистрировал выраженность астенического синдрома по субъективной шкале оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) и ее субшкалам [25]. Дополнительно оценивалась безопасность лечения препаратом Проспекта. Во время визита 2 врач заполнял дифференцированную шкалу исходов ЧМТ Доброхотовой (далее – Шкала исходов ЧМТ) [26].

Для анализа эффективности и безопасности терапии исходно и через 4 нед оценивались:

- среднее время выполнения методики «Таблицы Шульте» и ТМТ в секундах;
- средний балл по шкале MFI-20 и ее субшкалам;
- средний балл по шкале исходов ЧМТ;
- количество нежелательных явлений (НЯ), их степень тяжести и связь с приемом препарата.

Дополнительно исследуемая когорта пациентов была ранжирована на группы в зависимости от значений Шкалы исходов ЧМТ, полученных во время визита 2. Критерием распределения пациентов в группы служило значение Шкалы исходов ЧМТ  $\leq 4$  баллов. Кроме этого, была выделена группа пациентов с клинически значимой астенией по результатам тестирования по субшкалам MFI-20 ( $\geq 12$  баллов) во время визитов 1 и 2.

В исследование было включено 50 пациентов, данные которых использовались для оценки эффективности и безопасности терапии препаратом Проспекта. Средний возраст пациентов составил  $41,5 \pm 5,9$  года, минимальный возраст – 21 год, максимальный – 45 лет. Среди участников исследования преобладали мужчины – 32 респондента (64%). Ушиб головного мозга легкой степени тяжести получили 16 (32,0%) пациентов, тяжелой степени тяжести – 13 (26,0%), среднетяжелый ушиб головного мозга и сотрясение – 11 (22,0%) и 10 (20,0%) соответственно.

Из сопутствующих заболеваний встречались: болезни нервной системы ( $n=3$ ; 6%) – эпилепсия, парциальные судороги; болезни сердечно-сосудистой системы ( $n=2$ ; 4,0%) – эссенциальная гипертензия; болезни репродуктивной системы ( $n=1$ ; 2,0%) – простатит.

Среди препаратов сопутствующей терапии преобладали противоэпилептические лекарственные средства и антигипертензивные препараты.

**Статистический анализ.** При распределении данных, отличных от нормального, для сравнения результатов во время визитов 1 и 2 использовался Т-критерий Вилкоксона. Доли пациентов оценивались с помощью методов частотного анализа, которые включали точный критерий Фишера. Данные по безопасности, сопутствующим заболеваниям и их терапии представлены в виде описательной статистики.

**Результаты.** Среднее время, затрачиваемое пациентами на выполнение методики «Таблицы Шульте» и ТМТ исходно и на 4-й неделе терапии препаратом Проспекта, отражено в табл. 1. Статистически значимое уменьшение среднего времени выполнения методики «Таблицы Шульте» и ТМТ продемонстрировано к 4-й неделе терапии:  $\Delta_{2-1} - 16,2$  с и  $\Delta_{2-1} - 6,6$  с (часть А), 19,8 (часть В).

Средний балл по шкале MFI-20 исходно и на 4-й неделе лечения препаратом Проспекта представлен в табл. 2. Статистически значимое уменьшение среднего балла шкалы MFI-20 отмечено к 4-й неделе терапии ( $\Delta_{2-1} - 7,9$  балла).

Таблица 1. Среднее время и динамика среднего времени выполнения методики «Таблицы Шульте» и ТМТ через 4 нед терапии препаратом Проспекта, с

Table 1. Average time and dynamics of the average time for performing the Schulte test and Trial Making Test after 4 weeks of therapy with Prospekta, seconds

Показатель	n	M $\pm$ SD	Min	Max	p*
<i>Таблицы Шульте</i>					
Визит 1	50	196 $\pm$ 173	31	750	n/a
Визит 2	50	179 $\pm$ 158	26,6	745	n/a
$\Delta_{2-1}$	50	16,2 $\pm$ 31,6	-32	144	<0,0001
<i>TMT, часть А</i>					
Визит 1	50	70,4 $\pm$ 76,8	19	540	n/a
Визит 2	50	63,7 $\pm$ 71,5	17	501	n/a
$\Delta_{2-1}$	50	6,6 $\pm$ 8,1	-6	39	<0,0001
<i>TMT, часть В</i>					
Визит 1	50	148 $\pm$ 132	35	900	n/a
Визит 2	50	128 $\pm$ 97,7	33	650	n/a
$\Delta_{2-1}$	50	19,8 $\pm$ 46,7	-67	250	<0,0001

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: \* – в силу ненормальности распределения данных использовался парный критерий Вилкоксона. М – среднее; SD – стандартное отклонение; Min – минимальное значение; Max – максимальное значение; n/a – неприменимо.

Таблица 2. Средний балл и динамика среднего балла по шкале MFI-20 через 4 нед терапии препаратом Проспекта

Table 2. Average score and dynamics of average score on the MFI-20 scale after 4 weeks of therapy with Prospekta

Показатель	n	M $\pm$ SD	Min	Max	p*
Визит 1	50	53,2 $\pm$ 19,5	20	93	n/a
Визит 2	50	45,1 $\pm$ 16,7	20	88	n/a
$\Delta_{2-1}$	50	8,1 $\pm$ 10,8	-24	38	<0,0001

Отдельно по каждой из субшкал MFI-20 наблюдалось статистически значимое уменьшение средних баллов к 4-й неделе лечения препаратом Проспекта. Динамика средних значений по субшкалам MFI-20 на фоне исследуемой терапии представлена на рис. 1.

Средний балл по шкале исходов ЧМТ к окончанию 4-й недели терапии препаратом Проспекта составил  $3,2 \pm 1,2$ , что соответствовало средней степени выраженности астении в виде способности осуществлять прежнюю трудовую деятельность (при необходимости), но не так эффективно, как до ЧМТ. Дополнительно анализировалась доля пациентов с различным количеством баллов по шкале исходов ЧМТ. Через 4 нед терапии препаратом Проспекта число пациентов в группе 1 ( $\leq 4$  баллов, что соответствовало умеренной, легкой астении или отсутствию астении) составило 43 (86%), в группе 2 ( $>4$  баллов – инвалидизирующая

астения) – 7 (14%). Число пациентов в группах значимо различалось ( $p < 0,05$ ).

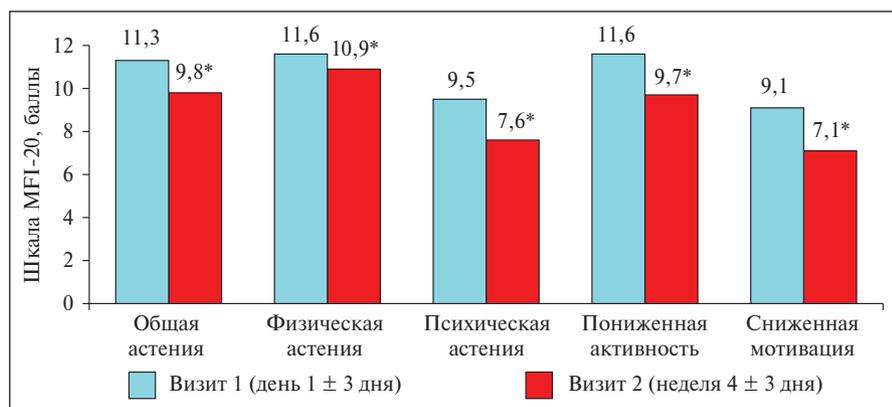
После 4 нед терапии препаратом Проспекта доля пациентов с клинически значимой астенией ( $\geq 12$  баллов по соответствующим субшкалам MFI-20) уменьшилась в 6 раз. Доля пациентов с клинически значимой психической астенией составила 6% во время визита 2 против 36% во время визита 1 ( $p < 0,01$ ), с пониженной активностью – 54% против 32% ( $p < 0,01$ ), со сниженной мотивацией – 10% против 32% ( $p < 0,01$ ; рис. 2).

За весь период применения препарата Проспекта (каждый из пациентов принял по 120 таблеток) не было зафиксировано НЯ. Случаев негативного лекарственного взаимодействия препарата Проспекта с лекарственными средствами сопутствующей терапии не выявлено. Серьезных НЯ не зарегистрировано.

При анализе параметров безопасности в ходе терапии препаратом Проспекта показано, что динамика показателей жизненно важных функций (систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений) не имела статистически значимых изменений между визитами 1 и 2.

**Обсуждение.** Результаты наблюдательной программы демонстрируют эффективность и безопасность применения препарата Проспекта в терапии посттравматических КН и астении. Отмечено статистически значимое повышение скорости переключения внимания на 10% (методика «Таблицы Шульте», см. табл. 1) и ускорение зрительно-моторных навыков на 14% (ТМТ, см. табл. 1) к окончанию 4-й недели терапии препаратом Проспекта. Улучшение нейродинамических свойств, регулирующих особенности протекания процессов возбуждения и торможения в головном мозге после ЧМТ, клинически проявлялось повышением концентрации внимания и памяти на текущие события, способностью лучше ориентироваться в малознакомой местности и запоминать новые имена, пересказывать только что прочитанное, восстановлением чувств времени, снижением рассеянности и трудностей подбора слов при разговоре.

Статистически значимые изменения, отмеченные по данным шкалы MFI-20 и ее субшкал (см. табл. 2), свидетельствуют о способности препарата Проспекта на 15% уменьшать выраженность астении посттравматического генеза, отличающейся своей стойкостью и коморбидностью с другими проявлениями посткоммоцион-

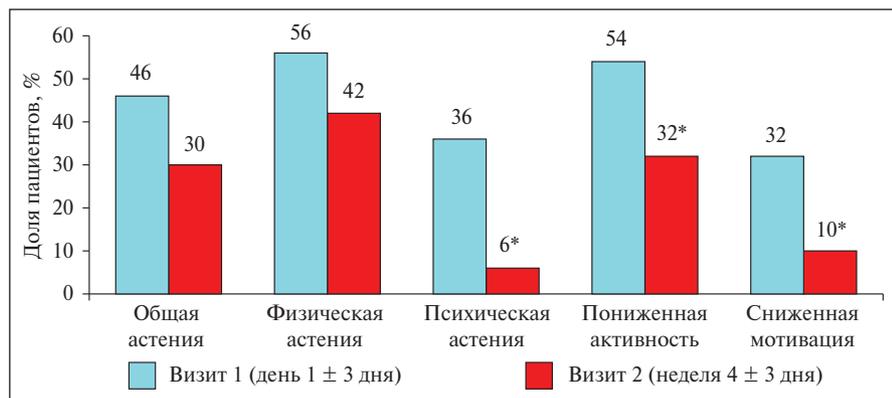


**Рис. 1.** Динамика средних баллов по субшкалам MFI-20 через 4 нед терапии препаратом Проспекта.

\* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ )

**Fig. 1.** Dynamics of average scores on MFI-20 subscales after 4 weeks of treatment with Prospekta.

\*  $p < 0.05$  statistically significant



**Рис. 2.** Доля пациентов с клинически значимой астенией ( $\geq 12$  баллов) по соответствующим субшкалам MFI-20 исходно и через 4 нед терапии препаратом Проспекта.

\* – различия статистически значимы ( $p < 0,01$ )

**Fig. 2.** The proportion of patients with clinically significant asthenia ( $\geq 12$  points) according to MFI-20 subscales at baseline and after 4 weeks of treatment with Prospekta.

\*  $p < 0,01$  statistically significant

ного синдрома. Основные представления о патогенезе астенического синдрома включают дефицит энергетических процессов, нарушение церебральной перфузии, воспалительные/нейровоспалительные процессы, в том числе активирующие микроглию и приводящие к нейродинамическим нарушениям за счет снижения возбуждающего влияния ретикулярной формации. В отличие от астении при хронической цереброваскулярной патологии, обусловленной имеющимися эмоциональными нарушениями, астения при ЧМТ сопровождается стойкой головной болью, головокружением, инсомнией, гиперактуальностью, пониженным фоном настроения и другими проявлениями посткоммоционного синдрома. Выраженность астении посттравматического происхождения не всегда имеет прямую зависимость от тяжести ЧМТ. Четырехнедельная терапия препаратом Проспекта способствовала повышению мотивации на 22%, активности — на 16% и снижению эмоциональной лабильности на 20% по данным шкалы MFI-20 (см. рис. 1). Клинически пациенты отмечали уменьшение повышенной утомляемости, истощаемости и нетерпеливости, улучшение настроения, повышение самообладания и способность к длительному умственному и физическому напряжению на первой неделе терапии. Препарат Проспекта — один из лидеров по антиастеническому эффекту среди ноотропных препаратов.

Уменьшение доли пациентов с клинически значимой астенией на фоне терапии препаратом Проспекта подчеркивает антиастеническое действие препарата в случае максимально выраженных нарушений. Отмечено двукратное уменьшение числа пациентов с клинически значимой психической астенией, сниженной мотивацией и пониженной активностью.

Обычно исходы ЧМТ средней степени тяжести распределяются таким образом, что приблизительно у 60% респондентов отмечается регресс неврологической симптоматики (от 1 до 4 баллов включительно по Шкале исходов ЧМТ) [27, 28]. По данным проведенной наблюдательной программы, аналогичный исход ЧМТ был отмечен у 86% пациентов, что демонстрирует потенциальную возможность препарата улучшать исход ЧМТ в 1,4 раза.

Таким образом, в ходе наблюдательной программы продемонстрировано положительное влияние препарата Проспекта на ключевые показатели нейропсихологиче-

ского состояния пациентов. Вероятные причины позитивных изменений можно объяснить регуляторным механизмом действия препарата, который включает нормализацию функциональной активности мозгоспецифического белка S100B и восстановление процессов активации и торможения в головном мозге, что, в свою очередь, приводит к улучшению КФ и снижению выраженности астении после ЧМТ.

Препарат Проспекта продемонстрировал высокий профиль безопасности и переносимости, не вызвав НЯ (включая серьезные НЯ) и не влияя на витальные функции пациентов. Отсутствие негативного лекарственного взаимодействия подтверждает возможность безопасного применения препарата в комплексной терапии у этой категории пациентов.

Ограничением данного исследования является оценка только нескольких сфер КФ без регистрации психоэмоциональных нарушений, небольшой размер выборки (50 пациентов), отсутствие группы сравнения с использованием плацебо. Для получения более достоверных данных необходимы дальнейшие наблюдения с большим количеством участников в рамках многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований с полным нейропсихологическим тестированием.

**Заключение.** Прогноз восстановления КФ и уменьшения выраженности астенического синдрома после ЧМТ является изменчивым и индивидуальным, поэтому лечение должно быть адаптировано к конкретным потребностям и целям каждого пациента. Реабилитационные программы, когнитивные тренировки и фармакологические вмешательства показали свою эффективность в улучшении КФ и уменьшении астении у некоторых пациентов, но необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить наиболее эффективные методы лечения для этой группы больных [28].

Таким образом, препарат Проспекта может быть рекомендован для применения в виде монотерапии у пациентов с ЧМТ для улучшения КФ и уменьшения астенического синдрома в реальной клинической практике, что способствует повышению качества жизни и функциональной активности пострадавших.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Левин ОС, Чимагомедова АШ. Когнитивные нарушения при черепно-мозговой травме. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2019;(2):33-43. [Levin OS, Chimagomedova AS. Cognitive impairment in traumatic brain injury. *Sovremennaya terapiya v psikhiiatrii i nevrologii = Modern Therapy in Psychiatry and Neurology*. 2019;(2):33-43 (In Russ.)].
2. Mavroudis I, Kazis D, Chowdhury R, et al. Post-Concussion Syndrome and Chronic Traumatic Encephalopathy: Narrative Review on the Neuropathology, Neuroimaging and Fluid Biomarkers. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 18;12(3):740. doi: 10.3390/diagnostics12030740
3. Witcher KG, Bray CE, Chunchai T, et al. Traumatic Brain Injury Causes Chronic Cortical Inflammation and Neuronal Dysfunction Mediated by Microglia. *J Neurosci*. 2021 Feb 17;41(7):1597-616. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2469-20.2020. Epub 2021 Jan 15.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Injury prevention & control: Fatal Injury Trends (15 June 2024). Available at: <https://www.cdc.gov/injury/wisqars/fatal/trends.html>
5. Jiang JY, Gao GY, Feng JF, et al. Traumatic brain injury in China. *Lancet Neurol*. 2019 Mar;18(3):286-95. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30469-1. Epub 2019 Feb 12.
6. Kabatas S, Civelek E, Boyali O, et al. Safety and efficiency of Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cell administration in patients with traumatic brain injury: First results of a phase I study. *World J Stem Cells*. 2024 Jun 26;16(6):641-55. doi: 10.4252/wjsc.v16.i6.641
7. Howlett JR, Nelson LD, Stein MB. Mental Health Consequences of Traumatic Brain Injury. *Biol Psychiatry*. 2022 Mar 1;91(5):413-20. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.09.024. Epub 2021 Oct 2.
8. McCrea M, Guskiewicz K, Doncevic S, et al. Day of injury cognitive performance on the Military Acute Concussion Evaluation

- (MACE) by U.S. military service members in OEF/OIF. *Mil Med.* 2014 Sep;179(9):990-7. doi: 10.7205/MILMED-D-13-00349
9. Calvillo M, Irimia A. Neuroimaging and Psychometric Assessment of Mild Cognitive Impairment After Traumatic Brain Injury. *Front Psychol.* 2020 Jul 7;11:1423. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01423
10. Arciniegas DB, Topkoff J, Silver JM. Neuropsychiatric Aspects of Traumatic Brain Injury. *Curr Treat Options Neurol.* 2000 Mar;2(2):169-86. doi: 10.1007/s11940-000-0017-y
11. Holder S. Cognitive impairment in traumatic brain injury cases. *Head Brain Injuries.* 2018;2:34-6.
12. Chung S, Wang X, Fieremans E, et al. Altered Relationship between Working Memory and Brain Microstructure after Mild Traumatic Brain Injury. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019 Sep;40(9):1438-44. doi: 10.3174/ajnr.A6146. Epub 2019 Aug 1.
13. Keatley ES, Bombardier CH, Watson E, et al. Cognitive Performance, Depression, and Anxiety 1 Year After Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2023 May-Jun 01;38(3):E195-E202. doi: 10.1097/HTR.0000000000000819. Epub 2022 Oct 14.
14. Li F, Lu L, Shang S, et al. Disrupted functional network connectivity predicts cognitive impairment after acute mild traumatic brain injury. *CNS Neurosci Ther.* 2020 Oct;26(10):1083-91. doi: 10.1111/cns.13430. Epub 2020 Jun 25.
15. Walker WC, O'Neil ME, Ou Z, et al. Can mild traumatic brain injury alter cognition chronically? A LIMBIC-CENC multicenter study. *Neuropsychology.* 2023 Jan;37(1):1-19. doi: 10.1037/neu0000855. Epub 2022 Sep 29.
16. Crane PK, Gibbons LE, Dams-O'Connor K, et al. Association of Traumatic Brain Injury With Late-Life Neurodegenerative Conditions and Neuropathologic Findings. *JAMA Neurol.* 2016 Sep 1;73(9):1062-9. doi: 10.1001/jama-neurol.2016.1948
17. Инструкция по медицинскому применению препарата Проспекта. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по ссылке: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=13b7d400-1129-44a7-b96a-26dc2e9c2fe0](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=13b7d400-1129-44a7-b96a-26dc2e9c2fe0) (дата обращения 27.05.2024). [Instructions for medical use of the drug Prospekt. State Register of Medicines. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=13b7d400-1129-44a7-b96a-26dc2e9c2fe0](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=13b7d400-1129-44a7-b96a-26dc2e9c2fe0) (accessed 27.05.2024) (In Russ.)].
18. Общая фармакопейная статья Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания, ОФС.1.7.0001 Биологические лекарственные препараты, полученные на основе градуальной технологии. Доступно по ссылке: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/063/400/original/%D0%A4%D0%A1\\_%D0%91%D0%B8%D0%BE%D0%BB\\_%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%BF%D0%BE%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8V%D0%BE%D1%81%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B5\\_%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%B4%D1%83%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B9\\_%D1%82%D0%B5%D1%85%D0%BD%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8.doc?1690467843](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/063/400/original/%D0%A4%D0%A1_%D0%91%D0%B8%D0%BE%D0%BB_%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%BF%D0%BE%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8V%D0%BE%D1%81%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B5_%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%B4%D1%83%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B9_%D1%82%D0%B5%D1%85%D0%BD%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8.doc?1690467843) (дата обращения 27.06.2024). [General pharmacopoeial article of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XV edition, OFS.1.7.0001 Biological medicinal products obtained on the basis of gradual technology. Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/063/400/original/%D0%A4%D0%A1\\_%D0%91%D0%B8%D0%BE%D0%BB\\_%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%BF%D0%BE%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8V%D0%BE%D1%81%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B5\\_%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%B4%D1%83%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B9\\_%D1%82%D0%B5%D1%85%D0%BD%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8.doc?1690467843](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/063/400/original/%D0%A4%D0%A1_%D0%91%D0%B8%D0%BE%D0%BB_%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%BF%D0%BE%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8V%D0%BE%D1%81%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B5_%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%B4%D1%83%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B9_%D1%82%D0%B5%D1%85%D0%BD%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8.doc?1690467843) (accessed 27.06.2024) (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 = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 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, Mkhitarjan 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 = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(7):41-9. doi: 10.17116/jnevro202312307141 (In Russ.)].
21. Хасанова ДР, Якупова АА, Камчатнов ПР и др. Терапия когнитивных нарушений у пациентов с инфарктом мозга в системе внутренних сонных артерий: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(1):24-32. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-24-32 [Khasanova DR, Yakupova AA, Kamchatnov PR, et al. Therapy of cognitive impairment in patients with cerebral infarction in the internal carotid artery system: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(1):24-32. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-24-32 (In Russ.)].
22. 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.)].
23. Рубинштейн СЯ. Экспериментальные методики патопсихологии. Москва: ЭКСМО-Пресс; 1999. 448 с. [Rubinstein S.Ya. Experimental methods of pathopsychology. Moscow: EKSMO-Press; 1999. 448 p. (In Russ.)].
24. Reitan RM. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Motor Skills.* 1958;8:271-6.
25. 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
26. Зайцев ОС, Царенко СВ. Нейрореаниматология. Выход из комы (терапия посткоматозных состояний). 2-е изд., пер. и доп. Москва: Литасс; 2014. 160 с. [Zaitsev OS, Tsarenko SV. Neuroreanimatology. Coming out of a coma (therapy for post-comatose states). 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: Litass; 2014. 160 p. (In Russ.)].
27. Немкова СА. Современные подходы к диагностике и лечению последствий черепно-мозговой травмы у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии*

им. С.С. Корсакова. 2022;122(6):20-9.  
doi: 10.17116/jnevro202212206120

[Nemkova SA. Modern approaches to the diagnostics and treatment of the consequences of traumatic brain injury in children and adolescents. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal*

*of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(6):20-9.  
doi: 10.17116/jnevro202212206120 (In Russ.)].

28. Соловьева ЭЮ, Карнеев АН, Амелина ИП. Лечение больных с последствиями черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(3):26-33.  
doi: 10.17116/jnevro202312303126

[Solovieva EYu, Karneev AN, Amelina IP. Treatment of diseases with consequences of traumatic brain injury. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(3):26-33.  
doi: 10.17116/jnevro202312303126 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.04.2024/19.07.2024/20.07.2024

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Материя Медика». 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 article is sponsored by Materia Medica. The conflict of interests did not affect the results of the study. 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.

Камчатнов П.Р. <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

Царапкина О.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-3807-4211>

Малокова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1142-0804>

Мирецкая А.В. <https://orcid.org/0009-0003-0965-0608>

Даньшина Э.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-0368-2177>

Скипетрова Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-6019-4981>

Черёмин Р.А. <https://orcid.org/0000-0001-6018-6327>

# Кинезиотерапия при болевой форме диабетической полиневропатии



Мандра Е.В.<sup>1</sup>, Парфенов В.А.<sup>1</sup>, Ахмеджанова Л.Т.<sup>1</sup>, Шулакова Е.С.<sup>1</sup>, Фадеев В.В.<sup>2</sup>, Амосова М.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и <sup>2</sup>кафедра эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>1</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 119435, Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1

**Цель исследования** — оценка влияния кинезиотерапии на интенсивность невропатического болевого синдрома, физическую активность и эмоциональное состояние пациентов с диабетической полиневропатией (ДПН).

**Материал и методы.** В исследование включено 65 пациентов с болевой формой ДПН, которые были случайным образом разделены на две группы: группа стандартной терапии (СТ) и группа расширенной терапии (РТ), в которой дополнительно проводилось три-четыре очных занятия по формированию 15-минутного индивидуального комплекса упражнений. Оценка характера невропатической боли проводилась с помощью Шкалы общей оценки симптомов невропатии (Neuropathy Total Symptom Score — 9, NTSS-9). Интенсивность болевого синдрома оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), эмоциональное состояние пациентов — по Шкале депрессии Бека, Шкале тревоги Спилбергера (с оценкой личностной тревожности). Обследование проводилось исходно, через 3 и 6 мес. Исходно пациенты в группах СТ и РТ не различались ( $p \geq 0,05$ ) по таким параметрам, как оценка интенсивности боли по ВАШ ( $6,65 \pm 1,93$  и  $6,07 \pm 1,91$  балла соответственно), невропатической боли по NTSS-9 ( $13,65 \pm 4,54$  и  $11,79 \pm 5,09$  балла соответственно), физической активности по IPAQ-SF ( $20,1 \pm 10,0$  и  $18,8 \pm 9,1$  балла), личностной тревожности по шкале Спилбергера ( $51,00 \pm 6,10$  и  $47,33 \pm 9,73$  балла), депрессии по шкале Бека ( $15,75 \pm 7,77$  и  $14,67 \pm 8,73$  балла).

**Результаты.** После лечения в группе РТ отмечалось более значительное, чем в группе СТ, снижение интенсивности боли по ВАШ — соответственно до  $3,67 \pm 2,55$  и  $6,10 \pm 1,41$  балла через 3 мес ( $p < 0,05$ ) и до  $2,60 \pm 1,45$  и  $5,80 \pm 1,06$  балла через 6 мес ( $p < 0,001$ ), снижение невропатической боли по шкале NTSS-9 до  $4,88 \pm 4,39$  и  $13,13 \pm 2,96$  балла через 3 мес ( $p < 0,001$ ) и до  $3,55 \pm 2,52$  и  $13,08 \pm 3,86$  балла через 6 мес ( $p < 0,001$ ), снижение личностной тревожности по шкале Спилбергера до  $42,33 \pm 7,66$  и  $51,30 \pm 7,22$  балла через 6 мес ( $p = 0,01$ ), снижение депрессии по шкале Бека до  $10,07 \pm 9,31$  и  $16,70 \pm 4,34$  через 6 мес ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Кинезиотерапия в комплексной терапии ДПН приводит к уменьшению болевого синдрома, улучшению функционального и эмоционального состояния пациентов.

**Ключевые слова:** невропатическая боль; болевая диабетическая полиневропатия; кинезиотерапия; тревога; депрессия; комплексное лечение.

**Контакты:** Екатерина Владимировна Мандра; [emandra97@mail.ru](mailto:emandra97@mail.ru)

**Для ссылки:** Мандра ЕВ, Парфенов ВА, Ахмеджанова ЛТ, Шулакова ЕС, Фадеев ВВ, Амосова МВ. Кинезиотерапия при болевой форме диабетической полиневропатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(4):21–27. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-21-27

## Kinesiotherapy in painful diabetic polyneuropathy

Mandra E.V.<sup>1</sup>, Parfenov V.A.<sup>1</sup>, Akhmedzhanova L.T.<sup>1</sup>, Shulakova E.S.<sup>1</sup>, Fadeev V.V.<sup>2</sup>, Amosova M.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nervous Diseases and Neurosurgery and <sup>2</sup>Department of Endocrinology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

<sup>1</sup>11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; <sup>2</sup>1, Pogodinskaya St., Build. 1, Moscow 119435, Russia

**Objective:** to evaluate the effect of kinesiotherapy on the intensity of neuropathic pain, physical activity and emotional state of patients with diabetic polyneuropathy (DPN).

**Material and methods.** The study included 65 patients with a painful form of DPN who were randomly divided into two groups: the standard therapy (ST) group and the extended therapy (ET) group, in which three to four additional face-to-face sessions were conducted to create a 15-minute individualized exercise program. The type of neuropathic pain was assessed using the Neuropathy Total Symptom Score — 9 (NTSS-9). Pain intensity was assessed using a visual analogue scale (VAS), patients' emotional state was assessed using the Beck Depression Scale and the Spielberger Anxiety Scale (with an assessment of personal anxiety). The examination was carried out at baseline, and after 3 and 6 months. At baseline, patients in the ST and ET groups did not differ ( $p \geq 0,05$ ) in parameters such as pain intensity according to VAS ( $6.65 \pm 1.93$  and  $6.07 \pm 1.91$  points respectively), neuropathic pain according to NTSS-9 ( $13.65 \pm 4.54$  and  $11.79 \pm 5.09$  points respectively), physical activity according to IPAQ-SF ( $20.1 \pm 10.0$  and  $18.8 \pm 9.1$  points), personal anxiety according to Spielberger scale ( $51.00 \pm 6.10$  and  $47.33 \pm 9.73$  points), depression according to Beck scale ( $15.75 \pm 7.77$  and  $14.67 \pm 8.73$  points).

**Results.** After treatment, there was a more significant reduction in pain intensity according to VAS in the ET group than in the ST group — to  $3.67 \pm 2.55$  and  $6.10 \pm 1.41$  points respectively after 3 months ( $p < 0,05$ ) and to  $2.60 \pm 1.45$  and  $5.80 \pm 1.06$  points respectively after 6 months ( $p < 0,001$ ), reduction in neuropathic pain according to NTSS-9 scale to  $4.88 \pm 4.39$  and  $13.13 \pm 2.96$  points after 3 months ( $p < 0,001$ ) and to

3.55±2.52 and 13.08±3.86 points after 6 months ( $p<0.001$ ), a decrease on the personal Spielberger Anxiety Scale to 42.33±7.66 and 51.30±7.22 points after 6 months ( $p=0.01$ ), a decrease on the Beck Depression Scale to 10.07±9.31 and 16.70±4.34 after 6 months ( $p<0.05$ ).

**Conclusion.** Kinesiotherapy in complex therapy of DPN leads to a reduction in pain and an improvement in functional and emotional state of patients.

**Keywords:** neuropathic pain; painful diabetic polyneuropathy; kinesiotherapy; anxiety; depression; complex treatment.

**Contact:** Ekaterina Vladimirovna Mandra; emandra97@mail.ru

**For reference:** Mandra EV, Parfenov VA, Akhmedzhanova LT, Shulakova ES, Fadeev VV, Amosova MV. Kinesiotherapy in painful diabetic polyneuropathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(4):21–27.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2024-4-21-27

Значительное экономическое влияние сахарного диабета (СД) и его осложнений на систему здравоохранения сложно переоценить [1]. Большая часть расходов приходится на немедицинские затраты, связанные с временной нетрудоспособностью, инвалидизацией и преждевременной смертностью, что в Российской Федерации составляет 426,7 млрд рублей в год [2]. Одним из наиболее часто встречающихся и в то же время инвалидизирующих осложнений СД является диабетическая полиневропатия (ДПН) [3, 4]. При этом более чем в половине случаев ДПН сопровождается болевым синдромом, дополнительно снижающим качество жизни пациентов [5]. Из всех возможных симптомов ДПН именно невропатическая боль рассматривается как самая частая причина обращения за медицинской помощью [6].

Вынужденное ограничение социальной и физической активности, вызванное невропатической болью, приводит к развитию у пациентов с СД аффективных и тревожных расстройств [7]. В современной литературе обсуждается двунаправленная взаимосвязь данных состояний, а именно — негативное влияние эмоциональных нарушений на характер и продолжительность болевого синдрома у пациентов с ДПН, в также участие тревоги и депрессии в хронизации боли [8].

Контроль уровня гликемии — основа профилактики и лечения ДПН у пациентов с СД 1-го типа [9]. При СД 2-го типа большое значение имеет также коррекция сопутствующих заболеваний, таких как ожирение и дислипидмия [10]. При невропатическом болевом синдроме может быть эффективно применение противоэпилептических препаратов и антидепрессантов [9]. Однако стоит отметить значимое ограничение приема данных препаратов у пациентов с СД, обусловленное другим распространенным осложнением СД — диабетической нефропатией. Наиболее целесообразно применение мультимодального подхода, включающего как медикаментозную терапию невротической боли, так и коррекцию коморбидных состояний, таких как гиподинамия, эмоциональные расстройства [11, 12]. Существуют данные, свидетельствующие о положительном влиянии психологических сессий, кинезиотерапии и коррекции образа жизни на течение различных болевых состояний, однако возможность их применения в рамках коррекции невропатического болевого синдрома у пациентов с болевой ДПН остается недостаточно изученной [13, 14].

В комплексной терапии болевой формы ДПН отмечена эффективность кинезиотерапии в отношении уменьшения боли [15]. Влияние кинезиотерапии на боль, физиче-

скую активность и эмоциональное состояние пациентов с ДПН пока недостаточно изучено.

**Цель** исследования — оценка влияния кинезиотерапии на интенсивность невропатического болевого синдрома, физическую активность и эмоциональное состояние пациентов с ДПН.

**Материал и методы.** В исследование было включено 65 пациентов (из них 47 женщин и 18 мужчин в возрасте от 20 до 65 лет) с болевой формой ДПН. Все пациенты находились на обследовании и лечении в стационаре Клиники эндокринологии Сеченовского Университета. У 39 (60%) пациентов был диагностирован СД 2-го типа, у 23 (35,4%) — СД 1-го типа, у двоих (3,1%) отмечалась инсулинорезистентность и один (1,5%) страдал диабетом типа MODY. Все испытуемые подписывали информированное согласие в соответствии с формой, установленной и одобренной локальным комитетом по этике при Сеченовском Университете (протокол № 25-22 от 08.12.2022).

Диагноз «Подтвержденная диабетическая полиневропатия» (код МКБ-10 — G63.2) ставился на основании клинических и нейрофизиологических критериев P.J. Duss 2011 г. [16].

**Критериями не включения** стали полиневропатии другой этиологии; дизимунные формы ДПН, инсулиновый неврит; состояния, болевые синдромы другой локализации, конкурирующие по выраженности; текущие инфекционные, онкологические, психические заболевания; беременность.

Методом рандомизации были сформированы две группы пациентов: группа стандартной терапии (СТ;  $n=35$ ) и группа расширенной терапии (РТ;  $n=30$ ). Все пациенты получали стационарное лечение согласно стандартам оказания медицинской помощи (коррекция гликемии, антиконвульсанты или антидепрессанты для лечения невропатической боли) в течение 10–14 дней. Дополнительно в группе РТ проводилось три-четыре очных занятия по формированию 15-минутного индивидуального комплекса упражнений (с возможностью самостоятельного амбулаторного выполнения).

В комплекс входили упражнения на расслабление, растяжение, силу мышц нижних конечностей, а также упражнения на поддержание равновесия. Давались рекомендации по увеличению общей физической активности: рекомендовалось постепенное включение в режим умеренной физической активности, интересной пациенту (ходьба до 30 мин в день, плавание, езда на велосипеде, танцы). С пациентами также проводилась образователь-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в группах РТ и СТ  
Table 1. Clinical characteristics of patients in the ET and ST groups

Показатель	Группа СТ	Группа РТ	p
Пол, %:			
мужчины	25,9	30,4	0,76
женщины	74,1	69,6	
Возраст, годы, M±m	55,5±12,0	48,3±11,0	0,03
Индекс массы тела, M±m	29,1±6,4	27,8±4,3	0,39
Тип диабета, %:			
СД 1-го типа	30,8	34,8	0,54
СД 2-го типа	65,4	47,8	
Длительность течения СД, годы, M±m	16,4±9,1	17,0±13,3	0,85
Автономная невропатия, %:			
есть	34,6	34,8	1,0
нет	65,4	65,2	
Нефропатия, %:			
есть	57,7	52,2	0,77
нет	42,3	47,8	
Ретинопатия, %:			
есть	46,2	47,8	1,0
нет	53,8	52,2	
ВАШ, баллы, M±m	6,4±1,8	6,3±1,8	0,72
NTSS-9, баллы, M±m	13,7±4,2	13,1±5,1	0,63
IPAQ-SF, баллы, M±m	20,1±10,0	18,8±9,1	0,64

Таблица 2. Изменение показателей выраженности полиневропатического синдрома и невропатической боли за период наблюдения, M±m  
Table 2. Changes in severity of polyneuropathic syndrome and neuropathic pain during the follow-up period, M±m

Шкала	Период опроса	Группа СТ	Группа РТ	p*
NTSS-9	Первичный опрос	13,65±4,54	11,79±5,09	0,26
	Через 3 мес	13,13±2,96	4,88±4,39	<0,0001
	Через 6 мес	13,08±3,86	3,55±2,52	<0,0001
	p-value	p <sub>1</sub> =0,845 p <sub>2</sub> =0,475 p <sub>3</sub> =0,756	p <sub>1</sub> =0,001 p <sub>2</sub> <0,0001 p <sub>3</sub> =0,454	
ВАШ	Первичный опрос	6,65±1,93	6,07±1,91	0,38
	Через 3 мес	6,10±1,41	3,67±2,55	0,001
	Через 6 мес	5,80±1,06	2,60±1,45	<0,0001
	p-value	p <sub>1</sub> =0,240 p <sub>2</sub> =0,143 p <sub>3</sub> =0,285	p <sub>1</sub> =0,012 p <sub>2</sub> <0,0001 p <sub>3</sub> =0,184	

**Примечание.** Значимость различий: p<sub>1</sub> – при сравнении значений показателей первичного опроса и опроса через 3 мес; p<sub>2</sub> – при сравнении значений показателей первичного опроса и опроса через 6 мес; p<sub>3</sub> – при сравнении значений показателей опросов через 3 и 6 мес; p\* – при сравнении значений показателей между группами.

ная программа об ограничениях возможной физической активности у пациентов с СД, а именно о влиянии полиневропатии на болевую чувствительность, необходимости профилактики повреждений и ежедневного осмотра кожных покровов стоп. Длительность каждого занятия с упражнениями и образовательной программой составляла 30–40 мин.

Всем пациентам проводилось анкетирование с использованием ряда шкал. Интенсивность и выраженность невропатического болевого синдрома оценивались по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [17] и Шкале общей оценки симптомов невропатии (Neuropathy Total Symptom Score – 9, NTSS-9) [18], эмоциональное состояние пациентов – по Шкале депрессии Бека [19], Шкале тревоги Спилбергера [20] (с оценкой личностной тревожности). Для оценки уровня физической активности был использован Международный опросник по физической активности (International Physical Activity Questionnaire – Short Form, IPAQ-SF) [21].

**Статистический анализ.** Для обработки совокупных параметров когорты использовались методы описательной статистики. Для количественных переменных вычислялись среднее арифметическое, стандартное и среднеквадратичное отклонение, а также минимальное и максимальное значения. При анализе качественных переменных оценивали частоту и долю (%) от общего числа. Часть полученных данных представлена в виде M±m, где M – среднее арифметическое, m – среднеквадратичное отклонение. При проведении статистических тестов сравнения различных групп для количественных параметров использовались t-тесты Стьюдента и Уэлча, для оценки качественных параметров – тесты Фишера и Вилкоксона. С целью установления наличия линейной зависимости между показателями проведена оценка коэффициента корреляции Пирсона (r). Для сравнения показателей во времени использовался критерий Вилкоксона. При статистической обработке данных использовались программа SPSS Statistics v.23 (IBM Corp., США), программа Python.

**Результаты.** Пациенты групп СТ и РТ не различались по большинству клинических характеристик, за исключением более старшего возраста пациентов в группе СТ (табл. 1).

В обеих группах на фоне лечения отмечалось снижение баллов по ВАШ через 3 и 6 мес по сравнению с данными первичного приема, но в группе РТ данное снижение было значимо больше (через 3 мес p=0,04, через 6 мес p=0,0003). Выраженность полиневропатического синдрома, оцениваемая по шкале NTSS-9, в группе СТ осталась практически неизменной, в то время как в группе РТ наблюдалось значительное снижение балла по шкале NTSS-9 как через 3 мес, так и через 6 мес (табл. 2).

В обеих группах пациентов выявлено повышение уровня физической активности через 3 и 6 мес по шкале IPAQ-SF. В группе СТ уровень физической активности повысился с  $18,65 \pm 8,57$  до  $19,50 \pm 8,87$  через 3 мес ( $p=0,52$ ) и до  $21,55 \pm 10,83$  через 6 мес ( $p=0,48$  при сравнении данных первичного опроса и опроса через 6 мес;  $p=0,41$  при сравнении баллов через 3 и 6 мес). В группе РТ отмечено повышение физической активности с  $18,67 \pm 7,95$  до  $22,00 \pm 6,62$  через 3 мес ( $p=0,33$ ) и статистически значимое повышение через 6 мес –  $26,40 \pm 6,08$  ( $p<0,05$  при сравнении данных первичного опроса и опроса через 6 мес;  $p=0,12$  при сравнении через 3 и 6 мес).

У пациентов в группе РТ частота гиподинамии статистически значимо снизилась с 34,8 до 16,7% через 3 мес ( $p=0,019$ ) и до 6,25% через 6 мес ( $p=0,012$ ). У пациентов группы СТ частота гиподинамии снизилась с 29,6 до 28,6% через 3 мес ( $p=0,75$ ), а через 6 мес – до 23,8% ( $p=0,75$ ).

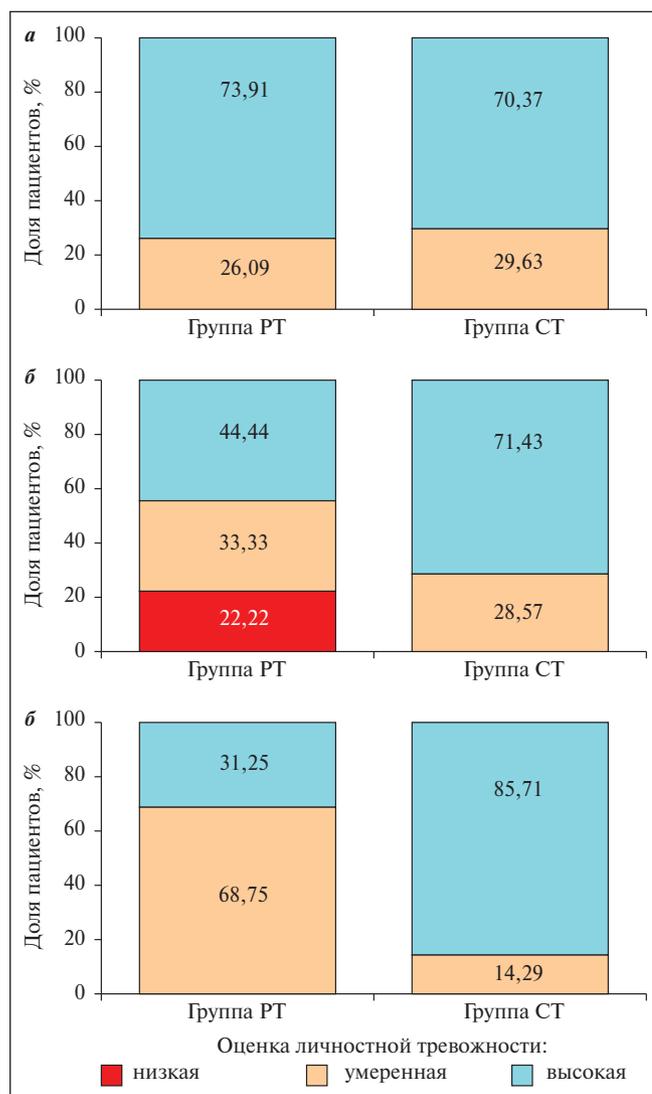
При анализе двух групп пациентов по выраженности тревожных расстройств с выделением низкой, умеренной и высокой личностной тревожности статистически значимых различий при первичном опросе обнаружено не было ( $p=1,0$ ; рис. 1). В группе РТ балл по шкале личностной тревожности снизился с  $47,33 \pm 9,73$  до  $40,13 \pm 10,50$  ( $p<0,05$ ) через 3 мес, а через 6 мес остался практически неизменным –  $42,33 \pm 7,66$  ( $p<0,05$  при сравнении данных первичного опроса и опроса через 6 мес;  $p=0,42$  при сравнении через 3 и 6 мес). При этом в группе РТ значимо снизилось число пациентов с высоким уровнем личностной тревожности через 6 мес в сравнении с группой СТ (множественная проверка гипотез,  $\alpha=0,05/3=0,017$ ,  $\min(p\text{-value})=0,279$ ; см. рис. 1).

При сравнении групп СТ и РТ по структуре распределения депрессивных расстройств с выделением легкой, умеренной, выраженной, тяжелой депрессии и отсутствия депрессивных расстройств статистически значимых различий при первичном опросе обнаружено не было (множественная проверка гипотез,  $\alpha=0,05/10=0,005$ ,  $\min(p\text{-value})=0,4$ ; рис. 2). Через 3 мес в группе РТ балл по шкале Бека снизился с  $14,67 \pm 8,73$  до  $9,93 \pm 6,19$  ( $p<0,05$ ), в то время как в группе СТ значимых изменений обнаружено не было ( $p=0,81$ ). Через 6 мес в группе РТ балл по шкале Бека составил  $10,07 \pm 9,31$  ( $p<0,05$  при сравнении данных первичного опроса и опроса через 6 мес;  $p=1,0$  при сравнении через 3 и 6 мес). Стоит отметить, что депрессивные расстройства отсутствовали у значительно большего числа пациентов в группе РТ в сравнении с группой СТ при наблюдении через 6 мес (множественная проверка гипотез,  $\alpha=0,05/10=0,005$ ,  $\min(p\text{-value})=0,024$ ; см. рис. 2).

**Обсуждение.** Результаты проведенного исследования продемонстрировали эффективность применения кинезиотерапии в рамках комплексного подхода к лечению ДПН. При динамическом наблюдении отмечено значимое снижение выраженности полиневропатического синдрома, интенсивности невропатической боли в группе РТ по сравнению с группой СТ. Более того, выявлена положительная динамика в отношении эмоциональных расстройств (депрессия, тревога) и гиподинамии. Полученные данные коррелируют с результатами международных исследований, по данным которых, именно комплексный мультимодальный подход позволяет поддерживать положительные эффекты лечения боле-

вых синдромов в долгосрочной перспективе [22]. Также примечательно, что исследования экономической эффективности комплексных программ лечения хронической боли показали значительное сокращение расходов на здравоохранение по сравнению с тем, что было до их внедрения [23].

Положительное влияние физических упражнений на процессы регенерации периферических нервов подтверждено во многих фундаментальных исследованиях. Данное влияние опосредуется преимущественно через уровень нейротрофинов. Так, в исследовании на мышцах продемонстрировано повышение нейротрофического фактора мозга в спинномозговых ганглиях у животных, ежедневно использовавших колесо для бега в течение 3–7 дней [24].



**Рис. 1.** Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести тревожных расстройств по Шкале тревоги Spielberгера при первичном визите (а), через 3 мес (б) и через 6 мес (в)

**Fig. 1.** Distribution of patients depending on the severity of anxiety disorders according to the Spielberгer Anxiety Scale at baseline (а), after 3 months (б) and 6 months (в)

Физические упражнения играют ведущую роль в лечении СД и его осложнений. Доказано, что регулярная физическая активность позволяет повысить чувствительность тканей к инсулину, улучшает контроль гликемии, положительно влияет на уровень липидов и улучшает состояние сердечно-сосудистой системы в целом. Именно совокупность этих факторов приводит к снижению риска развития СД 2-го типа и его осложнений [25]. Индивидуальный подбор физических упражнений в комбинации со специализированной диетой могут привести к восстановлению функции тонких нервных волокон у пациентов с ДПН [26].

В нескольких исследованиях показано, что соответствующие режимы физических нагрузок могут быть эффективны в лечении невропатического болевого синдрома [27, 28]. Это может быть связано с высвобождением эндорфинов и улучшением микроциркуляции в мышцах конечностей при аэробных физических нагрузках [28]. Вызванное физической нагрузкой подавление провоспалительных реакций, восстановление синтеза оксида азота (NO) / экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и модуляция потенциал-зависимых кальциевых каналов также, вероятно, способствуют восстановлению периферических нервов и снижению интенсивности болевого синдрома [29]. Тем не менее существует ряд ограничений, которые необходимо учитывать при обсуждении влияния физических упражнений на невропатическую боль [30].

При болевой форме ДПН после 10 нед аэробных и силовых физических нагрузок не только значительно снизилась интенсивность болевого синдрома по ВАШ, но и увеличилось ветвление внутриэпидермальных нервных волокон при проведении биопсии кожи [31]. Высокоинтенсивные интервальные тренировки продемонстрировали большую эффективность в снижении интенсивности боли и коррекции толерантности к глюкозе у женщин с СД и полиневропатией по сравнению с аэробными тренировками умеренной интенсивности [32]. При болевой форме ДПН аэробные и силовые упражнения 3 раза в неделю в течение 60 мин на протяжении 12 нед, а также прием витамина D продемонстрировали большую эффективность комбинированной терапии в отношении интенсивности боли, покалывания, онемения в стопах в сравнении с группой, принимавшей только витамин D [33].

Однако 12-недельный курс различных по направленности физических упражнений не оказал влияния на показатели электронейромиографии при исследовании моторных и сенсорных волокон нервов нижних конечностей [34]. Данные другой научной работы свидетельствуют о том, что 8-недельный курс высокоинтенсивных комбинированных аэробных и силовых упражнений безопасен при назначении малоподвижным пациентам с СД 2-го типа, а также снижает интенсивность боли скелетно-мышечного генеза, но не оказывает влияния на невропатические симптомы [35].

По данным крупного обзора литературы, включившего 41 исследование, кинезиотерапия, проводимая более 4 нед, эффективна в лечении ДПН и таких ее проявлений, как нарушение походки, потеря равновесия и невропатический болевой синдром [15]. При этом ни в одном из ранее проведенных исследований не изучалась роль эмоциональных нарушений в лечении пациентов с ДПН в рамках комплексного подхода.

Согласно полученным результатам, в нашем исследовании отмечена высокая распространенность тревожных (100%) и депрессивных расстройств (72,5%) среди пациентов с болевой формой ДПН, что согласуется с данными других авторов [36]. Распространенность тревоги и депрессии выше не только среди пациентов с невропатической болью, но и в целом среди пациентов с СД [36]. При этом доказано, что процессы передачи болевых стимулов по ноцицептивной системе видоизменены у пациентов с эмоциональными расстройствами посредством нарушения механизмов центральной сенситизации, что указывает на двустороннюю взаимосвязь данных патологий [37]. Необ-

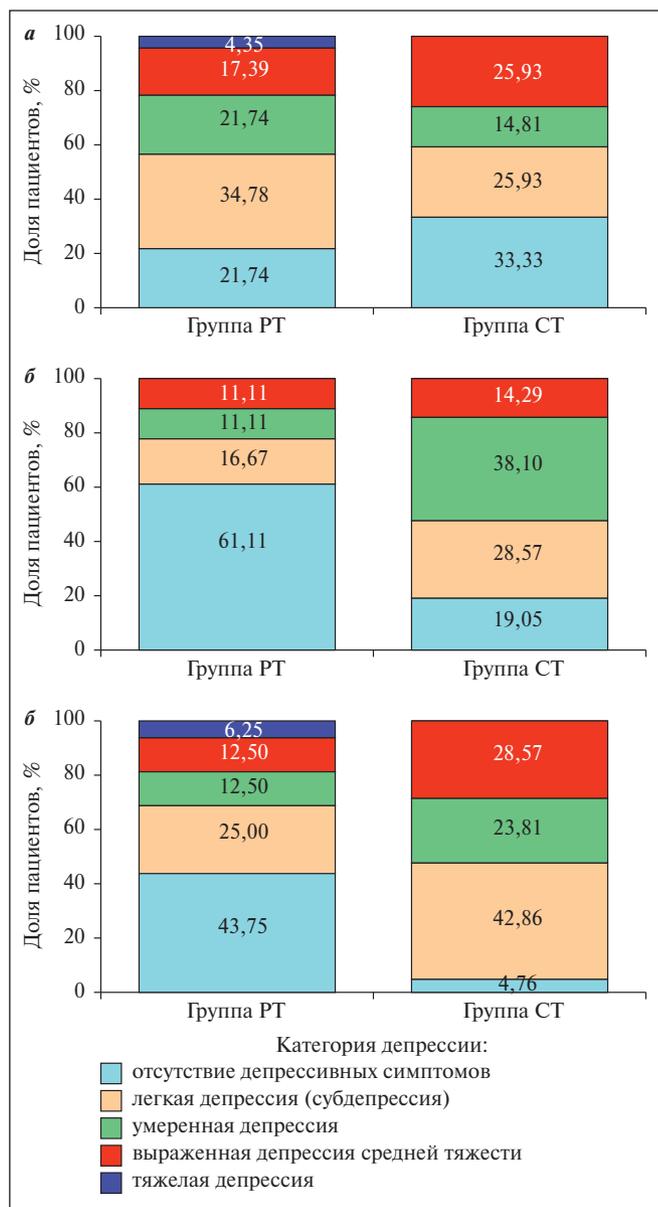


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести депрессивных расстройств по Шкале депрессии Бека при первичном визите (а), через 3 мес (б) и через 6 мес (в)

Fig. 2. Distribution of patients depending on the severity of depressive disorders according to Beck Depression Inventory at the initial visit (a), after 3 months (б) and 6 months (в)

ходимость коррекции эмоциональных нарушений отражена в том числе в практических руководствах Американской академии неврологии (American Academy of Neurology, AAN) по ведению пациентов с болевой формой ДПН [38]. Полученные нами данные об улучшении эмоционального состояния пациентов согласуются с данными других исследований, в которых отмечено, что кинезиотерапия улучшает психологический статус пациентов, снижая уровень депрессии, тревоги, ослабляя проявления катастрофизации и «болевого поведения» [39, 40]. Остается неизвестным механизм данного взаимодействия. Возможно, значимую роль играют также индивидуальный подход и внимание к проблемам пациента со стороны врача. Следовательно, большое значение имеют образовательные программы для пациентов с ДПН, психологические методы терапии,

включающие когнитивно-поведенческую терапию, в комбинации с кинезиотерапией [15].

К ограничениям исследования относятся сравнительно небольшое число наблюдений, более пожилой возраст пациентов в группе СТ по сравнению с группой РТ, что могло оказать влияние на эффективность терапии в связи с большим количеством сопутствующих патологий, возможными когнитивными расстройствами пациентов.

**Заключение.** Кинезиотерапия лежит в основе лечения СД и профилактики его осложнений, так как она положительно влияет на уровень гликемии и на сопутствующие патологии. Кинезиотерапия эффективна в отношении не только коррекции болевого синдрома при ДПН, но и нормализации функционального и эмоционального состояния пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Williams R, Karuranga S, Malanda B, et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr;162:108072. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108072. Epub 2020 Feb 13.
- Дедов ИИ, Концевая АВ, Шестакова МВ и др. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации. *Сахарный диабет.* 2016;19(6):518-27. doi: 10.14341/DM8153 [Dedov II, Koncevaya AV, Shestakova MV, et al. Economic evaluation of type 2 diabetes mellitus burden and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2016;19(6):518-27. doi: 10.14341/DM8153 (In Russ.)].
- Khan KS, Andersen H. The Impact of Diabetic Neuropathy on Activities of Daily Living, Postural Balance and Risk of Falls – A Systematic Review. *J Diabetes Sci Technol.* 2022 Mar;16(2):289-94. doi: 10.1177/1932296821997921. Epub 2021 Mar 14.
- Ахмеджанова ЛТ, Мандра ЕВ. Болевая диабетическая полиневропатия: современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский Совет.* 2022;(23):86-92. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-86-92 [Akhmedzhanova LT, Mandra EV. Painful diabetic polyneuropathy: modern approaches to diagnosis and treatment. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2022;(23):86-92. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-86-92 (In Russ.)].
- Selvarajah D, Kar D, Khunti K, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Dec;7(12):938-48. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30081-6. Epub 2019 Oct 14.
- Abdissa D. Prevalence and associated factors of painful diabetic peripheral neuropathy among diabetic patients on follow up at Jimma University Medical Center. *J Diabetes Metab Disord.* 2020 Oct 15;19(2):1407-13. doi: 10.1007/s40200-020-00661-7
- Selvarajah D, Cash T, Sankar A, et al. The contributors of emotional distress in painful diabetic neuropathy. *Diab Vasc Dis Res.* 2014 Jul;11(4):218-25. doi: 10.1177/1479164114522135. Epub 2014 May 12.
- Zafeiri M, Tsioutis C, Kleinaki Z, et al. Clinical Characteristics of Patients with co-Existent Diabetic Peripheral Neuropathy and Depression: A Systematic Review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021 Feb;129(2):77-85. doi: 10.1055/a-0741-6937. Epub 2018 Sep 26.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S231-S243. doi: 10.2337/dc24-S012
- Elafros MA, Andersen H, Bennett DL, et al. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. *Lancet Neurol.* 2022 Oct;21(10):922-36. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00188-0
- Racaru S, Sturt J, Celik A. The Effects of Psychological Interventions on Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Manag Nurs.* 2021 Jun;22(3):302-11. doi: 10.1016/j.pmn.2020.11.001. Epub 2020 Dec 13.
- Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris).* 2020 May;176(5):325-52. doi: 10.1016/j.neurol.2020.01.361. Epub 2020 Apr 7.
- Manojlovic D, Kopse EI. The effectiveness of aerobic exercise for pain management in patients with fibromyalgia. *Eur J Transl Myol.* 2023 Jul 14;33(3):11423. doi: 10.4081/ejtm.2023.11423
- Парфенов ВА, Ламкова ИА. Эффективность кинезиотерапии при хронической неспецифической люмбагии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021;15(3):35-42. doi: 10.54101/ACEN.2021.3.4 [Parfenov VA, Lakova IA. Effectiveness of kinesiotherapy in chronic non-specific low back pain. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2021;15(3):35-42. doi: 10.54101/ACEN.2021.3.4 (In Russ.)].
- Holmes CJ, Hastings MK. The Application of Exercise Training for Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Clin Med.* 2021 Oct 28;10(21):5042. doi: 10.3390/jcm10215042
- Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, et al; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011 Oct;27(7):620-8. doi: 10.1002/dmrr.1226
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Nov;63 Suppl 11:S240-52. doi: 10.1002/acr.20543
- Bastyr EJ 3<sup>rd</sup>, Price KL, Bril V; MBBQ Study Group. Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Ther.* 2005 Aug;27(8):1278-94. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.08.002
- Beck AT, Steer RA, Brown G. Beck Depression Inventory—II [Database record]. *APA. PsycTests.* 1996. doi: 10.1037/t00742-000

20. Spielberger CD. Test Anxiety Inventory: Preliminary professional manual. Menlo Park; 1980.
21. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 Aug;35(8):1381-95. doi: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
22. Shi Y, Wu W. Multimodal non-invasive non-pharmacological therapies for chronic pain: mechanisms and progress. *BMC Med.* 2023 Sep 29;21(1):372. doi: 10.1186/s12916-023-03076-2
23. Sletten CD, Kurklinesky S, Chinburapa V, Ghazi S. Economic analysis of a comprehensive pain rehabilitation program: a collaboration between Florida Blue and Mayo Clinic Florida. *Pain Med.* 2015 May;16(5):898-904. doi: 10.1111/pme.12679. Epub 2015 Feb 3.
24. Wilhelm JC, Xu M, Cucoranu D, et al. Cooperative roles of BDNF expression in neurons and Schwann cells are modulated by exercise to facilitate nerve regeneration. *J Neurosci.* 2012 Apr 4;32(14):5002-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1411-11.2012
25. Zaccaria S, Di Perna P, Giurato L, et al. Diabetic Polyneuropathy and Physical Activity in Type 1 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med.* 2023 Oct 18;12(20):6597. doi: 10.3390/jcm12206597
26. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2006 Jun;29(6):1294-9. doi: 10.2337/dc06-0224
27. Tatikola SP, Natarajan V, Desai VK, et al. Effect of various exercise protocols on neuropathic pain in individuals with type 2 diabetes with peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2022 Sep;16(9):102603. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102603. Epub 2022 Aug 27.
28. Zhang YH, Hu HY, Xiong YC, et al. Exercise for Neuropathic Pain: A Systematic Review and Expert Consensus. *Front Med (Lausanne).* 2021 Nov 24;8:756940. doi: 10.3389/fmed.2021.756940
29. Luo J, Zhu HQ, Gou B, Zheng YL. Mechanisms of exercise for diabetic neuropathic pain. *Front Aging Neurosci.* 2022 Oct 12;14:975453. doi: 10.3389/fnagi.2022.975453
30. Leitzelar BN, Koltyn KF. Exercise and Neuropathic Pain: A General Overview of Preclinical and Clinical Research. *Sports Med Open.* 2021 Mar 22;7(1):21. doi: 10.1186/s40798-021-00307-9
31. Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2012 Sep-Oct;26(5):424-9. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.05.007. Epub 2012 Jun 18.
32. Hamed N, Raoof N. Effect of high intensity interval training on diabetic obese women with polyneuropathy: A randomized controlled clinical trial. *Phys Ther Rehabil.* 2014;1(4):1-8. doi: 10.7243/2055-2386-1-4
33. Nadi M, Marandi SM, Esfarjani F, et al. The Comparison between Effects of 12 weeks Combined Training and Vitamin D Supplement on Improvement of Sensory-motor Neuropathy in type 2 Diabetic Women. *Adv Biomed Res.* 2017 May 2;6:55. doi: 10.4103/2277-9175.205528
34. Stubbs EB Jr, Fisher MA, Miller CM, et al. Randomized Controlled Trial of Physical Exercise in Diabetic Veterans With Length-Dependent Distal Symmetric Polyneuropathy. *Front Neurosci.* 2019 Feb 11;13:51. doi: 10.3389/fnins.2019.00051
35. Cox ER, Gajanand T, Burton NW, et al. Effect of different exercise training intensities on musculoskeletal and neuropathic pain in inactive individuals with type 2 diabetes – Preliminary randomised controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Jun;164:108168. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108168. Epub 2020 Apr 29.
36. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord.* 2012 Oct;142 Suppl:S8-21. doi: 10.1016/S0165-0327(12)70004-6
37. Tang NKY, Salkovskis PM, Hodges A, et al. Effects of mood on pain responses and pain tolerance: an experimental study in chronic back pain patients. *Pain.* 2008 Aug 31;138(2):392-401. doi: 10.1016/j.pain.2008.01.018. Epub 2008 Mar 5.
38. Price R, Smith D, Franklin G, et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology.* 2022 Jan 4;98(1):31-43. doi: 10.1212/WNL.0000000000013038
39. Головачева АА, Головачева ВА. Кинезиотерапия при хронической боли в спине и сочетанной головной боли напряжения. *Российский неврологический журнал.* 2023;28(3):61-8. doi: 10.30629/2658-7947-2023-28-3-61-68 [Golovacheva AA, Golovacheva VA. Kinesiotherapy in chronic back pain and combined tension type headache. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal.* 2023;28(3):61-8. doi: 10.30629/2658-7947-2023-28-3-61-68 (In Russ.)].
40. Головачева ВА, Табеева ГР, Фатеева ТГ. Ведение пациентов со скелетно-мышечной болью в спине и коморбидной тревогой. *Медицинский Совет.* 2022;(23):60-6. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66 [Golovacheva VA, Tabeeva GR, Fateeva TG. Management of patients with musculoskeletal back pain and comorbid anxiety. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2022;(23):60-6. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
02.03.2024/28.05.2024/29.05.2024

#### 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.

Мандра Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-5397-9422>  
Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>  
Ахмеджанова Л.Т. <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>  
Шулакова Е.С. <https://orcid.org/0009-0002-4182-1166>  
Фадеев В.В. <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>  
Амосова М.В. <https://orcid.org/0000-0003-1848-8721>

# Результаты применения комплекса парадигм функциональной магнитно-резонансной томографии для диагностики феномена «скрытого сознания» у пациентов с хроническими нарушениями сознания

Пирадов М.А.<sup>1</sup>, Яцко К.А.<sup>1,2</sup>, Черкасова А.Н.<sup>1,3</sup>, Рябинкина Ю.В.<sup>1</sup>, Ковязина М.С.<sup>1,3,4</sup>,  
Варако Н.А.<sup>1,3,4</sup>, Белкин А.А.<sup>5,6</sup>, Кремнева Е.И.<sup>1</sup>, Кротенкова М.В.<sup>1</sup>, Супонева Н.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; <sup>2</sup>факультет фундаментальной медицины  
и <sup>3</sup>факультет психологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва;  
<sup>4</sup>ФГБНУ «Федеральный научный центр психологических и междисциплинарных исследований», Москва;  
<sup>5</sup>АНО ДПО «Клинический институт мозга», Екатеринбург; <sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный  
медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

<sup>1</sup>Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; <sup>2</sup>Россия, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 27, корп. 1;  
<sup>3</sup>Россия, 125009, Москва, ул. Моховая, 11, стр. 9; <sup>4</sup>Россия, 125009, Москва, ул. Моховая, 9, стр. 4; <sup>5</sup>Россия, 623702,  
Свердловская обл., Березовский, ул. Шиловская, 28/6; <sup>6</sup>Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

За последние годы развитие инструментальной диагностики позволило выделить среди пациентов с хроническими нарушениями сознания (ХНС) подгруппу с наличием феномена «скрытого сознания», который характеризуется диссоциацией между клинической оценкой и данными инструментальных методов исследования. Для выявления этого феномена нами был использован комплекс диагностических парадигм, разработанный на базе Научного центра неврологии в коллаборации с группой нейропсихологов Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова и апробированный на выборке здоровых добровольцев ( $n=10$ ) под контролем функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ).

**Цель исследования** – оценить результаты применения комплекса парадигм для диагностики феномена «скрытого сознания» на русскоязычной выборке пациентов с ХНС.

**Материал и методы.** В данный фрагмент проспективного исследования после анализа медицинской документации 138 пациентов было включено 10 человек со сформированным ХНС различной этиологии. Пациентам проведен тщательный неврологический осмотр, а также комплексное нейрофизиологическое и нейровизуализационное исследование с акцентом на фМРТ с парадигмами.

**Результаты.** При анализе данных фМРТ значимые кластеры активации, частично соотносимые с представленными у здоровых добровольцев, были выявлены у пяти пациентов в ответ на некоторые пассивные парадигмы.

**Заключение.** Продемонстрирована возможность выявления с помощью предложенного комплекса парадигм фМРТ феномена «скрытого сознания» на русскоязычной выборке пациентов в вегетативном состоянии / с синдромом ареактивного бодрствования (1/6), а также инструментально подтверждена сохранность отдельных аспектов сознания у пациентов в состоянии минимального сознания «минус» (4/4).

**Ключевые слова:** парадигмы; феномен «скрытого сознания»; когнитивно-моторное разобщение; хронические нарушения сознания; функциональная магнитно-резонансная томография.

**Контакты:** Ксения Александровна Яцко; [kseniiia.a.yatsko@gmail.com](mailto:kseniiia.a.yatsko@gmail.com)

**Для ссылки:** Пирадов МА, Яцко КА, Черкасова АН, Рябинкина ЮВ, Ковязина МС, Варако НА, Белкин АА, Кремнева ЕИ, Кротенкова МВ, Супонева НА. Результаты применения комплекса парадигм функциональной магнитно-резонансной томографии для диагностики феномена «скрытого сознания» у пациентов с хроническими нарушениями сознания. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(4):28–34. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-28-34

**Results of the application of a set of functional MRI paradigms to diagnose  
“covert cognition” phenomenon in patients with prolonged disorders of consciousness**  
Piradov M.A.<sup>1</sup>, Yatsko K.A.<sup>1,2</sup>, Cherkasova A.N.<sup>1,3</sup>, Ryabinkina Yu.V.<sup>1</sup>, Kovyazina M.S.<sup>1,3,4</sup>,  
Varako N.A.<sup>1,3,4</sup>, Belkin A.A.<sup>5,6</sup>, Kremneva E.I.<sup>1</sup>, Krotenkova M.V.<sup>1</sup>, Suponeva N.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow; <sup>2</sup>Faculty of Fundamental Medicine and <sup>3</sup>Faculty of Psychology, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow; <sup>4</sup>Federal Scientific Center for Psychological and Interdisciplinary Research, Moscow; <sup>5</sup>Clinical Institute of the Brain, Ekaterinburg; <sup>6</sup>Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg  
<sup>1</sup>80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; <sup>2</sup>27, Lomonosovskiy Prosp., Build. 1, Moscow 119991, Russia;  
<sup>3</sup>11, Mohovaya St., Build. 9, Moscow 125009, Russia; <sup>4</sup>9, Mohovaya St., Build. 4, Moscow 125009, Russia;  
<sup>5</sup>28/6, Shilovskaya St., Sverdlovsk Region, Berezovsky 623702, Russia; <sup>6</sup>3, Repina St., Ekaterinburg 620028, Russia

*In recent years, the development of instrumental diagnostics has made it possible to identify a subgroup among patients with prolonged disorders of consciousness (PDoC) in which the phenomenon of “covert cognition” occurs, characterized by a dissociation between the clinical assessment and the data of instrumental diagnostic methods. To identify this phenomenon, we used a set of diagnostic paradigms developed at the Scientific Centre of Neurology in collaboration with a group of neuropsychologists from M.V. Lomonosov Moscow State University and tested on a cohort of healthy volunteers (n=10) under the control of functional magnetic resonance imaging (fMRI).*

**Objective:** *to evaluate the results of applying a set of paradigms to diagnose the phenomenon of “covert cognition” in a Russian-speaking cohort of patients with PDoC.*

**Material and methods.** *In this fragment of a prospective study, after analyzing the medical records of 138 patients, 10 individuals with PDoC of various etiologies were included. Patients underwent a thorough neurological examination and a comprehensive neurophysiological and imaging study with emphasis on fMRI with paradigms.*

**Results.** *When analyzing the fMRI data, significant activation clusters were detected in five patients in response to some passive paradigms, some of which were comparable to those of healthy subjects.*

**Conclusion.** *Using the proposed set of fMRI paradigms, we demonstrated the possibility of identifying the phenomenon of “covert cognition” in a Russian-speaking cohort of patients in vegetative state / with unresponsive wakefulness syndrome (1/6), and confirmed by instrumental methods preservation of individual aspects of consciousness in patients in minimally conscious state “minus” (4/4).*

**Keywords:** *paradigms; the phenomenon of “covert cognition”; cognitive-motor dissociation; prolonged disorders of consciousness; functional magnetic resonance imaging.*

**Contact:** *Ksenia Aleksandrovna Yatsko; ksenia.a.yatsko@gmail.com*

**For reference:** *Piradov MA, Yatsko KA, Cherkasova AN, Ryabinkina YuV, Kovyazina MS, Varako NA, Belkin AA, Kremneva EI, Krotenkova MV, Suponeva NA. Results of the application of a set of functional MRI paradigms to diagnose “covert cognition” phenomenon in patients with prolonged disorders of consciousness. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(4):28–34. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-28-34*

Область хронических нарушений сознания (ХНС) является одной из самых молодых, но вместе с тем активно развивающихся в современной неврологии. Ее зарождение стало возможным благодаря достижениям реаниматологии [1]. Безусловно, клинический подход к диагностике ХНС был и остается первостепенным. Подробные осмотры пациентов после выхода из комы позволили внедрить основную терминологию в рамках ХНС: вегетативное состояние / синдром ареактивного бодрствования (ВС/САБ) [2], состояние минимального сознания «минус» и «плюс» (СМС- и СМС+) [3]. По мере накопления клинических данных происходило постепенное усовершенствование критериев диагностики этих состояний [4, 5]. В нашей стране была организована Российская рабочая группа по проблемам ХНС. В 2020 г. по результатам первого заседания этой группы был составлен русскоязычный перечень терминов для описания ХНС и обозначены соответствующие им диагностические критерии [6].

Современные возможности инструментальных методов позволили выделить в рамках ХНС еще одну группу пациентов – пациентов со «скрытым сознанием». Термин «скрытое сознание» был впервые использован британским нейробиологом А.М. Оуэном в публикации 2007 г. [7]. Годом ранее под его руководством вышла работа с описанием этого состояния, всколыхнувшая мир исследователей нарушений сознания. В ней была представлена пациентка в ВС/САБ, у которой с помощью метода функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) удалось выявить корректный ответ (изменения BOLD-сигнала, аналогичные таковым у здоровых добровольцев) при предъявлении двух инструкций, направленных на представление игры в теннис и перемещений по дому [8].

Понятие «скрытое сознание» является собирательным, включает в себя несколько модусов проявления сознания и отражает диссоциацию между клинической оценкой

пациента и данными инструментальных исследований. Оно может принимать самые разные формы – от базовой обработки стимулов той или иной модальности до сохранного следования командам и коммуникации. Вариантом «скрытого сознания», которому в последние годы уделяется особое внимание, является когнитивно-моторное разобщение (КМР). Этот термин был введен американским ученым Н. Шиффом в 2015 г. для обозначения тех пациентов, которые клинически подходят под определение ВС/САБ или СМС-, тогда как нейровизуализационные или нейрофизиологические методы исследования демонстрируют, что они способны выполнять инструкции [9]. В России существенный вклад в становление данного направления и его терминологии был внесен группой авторов под руководством А.А. Белкина, продемонстрировавшей эффективность навигационной транскраниальной магнитной стимуляции как метода диагностики КМР [10].

Согласно недавнему метаанализу, «скрытое» следование командам доступно 14% пациентов в ВС/САБ и 32% – в СМС, а наличие церебрального ответа на те или иные стимулы имеется у 26% пациентов в ВС/САБ и 55% – в СМС. Выполнение инструкций чаще отмечается при черепно-мозговой травме, чем при нетравматических поражениях головного мозга (32% против 19%) [11].

Для определения стандарта диагностики «скрытого сознания» проводится большое количество научных работ. В настоящее время преобладающим считается метод событийно-обусловленных исследований (англ. event-related monitoring), под которым подразумевается оценка динамики тех или иных наблюдаемых показателей на фоне предлагаемых парадигм под контролем нейрофизиологического или нейровизуализационного мониторинга.

Парадигмы (задания), применяемые с этой целью, подразделяют на пассивные и активные. Первые направлены на выявление активации головного мозга в ответ на сти-

мулы той или иной модальности (зрительной, слуховой, соматосенсорной, вкусовой, обонятельной), а вторые — в ответ на побуждение к выполнению инструкций. Отдельно подчеркивается важность включения в парадигмы стимулов, которые могли бы вызвать эмоциональный отклик, были бы значимы для пациента [12].

С момента зарождения интереса к феномену «скрытого сознания» большинство исследований по разработке и применению парадигм проводится за рубежом, в основном на англоязычной популяции с учетом ее культурных особенностей, что затрудняет перенос этих парадигм на русскоязычную популяцию и требует предварительного проведения валидационного исследования. Также сохраняется актуальность создания новых парадигм. В этих целях на базе Научного центра неврологии в коллаборации с группой нейропсихологов факультета психологии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова был разработан комплекс диагностических парадигм для пациентов с ХНС (табл. 1). Разработка осуществлялась с опорой на анализ зарубежных и отечественных фМРТ-исследований «скрытого сознания» [13] и данные общей психологии и нейропсихологии [14].

Представленный комплекс парадигм был апробирован на выборке здоровых добровольцев (n=10) с помощью метода фМРТ. При анализе данных по группе значимые кластеры активации отмечались в шести пассивных парадигмах (№ 2, 3, 4, 5, 8, 9). При индивидуальном анализе наилучшим образом себя зарекомендовали указанные слуховые речевые парадигмы. Подробно эти данные отражены в отдельной статье [15].

**Целью** настоящей публикации является представление результатов применения предложенного комплекса парадигм для выявления феномена «скрытого сознания» на русскоязычной выборке пациентов с ХНС под контролем метода фМРТ.

**Материал и методы.** Набор пациентов в рамках данного фрагмента проспективного моноцентрового исследования осуществлялся на базе Научного центра неврологии в отделении анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии в период с июня 2020 г. по июнь 2021 г. Нейровизуализационное исследование выполнено в отделении лучевой диагностики Научного центра неврологии.

**Критериями включения** были сформированное ХНС у лиц старше 18 лет со времени завершения продленного нарушения сознания и подписанное информированное согласие законных представителей пациента. **Критериями невключения** послужили тяжелая соматическая патология, наличие противопоказаний и ограничений для проведения МРТ головного мозга (кардиостимуляторы, программируемые вентрикулоперитонеальные шунты, металлические импланты и др.), а также психические нарушения, ограничивающие возможности проведения исследования и восстановительного лечения. **Критериями исключения** являлись декомпенсация соматической патологии во время исследования и отказ законных представителей пациента от дальнейшего участия. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол №1-5/23 от 25.01.2023).

Сотрудниками отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии Науч-

ного центра неврологии была проанализирована медицинская документация (первичная и запрашиваемая для уточнения) 138 пациентов по трем каналам обращений (ответы на информационные письма; эпикризы пациентов с ХНС, проходивших ранее стационарное лечение в Научном центре неврологии; самообращения). Критериям включения соответствовали 80 человек, из них госпитализировано 14 пациентов, четверо из которых выбыли из исследования по медицинским и техническим причинам (см. рисунок).

Таким образом, в исследование было включено 10 пациентов (семь женщин и три мужчины; средний возраст —  $46,2 \pm 13,8$  года), из них шесть — в ВС/САБ и четверо — в СМС-. Средний срок от повреждения головного мозга на момент госпитализации составил 16 мес. У большинства пациентов (n=4) ХНС сформировалось как результат аноксического повреждения головного мозга. Реже встречались метаболическая этиология (n=2) и черепно-мозговая травма вследствие дорожно-транспортного происшествия (n=2) как основные причины развития ХНС. Наиболее редкими причинными факторами в данной группе стали кровоизлияние в головной мозг (n=1) и острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ; n=1). У одного пациента по результатам тщательного анализа медицинской документации и заключения МРТ головного мозга в отделении лучевой диагно-

Таблица 1. *Комплекс парадигм, разработанный для диагностики феномена «скрытого сознания» на русскоязычной популяции пациентов с ХНС*

Table 1. *A set of paradigms developed to diagnose the phenomenon of “covert cognition” in the Russian-speaking population of patients with pDoC*

№	Содержание парадигмы	Характеристика
1	Надавливание на ногтевое ложе указательного пальца правой руки	Пассивные соматосенсорные
2	Написание буквы «М» на животе	
3	Прослушивание звука будильника	Пассивные слуховые неречевые
4	Прослушивание марша Ф. Мендельсона	
5	Прослушивание мелодии песни «В лесу родилась елочка»	
6	Прослушивание смеха ребенка	
7	Прослушивание рассказов на русском и японском языках	Пассивные слуховые речевые
8	Прослушивание собственного имени в рамках эффекта «коктейльной вечеринки»	
9	Прослушивание фрагмента из фильма, содержащего обсценную лексику	
10	Представление перемещений по дому	Активные
11	Представление чистки зубов	
12	Пение про себя песни «В лесу родилась елочка»	

стики Научного центра неврологии была выявлена смешанная этиология (подтверждена вторичная гипоксия у пациента с первично установленной травматической причиной развития ХНС).

За время госпитализации (2 нед) пациентам был проведен тщательный неврологический осмотр, включая многократную оценку по пересмотренной Шкале восстановления после комы (Coma Recovery Scale-Revised, CRS-R), пересмотренной Шкале восприятия болевого стимула при коме (Nociception Coma Scale-Revised, NCS-R), Шкале оцен-

ки сопутствующих заболеваний у ареактивных пациентов (Comorbidities Coma Scale, CoCoS), Шкале оценки инвалидизации (Disability Rating Scale, DRS) и Расширенной шкале исходов Глазго (Glasgow Outcome Scale-Extended, GOSE). Подробная характеристика выборки с данными по шкалам представлена в табл. 2. Нейропсихолог принимал участие в диагностике актуального уровня сознания и разных параметров психической деятельности пациентов.

Всем пациентам выполнялись структурная МРТ и фМРТ головного мозга на томографе Siemens MAGNETOM Verio с величиной магнитной индукции 3 Тл с использованием

8-канальной головной катушки. Протокол сканирования включал следующие импульсные последовательности: режим T2-взвешенных изображений в аксиальной проекции и 3D-T1-взвешенных изображений в сагиттальной проекции. С целью снижения выраженности артефактов от звуков, издаваемых при работе томографа, и для предъявления слуховых стимулов в рамках парадигм использовались специальные МР-совместимые наушники. Пациентке №1 с миоклоническим гиперкинезом в мышцах верхних и нижних конечностей проводилась седация непрерывным введением дексметомидина со скоростью 1 мкг/кг в час с целью минимизации двигательных артефактов под контролем витальных функций при помощи мониторинга артериального давления, пульса и сатурации. Выбор дексметомидина был обусловлен



Схема набора пациентов в исследование  
The scheme of patient recruitment to the study

Таблица 2. Клиническая характеристика выборки пациентов с ХНС  
Table 2. Clinical characteristics of patients with pDoC

№ пациента	Пол	Возраст, годы	Вид ХНС	Срок, мес	Этиология ХНС*	Оценка по шкале CRS-R	Оценка по шкале NCS-R	Оценка по шкале CoCoS, общий балл	Оценка по шкале DRS, общий балл	Оценка по шкале GOSE
1	Ж	61	ВС/САБ	5	1	5 (1-0-1-1-0-2)	2 (1-0-1)	18	23	2
2	Ж	29	ВС/САБ	2	3	5 (1-0-2-1-0-1)	4 (2-0-2)	13	23	2
3	Ж	69	ВС/САБ	1	4	5 (1-1-1-0-0-2)	3 (2-0-1)	19	23	2
4	Ж	54	ВС/САБ	2	3	5 (1-1-1-0-0-2)	3 (1-0-2)	15	24	2
5	Ж	44	СМС-	8	1	10 (2-3-2-1-0-2)	6 (2-1-3)	13	22	2
6	М	28	СМС-	7	1	9 (1-1-3-2-0-2)	7 (3-1-3)	10	20	2
7	М	38	СМС-	15	6	11 (2-3-2-2-0-2)	4 (2-0-2)	11	23	2
8	М	35	СМС-	9	2	9 (2-3-2-0-0-2)	5 (2-1-2)	14	21	2
9	Ж	49	ВС/САБ	114	1	7 (1-1-2-1-0-2)	1 (0-0-1)	5	23	2
10	Ж	55	ВС/САБ	1	5	4 (1-1-0-0-0-2)	1 (1-0-0)	18	23	2

Примечание. \*Этиология ХНС: 1 – аноксическая, 2 – травматическая, 3 – метаболическая, 4 – кровоизлияние в головной мозг, 5 – ОРЭМ, 6 – смешанная.

данными, показывающими, что из всех препаратов для наркоза именно он наименьшим образом влияет на уровень сознания [16].

В ходе фМРТ-исследования пациентам предъявлялся комплекс парадигм, представленный в табл. 1. Последовательность заданий соответствовала нумерации в таблице. Подробная характеристика каждой парадигмы (содержание пассивного и активного блоков, инструкция по выполнению, временные параметры), а также описание сбора данных фМРТ приведены в публикации по апробации парадигм на здоровых добровольцах и идентичны для пациентов [15].

Для обработки данных фМРТ применялся пакет программ SPM12 (Statistical parametric mapping, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Великобритания). Постобработка состояла из коррекции движений головы пациента с использованием алгоритма трансформации твердого тела, корегистрации функциональных и анатомических данных, пространственной нормализации по пространственной системе координат Монреальского неврологического института и сглаживания функциональных данных. Для составления карт активации посредством повоксельного сравнения использовалась общая линейная модель (general linear model). В результатах будут представлены зоны активации только с  $p_{\text{коррект}} < 0,05$  на кластерном уровне. Групповой анализ в отношении пациентов не проводился, так как для выявления феномена «скрытого сознания» нас интересовало наличие значимых кластеров активации на уровне отдельного субъекта, а также в связи с индивидуальными особенностями повреждения головного мозга в каждом конкретном случае.

**Результаты.** У пациенток №1 и 9 не удалось провести достоверный анализ данных фМРТ из-за крайне выраженных структурных повреждений головного мозга. Данные пациентки №10 были утрачены на этапе их извлечения.

Остальные пациенты оценивались на предмет наличия значимых кластеров активации в ответ на каждую из парадигм комплекса. При визуальном анализе были исключены случаи регистрации ложной активации в проекции верхнего сагиттального синуса. Выявленные у пациентов кластеры были сопоставлены со значимыми кластерами активации, полученными ранее на группе здоровых добровольцев (для шести пассивных парадигм, оказавшихся эффективными в норме). Наличие кластеров, частично соотносимых со среднегрупповыми нормативными данными, в ответ на некоторые пассивные парадигмы отмечалось у пяти пациентов (одного в ВС/САБ, четырех – в СМС-; табл. 3).

**Обсуждение.** В первую очередь стоит отметить, что, начиная с ранних работ, в этой области сформировался подход, подразумевающий сопостав-

ление церебральной активации, выявляемой у пациентов с ХНС, с активацией, регистрируемой у здоровых людей, в ответ на одни и те же парадигмы [8, 17]. При этом наиболее эффективными считаются задания, которые в норме демонстрируют не только наличие групповой активации, но и ее воспроизводимость на индивидуальном уровне [18]. В соответствии с этим подходом нами были выделены шесть пассивных парадигм, зарекомендовавших себя при групповом анализе данных здоровых добровольцев, две из которых наиболее эффективны на уровне отдельного субъекта. Затем было проведено сопоставление данных фМРТ пациентов с нормативными именно по этим шести пассивным парадигмам. В результате было выявлено пять пациентов с ХНС (один в ВС/САБ, четыре – в СМС-), которые продемонстрировали значимые кластеры активации, частично соотносимые со среднегрупповыми в норме, в ответ на некоторые из этих парадигм.

Как указывалось ранее, феномен «скрытого сознания» является неоднородным. Пассивные парадигмы направлены на оценку сохранности у пациентов способности к восприятию стимулов той или иной модальности, о которой судят на основании церебральной активации вторичных и третичных ассоциативных областей головного мозга. Они в большей степени применимы к пациентам с клинически установленным диагнозом ВС/САБ. При отсутствии признаков поведенческого реагирования на любые стимулы наличие такой активации демонстрирует тот самый феномен «скрытого сознания». В нашем исследовании он был выявлен у одного из шести пациентов в ВС/САБ (16%).

Таблица 3. Результаты предъявления парадигм пациентам с ХНС под контролем фМРТ

Table 3. The results of presenting paradigms to patients with pDoC under the control of the fMRI method

Номер парадигмы	Номер пациента											
	1	2**	3**	4**	5**	6	7	8**	9**	10	11	12
1	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/+
4*	-	+/-	+/-	+/-	-	-	-/+	+	+	-	-	-/+
5*	-/+	+	+/-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
6*	-	-	-	+	+	-/+	-	+	+	-	-/+	-/+
7*	-	+/-	+	+	+	-/+	-/+	-	-	-	-	-
8*	-	+	+/-	+/-	-	-	-	-	-	-	-/+	-
9	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
10	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

**Примечание.** «+» – наличие значимых кластеров активации, частично соотносимых со среднегрупповыми данными здоровых добровольцев; «+/-» – наличие значимых кластеров активации в зонах, отличных от среднегрупповых данных здоровых добровольцев; «-/+» – наличие значимых кластеров активации в парадигмах, оказавшихся неэффективными при групповом анализе данных здоровых добровольцев; «-» – отсутствие значимых кластеров активации; «--» – невозможность анализа данных. Звездочкой (\*) выделены номера парадигм, в которых у здоровых добровольцев при групповом анализе были выявлены значимые кластеры активации; двумя звездочками (\*\*) выделены номера пациентов, продемонстрировавших значимые результаты при сравнении с нормативными данными.

Пациенты в СМС-, в соответствии с диагностическими критериями, способны поведенчески реагировать на те или иные внешние стимулы [6]. В их случае активация в ответ на пассивные парадигмы выступает скорее в качестве инструментального подтверждения сохранности остаточных проявлений когнитивного функционирования. В нашей работе такое подтверждение было получено у каждого из четырех пациентов в СМС- (100%). Стоит отметить, что не все пассивные парадигмы оказались у них одинаково эффективными. Так, соматосенсорная парадигма выявила кластеры активации, соотносимые с нормативными, у двух из четырех пациентов в СМС- (без учета данных нормы — у трех из четырех), слуховые неречевые парадигмы — у трех из четырех (без учета данных нормы — у всех четверых), а слуховые речевые — только у одного из четырех пациентов (без учета данных нормы — аналогично). Это указывает на важность применения парадигм, направленных на разные модальности. Необходим дальнейший анализ клинических случаев этих пациентов для сопоставления поведенческой и инструментальной реактивности на стимулы с целью более полного охвата сохраненных компонентов их когнитивной сферы.

Обратим внимание на то, что и в данных здоровых добровольцев наблюдался разброс в эффективности этих пассивных парадигм на индивидуальном уровне [15]. Он может быть связан с длительностью проведения исследования (общее время предъявления парадигм составило 40 мин 42 с). Даже в норме при долгом выполнении однотипных заданий у людей могут возникать пресыщение, истощаемость и колебания внимания. А для пациентов с ХНС, помимо этого, характерны переходы из состояния бодрствования в состояние сна, а также флуктуации уровня сознательной деятельности в течение периода бодрствования. Таким образом, исследование могло быть проведено в тот момент, когда пациент не мог продемонстрировать свои когнитивные возможности в полной мере. С целью контроля за пребыванием пациента в состоянии бодрствования в качестве рекомендации для последующих исследований можно предложить использование электроэнцефалографии, совместимой с проведением фМРТ. Кроме этого, нужно учитывать факт наличия медикаментозной седации, которая, несмотря на выбранный препарат, может в легкой степени влиять на состояние когнитивной сферы. В представленном фрагменте исследования она потребовалась одной пациентке в ВС/САБ и не сыграла существенной роли, так как данные фМРТ в ее случае оказались недоступны для обработки из-за грубых повреждений головного мозга. Структурные изменения мозга вследствие первичного поражения (область гематом,

ишемии, травмы) выступают еще одним фактором, осложняющим проведение исследования у пациентов с ХНС. Все эти ограничения могут приводить к наличию у пациентов ложноотрицательных результатов в ответ на те или иные парадигмы или на весь комплекс в целом. Таким образом, отсутствие активации не может быть использовано в качестве доказательства отсутствия сознания или отдельных его проявлений.

Обсуждаемый подход к диагностике «скрытого сознания», безусловно, важен, но оставляет за рамками рассмотрения случаи регистрации у пациентов активации, которая не соотносится с нормативной. При этом у пациентов с ХНС, с учетом выраженных повреждений головного мозга, может наблюдаться изменение функциональных систем, обеспечивающих реализацию той или иной психической функции, вовлечение в процесс иных мозговых структур. Кроме этого, из-за отсутствия среднегрупповых кластеров и высокой межиндивидуальной изменчивости у здоровых добровольцев вне фокуса анализа оказались остальные шесть парадигм комплекса (включая три активные). А именно активные парадигмы позволяют с большей степенью достоверности указывать на сохранность сознания. Согласно представленным результатам, некоторые пациенты продемонстрировали кластеры активации в ответ на эти парадигмы, однако их сравнение с нормативными провести невозможно. Таким образом, подход сопоставления активации в норме и при наличии ХНС имеет ряд ограничений, в связи с чем требуется разработка альтернативных способов выявления феномена «скрытого сознания» и его варианта КМР. Один из таких способов в отношении активных парадигм будет представлен в последующих публикациях авторов.

**Заключение.** В результате проведенного исследования была показана возможность выявления феномена «скрытого сознания» на русскоязычной выборке пациентов с ХНС с помощью предложенного комплекса парадигм фМРТ. У одного из шести пациентов с клинически установленным диагнозом ВС/САБ были выявлены признаки «скрытого сознания». У всех четырех пациентов с клинически установленным диагнозом СМС- было получено инструментальное подтверждение сохранности отдельных аспектов сознания.

#### Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии и отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии».

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schnakers C, Laureys S. Coma and Disorders of Consciousness. Springer International Publishing; 2018. 293 p. doi: 10.1007/978-3-319-55964-3
2. Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet*. 1972 Apr 1;1(7753):734-7. doi: 10.1016/s0140-6736(72)90242-5
3. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002 Feb 12;58(3):349-53. doi: 10.1212/wnl.58.3.349
4. Fins JJ, Bernat JL. Ethical, palliative, and policy considerations in disorders of consciousness. *Neurology*. 2018 Sep 4;91(10):471-5. doi: 10.1212/WNL.0000000000005927. Epub 2018 Aug 8.
5. Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations in consciousness. American Congress of Rehabilitation Medicine. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995 Feb;76(2):205-9. doi: 10.1016/s0003-9993(95)80031-x. Erratum in: *Arch Phys Med Rehabil*. 1995 Apr;76(4):397.
6. Пирадов МА, Супонева НА, Вознюк ИА и др.; Российская рабочая группа по проблемам хронических нарушений сознания. Хронические нарушения сознания:

терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(1):5-16. doi: 10.25692/ACEN.2020.1.1 [Piradov MA, Suponeva NA, Voznyuk IA, et al; Russian workgroup on chronic disorders of consciousness. Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020;14(1):5-16. doi: 10.25692/ACEN.2020.1.1 (In Russ.)].

7. Owen AM, Coleman MR, Boly M, et al. Using functional magnetic resonance imaging to detect covert awareness in the vegetative state. *Arch Neurol*. 2007 Aug;64(8):1098-102. doi: 10.1001/archneur.64.8.1098

8. Owen AM, Coleman MR, Boly M, et al. Detecting awareness in the vegetative state. *Science*. 2006 Sep;313(5792):1402. doi: 10.1126/science.1130197

9. Schiff ND. Cognitive Motor Dissociation Following Severe Brain Injuries. *JAMA Neurol*. 2015 Dec;72(12):1413-5. doi: 10.1001/jama-neurol.2015.2899

10. Белкин ВА, Поздняков ДГ, Белкин АА. Диагностика феномена когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 3):46-51. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-46-51 [Belkin VA, Pozdnyakov DG, Belkin AA. Diagnosis of the phenomenon of cognitive-motor dissociation in patients with chronic

consciousness disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):46-51. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-46-51 (In Russ.)].

11. Kondziella D, Friberg CK, Frokjaer VG, et al. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 May;87(5):485-92. doi: 10.1136/jnnp-2015-310958. Epub 2015 Jul 2.

12. Kondziella D, Bender A, Diserens K, et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol*. 2020 May;27(5):741-56. doi: 10.1111/ene.14151. Epub 2020 Feb 23.

13. Черкасова АН, Яцко КА, Ковязина МС и др. Выявление феномена «скрытого сознания» у пациентов с хроническими нарушениями сознания: обзор данных фМРТ с парадигмами. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2023;73(3):291-310. doi: 10.31857/S0044467723030048 [Cherkasova AN, Yatsko KA, Kovyazina MS, et al. Detection of the “covert cognition” phenomenon in patients with chronic disorders of consciousness: a review of fMRI data with paradigms. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2023;73(3):291-310. doi: 10.31857/S0044467723030048 (In Russ.)].

14. Черкасова АН, Яцко КА, Ковязина МС и др. Разработка комплекса парадигм фМРТ для выявления феномена «скрытого сознания»: нейропсихологические аспекты. *Национальный психологический журнал*. 2024;19(2):68-80. doi: 10.11621/npj.2024.0206

[Cherkasova AN, Yatsko KA, Kovyazina MS, et al. Development of a set of fMRI paradigms to detecting the “covert cognition” phenomenon: neuropsychological aspects. *Natsional'nyi psikhologicheskii zhurnal = National Psychological Journal*. 2024;19(2):68-80. doi: 10.11621/npj.2024.0206 (In Russ.)].

15. Черкасова АН, Яцко КА, Ковязина МС и др. Апробация на выборке здоровых добровольцев комплекса парадигм фМРТ для выявления феномена «скрытого сознания». *Вестник Московского университета. Серия 14. Психология*. 2024;47(2):219-42. doi: 10.11621/LPJ-24-22 [Cherkasova AN, Yatsko KA, Kovyazina MS, et al. Testing a set of fMRI paradigms to detecting the “covert cognition” phenomenon on a sample of healthy volunteers. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14. Psikhologiya = Lomonosov Psychology Journal*. 2024;47(2):219-42. doi: 10.11621/LPJ-24-22 (In Russ.)].

16. Kim WH, Cho D, Lee B, et al. Changes in brain activation during sedation induced by dexmedetomidine. *J Int Med Res*. 2017 Jun;45(3):1158-67. doi: 10.1177/0300060517705477. Epub 2017 May 8.

17. Coleman MR, Davis MN, Rodd JM, et al. Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness. *Brain*. 2009 Sep;132(Pt 9):2541-52. doi: 10.1093/brain/awp183

18. Boly M, Coleman MR, Davis MN, et al. When thoughts become action: an fMRI paradigm to study volitional brain activity in non-communicative brain injured patients. *Neuroimage*. 2007 Jul;36(3):979-92. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.047. Epub 2007 Mar 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
06.03.2024/12.06.2024/13.06.2024

#### 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.

Пирадов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>  
Яцко К.А. <https://orcid.org/0000-0002-3014-4350>  
Черкасова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7019-474X>  
Рябинкина Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-8576-9983>  
Ковязина М.С. <https://orcid.org/0000-0002-1795-6645>  
Варако Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-8310-8169>  
Белкин А.А. <https://orcid.org/0000-0002-0544-1492>  
Кремнева Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-9396-6063>  
Кротенкова М.В. <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>  
Супонева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

# Валидация русскоязычной версии Швейцарской шкалы нарколепсии в качестве инструмента для скрининга больных нарколепсией 1-го типа



Головатюк А.О.<sup>1</sup>, Куц А.С.<sup>1</sup>, Мельников А.Ю.<sup>2</sup>, Захаров А.В.<sup>3</sup>, Полуэктов М.Г.<sup>1</sup>, Бассетти К.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра 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; <sup>2</sup>отделение сомнологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России», Москва; <sup>3</sup>кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; <sup>4</sup>кафедра неврологии Университета Берна, Берн, Швейцария  
<sup>1</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 123182, Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2; <sup>3</sup>Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; <sup>4</sup>Hochschulstrasse 6, Bern, Canton of Bern, 3012, Switzerland

На сегодняшний день наиболее распространенным инструментом для первичного определения нарколепсии является Шкала нарколепсии Улланлинны (ШНУ; Ullanlinna Narcolepsy Scale), обладающая высокой чувствительностью (83,5%) и специфичностью (84,1%), однако время, затрачиваемое на заполнение, ограничивает ее использование. Наиболее краткой шкалой, обладающей высокой чувствительностью и специфичностью, нацеленной на выявление нарколепсии 1-го типа на первичном этапе, является Швейцарская шкала нарколепсии (ШШН; Swiss Narcolepsy Scale), также обладающая высокой чувствительностью (89%) и специфичностью (88%).

**Цель** данного исследования состоит в валидации ШШН на русском языке и сравнении ее с англоязычным и немецкоязычным вариантами, а также с другими шкалами, нацеленными на выявление нарколепсии.

**Материал и методы.** В основную группу вошли 53 пациента с нарколепсией 1-го типа, каждому из которых был подтвержден диагноз в соответствии с критериями Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра (МКРС-3). В контрольную группу вошли пациенты с синдромом обструктивных сонных апноэ (СОАС; n=71) и инсомнией (n=31). Проводилось сравнение чувствительности и специфичности ШШН для выявления нарколепсии 1-го типа с ШНУ и Эпвортской шкалой сонливости (ЭШС; Epworth Sleepiness Scale).

**Результаты.** Средний балл по ШШН для пациентов с нарколепсией составил  $-33,64 \pm 5,14$ , для контрольной группы средний балл составил  $29,75 \pm 16,68$ . Чувствительность и специфичность русскоязычной версии ШШН составили 84,9 и 95,1% соответственно. Средний балл ШНУ составил  $32,79 \pm 9,87$  в группе с нарколепсией и  $8,35 \pm 4,84$  в контрольной группе. Чувствительность шкалы составила 96,2%, специфичность – 84,3%. Средний балл ЭШС в группе пациентов с нарколепсией составил  $17,75 \pm 4,28$ , а в контрольной группе –  $8,7 \pm 5,7$ . Ее чувствительность составила 94,3%, специфичность – 61,8%.

**Заключение.** Русскоязычный вариант ШШН продемонстрировал высокие чувствительность и специфичность, в то время как ШНУ также обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью. ЭШС обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью, так как она нацелена только на выявление патологической дневной сонливости. Эти данные позволяют использовать ШШН в качестве удобного инструмента для ранней диагностики нарколепсии 1-го типа.

**Ключевые слова:** сон; нарколепсия 1-го типа; катаплексия; Швейцарская шкала нарколепсии; валидация.

**Контакты:** Андрей Олегович Головатюк; [a.golovatyuk@nphys.ru](mailto:a.golovatyuk@nphys.ru)

**Для ссылки:** Головатюк АО, Куц АС, Мельников АЮ, Захаров АВ, Полуэктов МГ, Бассетти К. Валидация русскоязычной версии Швейцарской шкалы нарколепсии в качестве инструмента для скрининга больных нарколепсией 1-го типа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(4):35–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-35-40

**Validation of the Russian version of Swiss Narcolepsy Scale for narcolepsy type I screening**  
Golovatyuk A.O.<sup>1</sup>, Kuts A.S.<sup>1</sup>, Melnikov A.Yu.<sup>2</sup>, Zaharov A.V.<sup>3</sup>, Poluektov M.G.<sup>1</sup>, Bassetti C<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department 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;

<sup>2</sup>Department of Somnology, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, FMBA, Moscow;

<sup>3</sup>Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia. Samara;

<sup>4</sup>Department of Neurology, University of Bern, Bern, Switzerland

<sup>1</sup>11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; <sup>2</sup>30, Volokolamskoe Shosse, Build. 2, Moscow 123182, Russia;

<sup>3</sup>89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia; <sup>4</sup>6, Hochschulstrasse, Bern, Canton of Bern, 3012, Switzerland

*Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS) is the most widely used scale for primary screening for narcolepsy. It has a high sensitivity (83.5%) and specificity (84.1%). However, the length of the scale and the time taken by patients to complete it may limit its use. The shortest scale for primary detection of narcolepsy type 1 is the Swiss Narcolepsy Scale (SNS), which also has a high sensitivity (89%) and specificity (88%).*

**Objective:** to validate the SNS in Russian language and compare it with English and German versions as well as with some other scales.

**Material and methods.** 53 patients with narcolepsy type 1 were included. Narcolepsy was diagnosed according to the ICSD-3 criteria. The control group consisted of patients with obstructive sleep apnea ( $n=71$ ) and chronic insomnia ( $n=31$ ). Sensitivity and specificity of the Russian version of the scale (RU-SNS) were compared with UNS and Epworth Sleepiness Scale (ESS) questionnaires.

**Results.** The mean score of the RU-SNS for patients with narcolepsy was  $33.64 \pm 5.14$ . In the control group, the mean score was  $29.75 \pm 16.68$ . The sensitivity and specificity were 84.9% and 95.1%, respectively. For UNS, the mean score was  $32.79 \pm 9.87$  in the narcolepsy group and  $8.35 \pm 4.84$  in the control group. Sensitivity was 96.2% and specificity — 84.3%. For ESS, the mean score in narcolepsy group was  $17.75 \pm 4.28$  and  $8.7 \pm 5.7$  for controls. The sensitivity was estimated at 94.3% and specificity at 61.8%.

**Conclusion.** The RU-SNS demonstrated high sensitivity and specificity, while the UNS also has high sensitivity but low specificity. ESS has high sensitivity but low specificity as it is only designed to detect pathological daytime sleepiness. Based on these data, the SNS can be used as a valid tool for the early diagnosis of narcolepsy type 1.

**Keywords:** sleep; narcolepsy type 1; cataplexy; Swiss Narcolepsy Scale; validation.

**Contact:** Andrey Olegovich Golovatyuk; [a.golovatyuk@nphys.ru](mailto:a.golovatyuk@nphys.ru)

**For reference:** Golovatyuk AO, Kuts AS, Melnikov AYu, Zaharov AV, Poluektov MG, Bassetti C. Validation of the Russian version of Swiss Narcolepsy Scale for narcolepsy type 1 screening. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(4):35–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-35-40

Первые описания нарколепсии восходят еще к концу XIX в., когда Ф. Фишер, Ж. Желино и К. Вестфаль в 1877–1880 гг., независимо друг от друга, описали два характерных симптома нарколепсии: императивные засыпания в течение дня и периодическую потерю мышечного тонуса во время сильных эмоций [1–3]. В 1957 г. Р. Йоссом были описаны точные симптомы нарколепсии [4]. В 1960 г. В. Вогель описал раннее наступление фазы быстрого движения глаз (БДГ) как один из характерных нейрофизиологических признаков нарколепсии [5]. В 1983 г. была описана мутация в гене главного комплекса гистосовместимости *HLA-DQB1\*06:02* [6], с которым ассоциируется развитие нарколепсии, однако позже было обнаружено, что данная мутация встречается у 5–38% здоровых людей в общей популяции, а нарколепсия — у одного из 1000 людей [7, 8]. Одним из ключевых моментов в понимании этиологии нарколепсии стало открытие орексина и орексинергических нейронов в передних ядрах гипоталамуса в 1998 г. двумя независимыми группами авторов. Спустя два года было описано снижение уровня концентрации орексина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у пациентов с нарколепсией [9].

На данный момент известно, что в патофизиологии нарколепсии ведущую роль играет аутоиммунное поражение орексинергических нейронов в передних ядрах гипоталамуса [10].

Нарколепсия характеризуется классической пентадой симптомов: непреодолимой дневной сонливостью, катаплексией, сонным параличом, гипнагогическими и гипнапомпическими галлюцинациями и фрагментированным сном.

В соответствии с критериями Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра (МКРС-3), для диагностики нарколепсии требуется проведение полисомнографии (ПСГ) с последующим проведением множественного теста латенции сна (МТЛС) [11].

Возможности оценки распространенности этого заболевания в общей популяции ограничены недоступностью

проведения ПСГ с МТЛС в большинстве случаев. Поэтому актуальной является разработка опросника, позволяющего с достаточной точностью выявлять вероятность наличия нарколепсии у пациентов на первичном этапе амбулаторного консультирования.

Среди этих опросников наибольшее распространение получила Шкала нарколепсии Улланлинны (ШНУ; Ullanlinna Narcolepsy Scale), которая включает в себя 11 вопросов, оценивающих выраженность дневной сонливости и наличие симптомов катаплексии. Каждый вопрос оценивается от 0 до 4 баллов, а диагностически значимым критерием нарколепсии является сумма 14 баллов и выше. ШНУ продемонстрировала высокую чувствительность (83,5%) и специфичность (84,1%) у пациентов с нарколепсией [12]. Однако использование ШНУ в повседневной практике врача для диагностики нарколепсии может быть затруднительно ввиду большого количества вопросов в шкале. Также для диагностики нарколепсии используется Эпвортская шкала сонливости (ЭШС), нацеленная на оценку дневной сонливости. Было выявлено, что сумма более 10 баллов за 8 вопросов может свидетельствовать о наличии нарколепсии у респондента [13]. ЭШС обладает высокой чувствительностью (91%), но имеет низкую специфичность (54%). Недостатком данной шкалы является ограничение ее использования только в отношении дневной сонливости, при этом патологическая дневная сонливость субъективно может наблюдаться у пациентов не только с нарколепсией, но и с другими гиперсомниями или с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) как последствием недостаточного ночного сна.

В 2004 г. была предложена Швейцарская шкала нарколепсии (ШШН), являющаяся наиболее краткой шкалой для выявления нарколепсии [14]. ШШН нацелена на выявление как дневных симптомов нарколепсии, так и таких ее проявлений, как катаплексия и нарушенный ночной сон. ШШН включает в себя пять вопросов, охватывающих наиболее специфические симптомы нарколепсии (дневная сонливость, катаплексия, неосвежающий ночной сон), что

делает ШШН наиболее удобным инструментом для выявления характерных симптомов нарколепсии при первичном опросе пациента.

Ранее валидация ШШН проводилась на немецком [14] и английском [15] языках. Чувствительность и специфичность ШШН на немецком языке составили 96 и 98% соответственно. Для англоязычной версии ШШН чувствительность составила 89%, специфичность – 88%.

**Целью** данного исследования является валидация ШШН на русском языке для последующего внедрения в клиническую практику. В задачи исследования входили оценка чувствительности и специфичности ШШН на русском языке, выявление закономерности взаимосвязи дневной сонливости при использовании ЕШС с выраженностью симптомов нарколепсии по ШШН. Также проводилось сравнение чувствительности и специфичности ШШН с другими часто используемыми шкалами для выявления нарколепсии (ШНУ и ЭШС).

**Материал и методы.** Проведение данного исследования согласовано с локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол №18-21 от 26.10.2021). Исследование проводилось на базе отделения медицины сна Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3 (Сеченовский Университет, Москва).

Выраженность симптомов нарколепсии и дневной сонливости оценивалась по трем опросникам: ШШН, ШНУ, ЕШС.

ШШН состоит из пяти вопросов. Сумма баллов считается следующим образом:  $(B1 \times 6) + (B2 \times 9) - (B3 \times 5) - (B4 \times 11) - (B5 \times 13) + 20$ . Сумма баллов меньше нуля является диагностическим критерием наличия нарколепсии 1-го типа, 0 баллов и более – снижает вероятность наличия нарколепсии, но не исключает ее. Для ШНУ  $\geq 14$  баллов являются значимым порогом для первичного выявления нарколепсии. Выраженность дневной сонливости оценивалась по ЕШС, по которой результат  $\geq 10$  баллов считался признаком наличия патологической дневной сонливости.

ШШН была переведена сертифицированным переводчиком с английского языка на русский, а затем оценена тремя независимыми врачами-неврологами для выявления точности формулировок. Конечный вариант переведенной шкалы был переведен независимым переводчиком на ан-

глийский язык и в последующем сравнен с оригиналом для выявления соответствия между двумя вариантами. Полученный русскоязычный вариант опросника представлен в приложении.

Проводился опрос двух групп пациентов: группа пациентов с нарколепсией 1-го типа, включающая в себя 53 пациента (25 мужчин и 28 женщин; средний возраст –  $35,6 \pm 11,8$  года). Подтверждение нарколепсии 1-го типа проводилось в соответствии со стандартами МКРС-3 (ПСГ с последующим МТЛС). В качестве контрольной группы производился набор пациентов с нарушениями сна (пациенты с СОАС, которым была проведена ПСГ, и пациенты с инсомнией, которым также была проведена ПСГ для исключения других причин нарушений сна). В контрольную группу вошли 102 пациента (78 мужчин и 24 женщины; средний возраст –  $44,6 \pm 10,5$  года). Перед заполнением опросников все пациенты были информированы о целях и задачах проведения исследования, получены добровольные информированные согласия на участие в исследовании.

Средний возраст начала заболевания в группе пациентов с нарколепсией 1-го типа составил  $19,7 \pm 7,9$  года, средний возраст постановки диагноза нарколепсии 1-го типа в медицинском учреждении –  $24,2 \pm 9,0$  года. Задержка между началом симптомов и постановкой диагноза составила  $4,4 \pm 4,1$  года (от 0 до 20 лет).

В контрольной группе представлены 102 пациента с распространенными нарушениями сна, которые могут сопровождаться избыточной дневной сонливостью. В группу вошли 31 пациент с хронической инсомнией и 71 пациент с СОАС средней и тяжелой степени.

Данные проверялись на нормальность распределения переменных статистическим анализом Колмогорова–Смирнова. Поскольку во всех случаях распределение переменных носило характер нормального, различия между группами по ШШН оценивались путем сравнения по t-критерию Стьюдента. За достаточный уровень значимости различий принималось значение  $p < 0,05$ . Чувствительность рассчитывалась как отношение количества истинно положительных результатов к сумме истинно положительных и ложноотрицательных результатов. Специфичность оценивалось как отношение истинно отрицательных результатов к сумме истинно отрицательных и ложноположительных результатов.

**Результаты. Пациенты с нарколепсией 1-го типа.** При анализе результатов заполнения ШШН средний балл составил  $-33,64 \pm 5,14$ , при анализе ШНУ средний балл составил  $32,79 \pm 9,87$ , в ЭШС средний балл составил  $17,75 \pm 4,28$ . Количество ложноотрицательных и истинно отрицательных результатов по ШШН, ШНУ и ЭШС представлено в табл. 1. Чувствительность ШШН составила 84,9%, чувствительность ШНУ – 96,2%, чувствительность ЭШС – 94,3%.

При корреляции по Пирсону между ШШН и ЭШС выявлен коэффициент корреляции  $r = -0,32$  ( $p < 0,05$ ), между ШШН и ШНУ –  $r = -0,53$  ( $p < 0,05$ ; см. рисунок).

**Контрольная группа пациентов.** Средний балл по ШШН в контрольной группе пациентов составил  $29,75 \pm 16,68$ , при анализе ШНУ –  $8,35 \pm 4,84$ , по ЭШС –  $8,7 \pm 5,7$ . Сводные данные по количеству ложноположительных результатов по ШШН, ЭШС и ШНУ представлены

Таблица 1. Число ложноотрицательных и истинно положительных результатов в группе пациентов с нарколепсией

Table 1. Number of false negative and true positive results in the group of patients with narcolepsy

Шкала	Число ложноотрицательных результатов	Число истинно положительных результатов	Всего ответов
ШШН	8	45	53
ЭШС	3	50	53
ШНУ	2	51	53

в табл. 2. Специфичность ШШН составила 96%, ШНУ – 84,3%, ЭШС – 61,8%.

При сравнительном анализе показателей ШШН, ЭШС и ШНУ между группой пациентов с нарколепсией 1-го типа и контрольной группой по t-критерию Стьюдента были выявлены значимые различия во всех показателях между двумя группами ( $p < 0,05$ ; табл. 3).

**Обсуждение.** Постановка диагноза нарколепсии составляет трудность для врачей на этапе первичного приема пациента ввиду как отсутствия специфического инструмента для предварительного выявления нарколепсии, так и низкой доступности методов диагностики нарколепсии. В связи с данными трудностями задержка диагностики нарколепсии может составлять 5 лет и более с момента появления первых симптомов [16]. В исследованной группе пациентов задержка диагноза составила менее 5 лет, однако максимальная задержка достигала 20 лет.

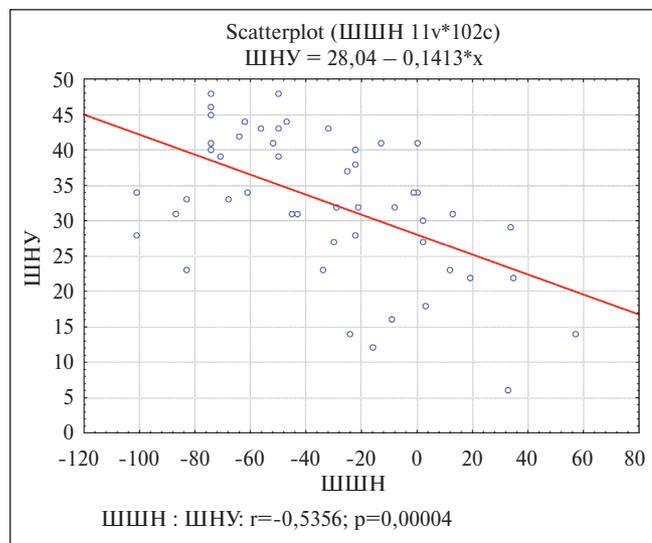
Наиболее характерным симптомом нарколепсии является катаплексия (потеря тонуса мышц при сохраненном сознании). На первичном этапе диагностики нарколепсии наиболее удобным методом оценки вероятности наличия нарколепсии является использование специализированных шкал для выявления как патологической дневной сонливости, так и катаплексии.

ШШН является наиболее краткой и простой для заполнения пациентом шкалой для выявления признаков наличия нарколепсии. Чувствительность шкалы составила 84,9%, однако она продемонстрировала высокую специфичность в отношении нарколепсии 1-го типа (95,1%). В сравнении с англоязычной версией ШШН, русскоязычная версия обладает меньшей чувствительностью (84,9% у русскоязычной версии и 89% – у англоязычной), но при этом обладает более высокой специфичностью (88% у англоязычной версии и 95,1% – у русскоязычной). Тем не менее при сравнении с немецкоязычным вариантом русскоязычная шкала обладает меньшей чувствительностью (96% у немецкоязычного варианта) и специфичностью (98% для немецкоязычного варианта). Разница в чувствительности и специфичности между русскоязычным, немецкоязычным и англоязычным вариантами ШШН может быть обусловлена разнородностью группы контроля.

В исследовании С. Sturzenegger и соавт. [15], в котором проходила валидация ШШН на английском языке, контрольная группа пациентов ( $n=111$ ) была представлена преимущественно пациентами с синдромом недостаточного сна ( $n=32$ ), расстройствами дыхания ( $n=22$ ), идиопатической гиперсомнией ( $n=12$ ), синдромом беспокойных ног ( $n=7$ ) и гиперсомнией другой этиологии ( $n=9$ ). Разница в чувствительности и специфичности с исследованием С. Sturzenegger и С. Bassetti [14], в котором проводилась оценка немецкоязычного варианта ШШН, может быть обусловлена тем, что в данном исследовании проводилась сравнительная оценка с группой гиперсомнии, которая определялась как результат по ЭШС  $>10$  баллов, а также с контрольной группой, где нарушений сна не выявлялось.

В нашем исследовании контрольная группа пациентов была более однородной и включала в себя преимущественно пациентов с расстройствами дыхания во сне (СОАС;  $n=71$ ) и инсомнией ( $n=31$ ).

Наибольшее распространение в мире получила ШНУ, но ее размер может ограничивать использование данной шкалы на первичном этапе диагностики, когда время приема ограничено. В нашем исследовании эта шкала продемонстрировала достаточно высокую чувствительность (96,2%) при относительно низкой специфичности (83,5%). Чувствительность и специфичность ШНУ



Коэффициент корреляции Пирсона между ШНУ (по оси Y) и ШШН (по оси X)  
Pearson correlation coefficient between UNS (on the Y-axis) and SNS (on the X-axis)

Таблица 2. Число ложноположительных и истинно отрицательных результатов в контрольной группе  
Table 2. Number of false positive and true negative results in the control group

Шкала	Число ложноположительных результатов	Число истинно отрицательных результатов	Всего ответов
ШШН	5	98	102
ШНУ	17	86	102
ЭШС	40	63	102

Таблица 3. Средний балл по ШШН, ШНУ и ЭШС в группах исследования,  $M \pm \sigma$   
Table 3. Average score on SNS, UNS and ESS scaled in the study groups,  $M \pm \sigma$

Шкала	Средний балл группы нарколепсии	Средний балл контрольной группы	p	t-критерий
ШШН	-33,64±5,14	29,75±16,68	<0,001	-14,57
ШНУ	32,79±9,87	8,35±4,84	<0,001	20,69
ЭШС	17,75±4,28	8,7±5,7	<0,001	9,78

в исследовании С. Sturzenegger и соавт. [15] составили 100 и 62% соответственно. Такая разница результатов может быть также обусловлена разнородностью пациентов в группе контроля.

При сравнении с ШНУ, для выявления нарколепсии 1-го типа ШШН является более эффективной шкалой, поскольку обладает сравнимой чувствительностью (95,1% для ШШН и 96,2% для ШНУ) и более высокой специфичностью (84,9 и 83,5% соответственно). В то же время ШШН является более краткой и удобной для заполнения на первом этапе приема пациента.

ЭШС является самой распространенной в мире шкалой для оценки сонливости, однако данный метод не специфичен для выявления нарколепсии (специфичность – 61,8%), поскольку дневная сонливость может являться симптомом и других расстройств сна (например, СОАС). Чувствительность и специфичность ЭШС в исследовании

С. Sturzenegger и соавт. [15] составили 91 и 54% соответственно, что коррелирует с данными нашего исследования. Для немецкоязычного варианта сравнение чувствительности и специфичности с ЭШС и ШНУ не проводилась.

Отметим также, что русскоязычный вариант ШНУ для диагностики нарколепсии 1-го типа может применяться не только в России, но и в других регионах так называемого постсоветского культурно-экономического пространства, где проживает много русскоязычных людей.

**Заключение.** Это исследование является одним из первых, описывающих клинические особенности течения нарколепсии 1-го типа у пациентов из России. Также впервые проведена сравнительная оценка чувствительности ШШН с ЭШС и ШНУ.

К ограничениям исследования относится то, что для репрезентативной оценки клинического течения нарколепсии в данном исследовании мало наблюдений.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Westphal C. Eigentümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1877;7:631-5 (In Germ.).
- Gelineau J. De la narcolepsie. *Gaz Hop.* 1880;53-54:626-37 (In French).
- Fischer F. Epileptoide Schlafzustände. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1878;8:200-3 (In Germ.).
- Yoss RE, Daly DD. Criteria for the diagnosis of the narcoleptic syndrome. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1957 Jun 12;32(12):320-8.
- Vogel G. Studies in psychophysiology of dreams. III. The dream of narcolepsy. *Arch Gen Psychiatry.* 1960 Oct;3:421-8. doi: 10.1001/archpsyc.1960.01710040091011
- Honda Y, Asaka A, Tanaka Y, Juji T. Discrimination of narcolepsy by using genetic markers and HLA. *Sleep Res.* 1983;12:254.
- Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology.* 1998 Feb;50(2 Suppl 1):S16-22. doi: 10.1212/wnl.50.2\_suppl\_1.s16
- Mignot E, Lin L, Rogers W, et al. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet.* 2001 Mar;68(3):686-99. doi: 10.1086/318799. Epub 2001 Feb 13.
- Nishino S, Ripley B, Overeem S, et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet.* 2000 Jan 1;355(9197):39-40. doi: 10.1016/S0140-6736(99)05582-8
- Latorre D, Kallweit U, Armentani E, et al. T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons. *Nature.* 2018 Oct;562(7725):63-8. doi: 10.1038/s41586-018-0540-1. Epub 2018 Sep 19.
- American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) 3<sup>rd</sup> ed. AASM; 2014.
- Sarkanen T, Alakuijala A, Partinen M. Ullanlinna Narcolepsy Scale in diagnosis of narcolepsy. *Sleep.* 2019 Mar 1;42(3):zsy238. doi: 10.1093/sleep/zsy238
- Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res.* 2000 Mar;9(1):5-11. doi: 10.1046/j.1365-2869.2000.00177.x
- Sturzenegger C, Bassetti CL. The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: a reappraisal. *J Sleep Res.* 2004 Dec;13(4):395-406. doi: 10.1111/j.1365-2869.2004.00422.x
- Sturzenegger C, Baumann C, Lammers G, et al. Swiss Narcolepsy Scale: A simple screening tool for hypocretin-deficient narcolepsy with cataplexy. *Clin Translat Neurosci.* Jul-Dec 2018;1-5.
- Thorpy MJ, Cronin S, Temple H. Age of onset and time to diagnosis of narcolepsy. *Neurology.* 1999;52(Suppl 2):A110.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.04.2024/10.07.2024/11.07.2024

### 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.

## Русскоязычный вариант Швейцарской шкалы нарколепсии (ШШН)

Вопрос	Варианты ответа				
	Никогда	Редко (менее 1 раза в месяц)	Иногда (1–3 раза в месяц)	Часто (1–2 раза в неделю)	Практически всегда
Как часто Вы испытываете трудности при засыпании?	1	2	3	4	5
Насколько часто Вы не чувствуете себя отдохнувшим по утрам?	1	2	3	4	5
Вопрос	Варианты ответа				
	Никогда	Мне бы хотелось, но нет возможности	1–2 раза в неделю	3–5 раз в неделю	Практически каждый день
Как часто Вы засыпаете в течение дня?	1	2	3	4	5
Вопрос	Варианты ответа				
	Никогда	Редко (менее 1 раза в месяц)	Иногда (1–3 раза в месяц)	Часто (1–2 раза в неделю)	Практически всегда
Как часто у Вас проявляется слабость / подгибание коленей во время сильных эмоций (смех, счастье, агрессия)?	1	2	3	4	5
Как часто у Вас отвисает челюсть во время сильных эмоций (смех, счастье, агрессия, плач)?	1	2	3	4	5

# Эффективность и безопасность применения российского таблетированного ризатриптана 10 мг для купирования приступов мигрени в клинической практике



Филатова Е.Г.<sup>1,2</sup>, Латышева Н.В.<sup>1,2</sup>, Кадымова Н.Б.<sup>2</sup>, Бердникова А.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; <sup>2</sup>Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. А. Вейна, Москва  
<sup>1</sup>Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; <sup>2</sup>Россия, 125130, Москва, Старопетровский проезд, 10Б

Триптаны относятся к средствам таргетной терапии острых приступов мигрени. Их рекомендуют для лечения тяжелых приступов, когда неспецифические анальгетики не эффективны. В России зарегистрированы четыре из семи известных триптанов, эффективность и индивидуальная переносимость которых различны.

**Целью** настоящего открытого несравнительного одноцентрового исследования было определение эффективности и безопасности нового российского генерического таблетированного ризатриптана 10 мг (Релонова) в реальной клинической практике.

**Материал и методы.** В исследование было включено 30 пациентов с мигренью. Пациенты купировали по четыре приступа мигрени и заполняли дневники самонаблюдения, а также опросник HIT-6 до и после терапии.

**Результаты.** В исследовании приняли участие 30 пациентов (26 женщин и четыре мужчины; средний возраст – 38,7±9,3 года). Длительность мигрени составила 19,6±11,4 года, среднее число дней с мигренью в месяц – 9,5 [5,25; 16,75]. Большинство пациентов (67%) страдали эпизодической, 33% – хронической формой мигрени; шесть пациентов (20%) имели приступы мигрени с аурой; 20 (67%) – получали профилактическую терапию. После приема препарата в 86% приступов было отмечено облегчение боли, а в 45% из них – ее полное отсутствие; через 24 ч облегчение отмечалось в 87%, отсутствие – в 68% атак. Значимое снижение интенсивности головной боли наблюдалось уже через 30 мин после приема первой дозы; возврат головной боли произошел в 34% приступов. Дополнительная обезболивающая терапия потребовалась в 39% случаев. Нежелательные явления наблюдались в 25% приступов и были легкими. Большинство (63%) участников исследования успешно купировали по три приступа и явились респондерами.

**Заключение.** Релонова является эффективным и безопасным средством купирования приступов мигрени.

**Ключевые слова:** мигрень; триптаны; купирование приступа; ризатриптан; Релонова.

**Контакты:** Елена Глебовна Филатова; [eg-filatova@mail.ru](mailto:eg-filatova@mail.ru)

**Для ссылки:** Филатова ЕГ, Латышева НВ, Кадымова НБ, Бердникова АВ. Эффективность и безопасность применения российского таблетированного ризатриптана 10 мг для купирования приступов мигрени в клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(4):41–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-41-48

## Efficacy and safety of Russian tableted rizatriptan 10 mg in the treatment of migraine attacks in clinical practice

Filatova E.G.<sup>1,2</sup>, Latysheva N.V.<sup>1,2</sup>, Kadyмова N.B.<sup>2</sup>, Berdnikova A.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nervous System Diseases, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; <sup>2</sup>Acad. A. Vein Clinic of Headache and Autonomic Disorders, Moscow  
<sup>1</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; <sup>2</sup>10B, Staropetrovskiy proezd, Moscow 125130, Russia

Triptans are a targeted therapy for acute migraine attacks. They are recommended for the treatment of severe attacks when non-specific analgesics are not effective. Four of the seven known triptans with different efficacy and individual tolerability are registered in the Russian Federation.

**Objective:** to determine in an open-label non-comparative single center study efficacy and safety of the new Russian generic tableted rizatriptan 10 mg (Relonova) in real-life clinical practice.

**Material and methods.** Thirty individuals with migraine took part in the study. Patients took rizatriptan to relieve 4 migraine attacks and filled out self-observation diaries and HIT-6 questionnaire before and after therapy.

**Results.** The study involved 30 patients (26 women and 4 men) with mean age of 38.7±9.3 years. Duration of migraine was 19.6±11.4 years, mean number of days with migraine per month was 9.5 [5.25; 16.75]. Most patients (67%) suffered from episodic migraine and 33% from chronic migraine; 6 patients (20%) had migraine attacks with aura; 20 individuals (67%) received preventive therapy. After taking Relonova medication, pain relief was observed in 86% of attacks, and in 45% of cases pain disappeared completely; after 24 hours, pain relief was observed in 87% of cases, and in 68% – absence of attacks. A significant decrease in headache intensity was observed within 30 minutes after taking the first dose; in 34% of attacks the headache returned. Additional analgesic treatment was required in 39% of cases. Adverse

events were observed in 25% of attacks and were mild. The majority (63%) of the participants were able to successfully terminate 3 attacks and were responders.

**Conclusion.** Relonova is an effective and safe medication for the relief of migraine attacks.

**Keywords:** migraine; triptans; migraine attacks treatment; rizatriptan; Relonova.

**Contact:** Elena Glebovna Filatova; [eg-filatova@mail.ru](mailto:eg-filatova@mail.ru)

**For reference:** Filatova EG, Latysheva NV, Kadyмова NB, Berdnikova AV. Efficacy and safety of Russian tablet rizatriptan 10 mg in the treatment of migraine attacks in clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(4):41–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-41-48

Мигрень является широко распространенным хроническим наследственным неврологическим заболеванием, характеризующимся приступами головной боли (ГБ) с повышенной чувствительностью к свету, звуку, тошнотой и рвотой.

Распространенность мигрени в популяции стран Европы и США в среднем составляет 14% (17% среди женщин и 8% среди мужчин) [1]. По данным исследования, выполненного в 2009–2011 гг. в 35 городах и девяти сельских районах России, распространенность мигрени за 1 год составила 20,8% [2], а согласно исследованию, проведенному в Уральском регионе в 2015 г., распространенность мигрени в течение года составила 15,9% (мигрень без ауры – 13,5%, мигрень с аурой – 2,4%) [3].

Мигрень не носит фатальный характер, однако, по данным исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease, GBD) 2017 г., проведенного в 195 странах, она занимает второе место по годам, прожившим с нетрудоспособностью, у мужчин и женщин до 50 лет [4]. Экономические затраты, связанные с временной нетрудоспособностью, обследованием и лечением мигрени, сравнимы с затратами при сердечно-сосудистых заболеваниях [5].

Современные представления о патогенезе заболевания рассматривают мигрень как невровазкулярное заболевание с наследственной предрасположенностью. При воздействии эндогенных и экзогенных мигренозных триггеров усиливается возбудимость коры, гипоталамуса и ствола головного мозга, происходит активация тригеминоваскулярной системы [6], сопровождающаяся выбросом из тригеминальных окончаний болевых провоспалительных пептидов-вазодилататоров: кальцитонин-генсвязанного пептида (calcitonin gene-related peptide, CGRP), а также нейрокина А и субстанции Р [5, 7]. Нейрогенное воспаление и вазодилатация, обусловленные CGRP, приводят к активации болевых рецепторов в стенке сосудов твердой мозговой оболочки. Болевые импульсы поступают в сенсорную кору головного мозга, формируется ощущение пульсирующей ГБ. Недавние полногеномные исследования выявили 123 генетических локуса риска развития мигрени [8]. Эти локусы дают возможность оценить общие и различные генетические компоненты двух основных подтипов мигрени: мигрени с аурой и мигрени без ауры, определяют клиническое своеобразие заболевания у отдельных пациентов, а также ответ на проводимую терапию [8].

Мигрень – неизлечимое заболевание в силу наследственной природы. Основной целью лечения является улучшение качества жизни пациентов. Для этого исполь-

зуются поведенческая терапия, купирование приступов ГБ и профилактическое лечение [9]. Быстрое и безопасное купирование приступов мигрени и нормализация общего состояния пациента играют важнейшую роль в улучшении качества жизни. Выбор препаратов для купирования осуществляют в зависимости от тяжести приступа и степени дезадаптации пациента, учитывая побочные эффекты [10]. Анальгетики и антипиретики, нестероидные противовоспалительные препараты рекомендуют для лечения приступов мигрени легкой и средней тяжести. Эти средства уменьшают нейрогенное воспаление в стенке сосудов твердой мозговой оболочки, т. е. обладают неспецифическим действием. Специфическим, или таргетным при мигрени, действием обладают триптаны (селективные агонисты серотониновых 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторов). Триптаны рекомендуют при тяжелых приступах мигрени, когда неспецифические анальгетики не эффективны. Они блокируют 5-НТ<sub>1D</sub>-рецепторы, расположенные на пресинаптических окончаниях тройничного нерва, препятствуя выделению нейрпептидов, главным из которых является CGRP, вызывающий нейровоспаление и вазодилатацию. Кроме того, триптаны взаимодействуют с 5-НТ<sub>1B</sub>-рецепторами гладкомышечной клетки в сосудистой стенке, сужая расширенные во время приступа мигрени сосуды. Обсуждается также их способность ингибировать передачу возбуждения через нейроны второго порядка тригеминоваскулярного комплекса. Относительная роль каждого из трех механизмов действия триптанов в купировании приступа остается неопределенной.

К настоящему времени в клинической практике используются семь различных триптанов: суматриптан, золмитриптан, элетриптан, ризатриптан, альмотриптан, наратриптан, фроватриптан. Первые четыре из перечисленных доступны в Российской Федерации. При общей сходной фармакологии, отмечены некоторые различия в фармакокинетике, которые влияют на клиническую эффективность. По данным рандомизированных клинических исследований (РКИ), ризатриптан характеризуется более быстрым началом действия в сравнении с суматриптаном. При этом различия в рецепторном профиле, которая могла бы объяснить этот эффект, не наблюдается [11]. У ризатриптана самый короткий период достижения максимальной концентрации в крови ( $t_{max}$ ) среди всех пероральных триптанов (от 0,7 до 1,5 ч) [11], что может быть причиной как более быстрого действия препарата, так и более частого возврата ГБ. Также причиной различия в эффектах препаратов могут быть и различия между пациентами, что требует индивидуального подбора наиболее эффективного и безопасного триптана [12].

Триптаны обладают также сходными нежелательными побочными эффектами, обусловленными их фармакологическим действием, среди которых наиболее грозным является вазоконстрикция, в связи с чем они противопоказаны пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В 2023 г. зарегистрирован российский таблетированный ризатриптан 10 мг (Релонова). Проведено открытое рандомизированное двухпериодное одноцентровое перекрестное сравнительное исследование с однократным приемом препаратов Релонова®, таблетки, 10 мг (ООО «Ново-Медика», Россия) и Максалт, таблетки, 10 мг («Мерк Мануфактуринг Дивижн», Великобритания) здоровыми добровольцами натощак и с ослеплением биоаналитического этапа [13]. Исследование концентрации препаратов в плазме крови субъектов после однократного приема показало биоэквивалентность оригинального ризатриптана и воспроизведенного препарата.

**Целью** проведенного на базе Клиники головной боли им. акад. А. Вейна открытого несравнительного постмаркетингового исследования было определение эффективности и безопасности российского ризатриптана 10 мг (Релонова) в купировании приступов мигрени.

**Материал и методы.** Настоящее исследование проводилось на основе этических норм Хельсинкской декларации. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В исследовании приняли участие 30 человек с мигренью с аурой и без ауры. Согласно протоколу исследования каждому пациенту было рекомендовано купировать по четыре приступа мигрени препаратом Релонова (ризатриптан 10 мг в таблетке) в начале ГБ (всего 120 приступов) и заполнять дневники самонаблюдения. При возврате ГБ после ее успешного купирования, не менее чем через 2 ч после приема первой таблетки препарата, было рекомендовано принять вторую таблетку. При отсутствии эффекта или недостаточном обезболивающем действии препарата было разрешено принимать привычные анальгетики.

**Критерии включения:** 1) диагноз мигрени с аурой или без ауры согласно Международной классификации головных болей (3-е издание; МКГБ-3); 2) возраст от 18 до 55 лет; 3) наличие приступов средней/тяжелой интенсивности; 4) подписанное информированное согласие.

**Критерии исключения:** 1) наличие сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся противопоказанием к приему триптанов; 2) наличие тяжелой почечной/печеночной недостаточности и других тяжелых соматических заболеваний; 3) наличие психических заболеваний, затрудняющих адекватную оценку состояния и заполнение опросников.

Всем пациентам проведено клинично-неврологическое обследование с целью отбора пациентов в соответствии с критериями включения/исключения.

Все необходимые клинично-anamnestические сведения о пациентах, время приема нового российского генерического таблетированного ризатриптана 10 мг, а также других обезболивающих средств, динамика интенсивности ГБ, сопутствующих симптомов, изменения общего состояния пациентов фиксировались пациентом в дневнике ГБ (четыре дневника на каждого пациента) в определенные временные периоды: через 30 мин, 1, 2, 4 и 24 ч после приема первой дозы исследуемого препарата.

Эффективность терапии определяли по четырем основным показателям:

- 1) облегчение боли через 2 ч – уменьшение боли до легкой ( $\leq 3$  баллов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале – ВАШ) или до ее полного отсутствия;
- 2) отсутствие боли через 2 ч;
- 3) облегчение боли через 24 ч – уменьшение боли до легкой ( $\leq 3$  баллов по ВАШ) или до ее полного отсутствия;
- 4) отсутствие боли через 24 ч.

Кроме того, оценивали влияние препарата на сопутствующие симптомы по 4-балльной шкале (0 баллов – отсутствие симптома, 4 балла – максимальная выраженность), усиление ГБ при физической активности, а также удовлетворенность пациента лечением, возникающие нежелательные явления (НЯ), потребность в дополнительном обезболивании. Влияние препарата на повседневную активность и качество жизни оценивали путем заполнения опросника НИТ-6 (Headache Impact Test 6) до и после терапии.

**Статистическая обработка результатов.** Анализ полученных в ходе исследования данных проводился методом компьютерной обработки с использованием статистической программы Statistica Electronic Manual 10.0 на персональном компьютере типа IBM. Средние величины и стандартные отклонения в случае нормального распределения, медианы и квартили в случае распределения, отличного от нормального, определялись методами описательной статистики. Нормальность распределения оценивали с помощью теста Колмогорова–Смирнова при выборке  $n > 50$  и с помощью теста Шапиро–Уилка при выборке  $n < 50$ . Для оценки

Таблица 1. *Клинико-демографические характеристики пациентов*  
Table 1. *Clinical and demographic characteristics of patients*

Показатель	Значение
Число пациентов, n (%):	
всего	30 (100)
женщины	26 (87)
мужчины	4 (13)
Средний возраст пациентов, годы, $M \pm \sigma$	38,7 $\pm$ 9,3
Число приступов	97
Средняя длительность мигрени, годы, $M \pm \sigma$	19,6 $\pm$ 11,4
Среднее число дней с мигренью в месяц, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,5 [5,25; 16,75]
Форма мигрени, n (%):	
эпизодическая	20 (67)
хроническая	10 (33)
Мигрень с аурой, n (%)	6 (20)
Число пациентов, получающих профилактическую терапию, n (%)	20 (67)
Число респондеров, n (%)	19 (63)

динамики показателей в случае нормального распределения использовался параметрический тест – t-критерий Стьюдента для зависимых выборок. В случае распределения, отличного от нормального, использовался непараметрический тест – критерий Вилкоксона. Значимость групповых различий для совокупностей оценивалась с помощью U-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ , значимость в тексте и графиках обозначалась знаком «\*».

**Результаты.** В исследовании приняли участие 30 пациентов (26 женщин и четыре мужчины; средний возраст –  $38,7 \pm 9,3$  года); длительность мигрени составила  $19,6 \pm 11,4$  года, среднее число дней с мигренью в месяц –  $9,5 [5,25; 16,75]$ . Большинство пациентов (67%) страдали эпизодической, а 33% – хронической формой мигрени; шесть пациентов (20%) имели приступы мигрени с аурой. Вследствие того что набор пациентов осуществлялся в специализированной клинике, большинство пациентов ( $n=20$ ; 67%) получали профилактическую терапию (табл. 1).

Согласно протоколу исследования, каждому пациенту было рекомендовано купировать по четыре приступа мигрени, всего 120 приступов. В итоге было купировано 102 приступа мигрени; в остальных случаях пациенты отказались от использования генерического таблетированного ризатриптана 10 мг в связи с его недостаточной эффективностью. При расчете динамики ГБ и сопутствующих симптомов в анализ включены 97 приступов из 102 зафиксированных; пять приступов были исключены из анализа в связи с не полностью заполненными дневниками ГБ. Респондерами, согласно критериям Европейской федерации по изучению головной боли (European Headache Federation, EHF), считались 19 (63%) пациентов, эффективно ответивших на прием препарата не менее чем в трех приступах [14]. Пять приступов с не полностью внесенной информацией были отнесены к числу приступов с неэффективной терапией.

При анализе дневников ГБ медиана интенсивности ГБ по 10-балльной ВАШ исходно (до приема препарата) составила 6 [4; 7] балла. Облегчение боли через 2 ч после приема препарата пациенты отметили в 86% приступов, через 24 ч – в 87% приступов. Отсутствие боли через 2 ч после приема препарата наблюдалось в 45% приступов, а через 24 ч боль отсутствовала в 68% атак (табл. 2).

В исследовании было отмечено быстрое наступление обезболивающего эффекта: уже через 30 мин после приема препарата значительно снижалась интенсивность ГБ, и анальгетическое действие препарата нарастало на протяжении всего периода исследования (рис. 1).

Значимое снижение выраженности сопутствующих симптомов по 4-балльной шкале (тошноты, светобоязни, звукобоязни), а также уменьшение влияния физической активности на выраженность ГБ также отмечались уже через 30 мин и усиливались на протяжении исследования (рис. 2).

Исходно тошнота, светобоязнь, звукобоязнь, а также усиление ГБ во

время физической нагрузки отсутствовали в 58; 37; 42 и 27% случаев соответственно. Через 2 ч перечисленных сопутствующих ГБ симптомов не наблюдалось в 70; 58; 60 и 53% приступов (рис. 3).

В ходе 35 (34%) приступов пациенты приняли вторую таблетку Релонова с целью купирования вновь возникшей ГБ; таким образом, возврат ГБ был отмечен в 34% приступов. Кроме того, в 38 приступах (39%) пациенты принимали дополнительные обезболивающие средства (ибупрофен

Таблица 2. Основные конечные точки исследования

Table 2. Main endpoints of the study

Конечная точка	Доля приступов, %
Облегчение боли через 2 ч	86
Отсутствие боли через 2 ч	45
Облегчение боли через 24 ч	87
Отсутствие боли через 24 ч	68

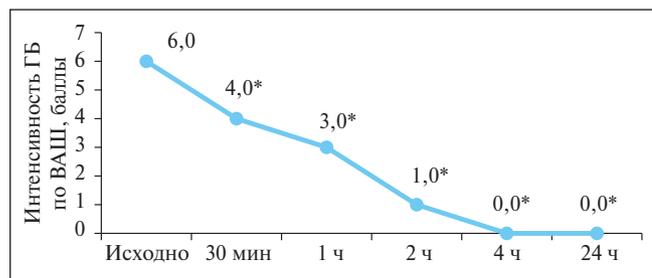


Рис. 1. Динамика медианы интенсивности ГБ в 97 приступах.

Здесь и на рис. 2–4: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с исходным значением

Fig. 1. Dynamics of median headache intensity in 97 attacks.

Here and in Fig. 2–4: \* – statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) compared to baseline value

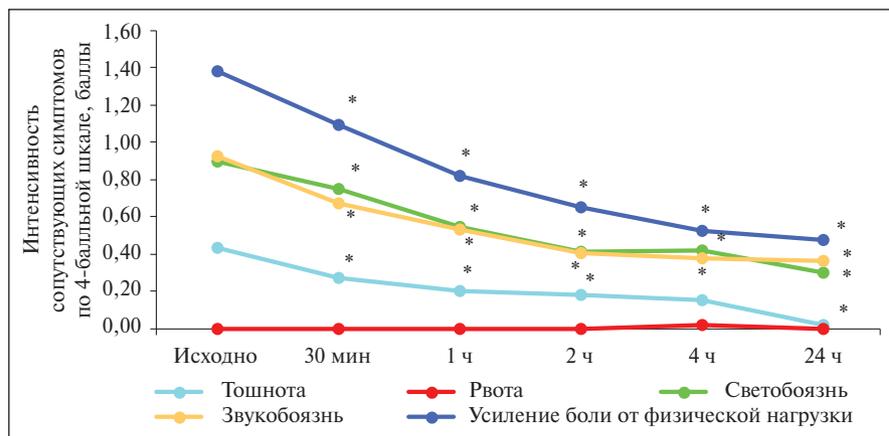


Рис. 2. Динамика медианы интенсивности сопутствующих симптомов в 97 приступах<sup>1</sup>

Fig. 2. Dynamics of median intensity of concomitant symptoms in 97 attacks

<sup>1</sup>Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

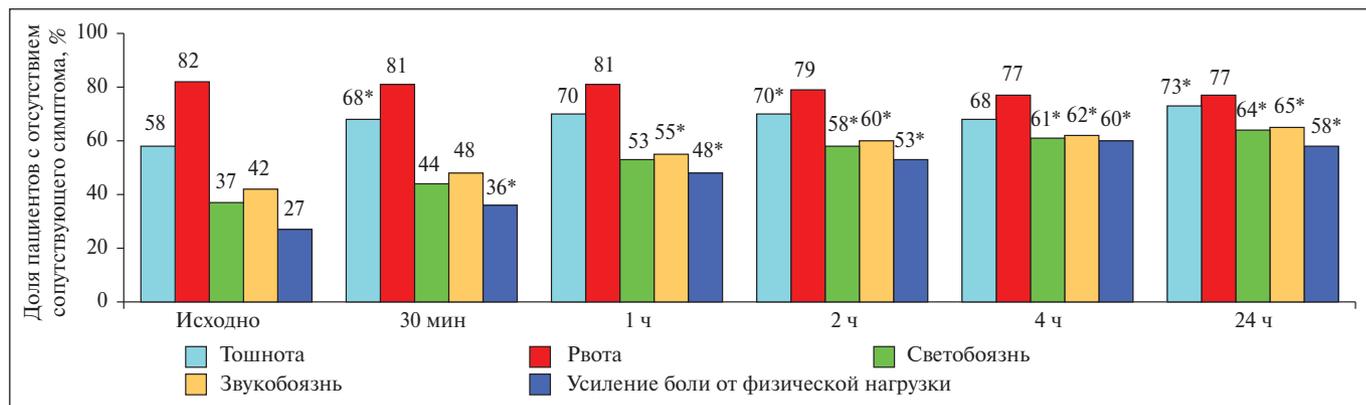


Рис. 3. Отсутствие сопутствующих симптомов по временным точкам  
Fig. 3. Absence of concomitant symptoms by time points

400 мг, элетриптан 40 мг, кетопрофен 150 мг, суматриптан 100 мг, кеторолак, аспирин 500–1000 мг, нимесулид 100 мг, золмитриптан спрей 2,5 мг, ибупрофен экспресс 200 мг в разных сочетаниях).

Динамика общего состояния пациентов отражена на рис. 4, где значимые отличия по сравнению с исходным получены только через 24 ч после приема препарата.

Суммарный балл опросника НИТ-6, отражающий влияние мигрени на повседневную активность, исходно составил 60 [52; 64], что свидетельствует о тяжелом течении мигрени у пациентов, обратившихся в специализированную клинику головной боли. После купирования приступов мигрени российским таблетированным ризатриптаном 10 мг отмечается значимое снижение суммарного балла – 54 [50; 61] ( $p < 0,05$ ), однако он остается высоким, что отражает особенности выборки.

НЯ наблюдались при 25% приступов в разных сочетаниях. Отказ от дальнейшего применения препарата зафиксирован у одного пациента в связи с появлением боли в области груди (табл. 3). Самыми частыми НЯ были слабость (30,3%), сонливость (24,2%) и повышенная чувствительность кожи и слизистых оболочек (12,1%). Все перечисленные НЯ носили легкий характер, проходили самостоятельно и не требовали дополнительной терапии.

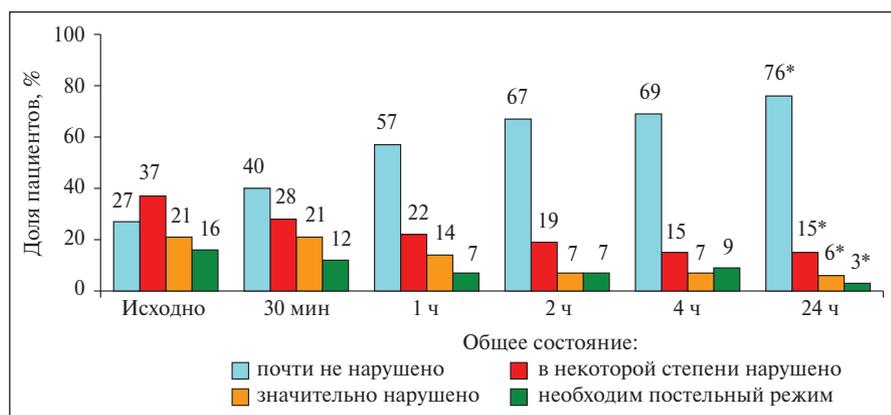


Рис. 4. Динамика общего состояния пациентов  
Fig. 4. Dynamics of general condition of patients

В 54% приступов пациенты были удовлетворены результатом (в 21% приступов эффект отмечен как хороший, в 33% – как отличный), в 32% приступов эффект был отмечен как недостаточный, в 14% приступов пациенты отметили, что препарат неэффективен. Медиана удовлетворенности терапией составила 2,0 [1; 3] – средняя удовлетворенность.

**Обсуждение.** Ризатриптан – четвертый триптан, зарегистрированный в Российской Федерации для лечения острых приступов мигрени у взрослых, причем в настоящее время в России не зарегистрировано оригинальных препаратов из группы триптанов с действующими веществами суматриптан (Имигран), золмитриптан (Золмитриптан) и ризатриптан (Максалт), только оригинальный элетриптан 40 мг (Релпакс). В связи с этим определение эффективности и безопасности генерического препарата Релонова в реальной клинической практике имеет особенно важное значение.

Нами было проведено открытое несравнительное постмаркетинговое исследование российского таблетированного генерического ризатриптана 10 мг (Релонова). В исследовании приняли участие 30 пациентов клиники головной боли, что и определило особенности исследованной выборки. Среди пациентов, участвовавших в исследовании, 33% страдали хронической мигренью, 63% получали профилактическую терапию, имели медиану 60 баллов по опроснику НИТ-6, что свидетельствует о тяжелом течении мигрени.

Пациентам было рекомендовано купировать по четыре приступа мигрени, приняв препарат в начале приступа ГБ. В анализ вошло 97 приступов из 102 зафиксированных; пять приступов были исключены в связи с не полностью заполненными дневниками ГБ.

После приема препарата Релонова в 86% приступов было отмечено облегчение боли, а в 45% из них – ее полное отсутствие. В III фазе РКИ оригинального ризатриптана 10 мг (Максалт) было отмечено облегчение

ГБ в 71% и ее полное исчезновение в 42% случаев [15]. В другом исследовании, где сравнивали ризатриптан 10 мг (Максалт) и золмитриптан 2,5 мг (Зомиг), через 2 ч после приема ризатриптана 70,5% пациентов отметили облегчение и 43,2% – полное отсутствие боли [16].

Основным недостатком терапии острой мигрени, включая агонисты 5-НТ<sub>1B/1D</sub>-рецепторов, является то, что ГБ возвращается в течение 24 ч примерно у 30–40% пациентов, которые первоначально испытывают облегчение боли после приема первой дозы препарата [16–18]. Сходная частота рецидивов (примерно у трети пациентов) и среднее время до рецидива (приблизительно 11 ч) наблюдались как для ризатриптана, так и для суматриптана в исследованиях прямого сравнения [15, 19, 20]. В нашем исследовании в 34% приступов наблюдался возврат ГБ и пациенты согласно инструкции принимали вторую таблетку (ризатриптан 10 мг).

Наблюдение за динамикой боли, сопутствующих симптомов, а также за нормализацией повседневной активности проводилось в течение 24 ч. Через 24 ч 86% пациентов отмечали облегчение, а 68% – полное исчезновение боли. Этот показатель отражал эффективность приема первой таблетки, а также второй дозы и дополнительных обезболивающих средств.

В нашем исследовании в 39% приступов пациенты принимали дополнительные обезболивающие. Данные РКИ демонстрируют разноречивые результаты: в исследовании J. Teall и соавт. [21] случаев приема дополнительных обезболивающих было почти в 2 раза меньше (17%). В другом исследовании 39,4% пациентов принимали дополнительное обезболивание через 2–24 ч после приема первой таблетки ризатриптана 10 мг (Максалт) [16]. Таким образом, эффективность генерического препарата при длительном наблюдении в течение 24 ч также была сравнима с данными ряда исследований оригинального препарата.

Значимое снижение интенсивности ГБ по ВАШ нами было отмечено через 30 мин после приема одной таблетки, что аналогично РКИ, где наиболее ранний эффект также наступал через 30 мин и поддерживался на протяжении 4 ч [15].

Сопутствующие симптомы (тошнота, рвота, свето- и звукобоязнь) и динамика нарушения общего состояния в течение всего 24-часового периода уменьшались под действием принятого препарата. Через 2 ч после приема отсутствовали: тошнота – в 70%, светобоязнь – в 58%, звукобоязнь – в 60% случаев; общее состояние не было нарушено в 67% приступов. В исследовании J. Pascual и соавт. [16] были получены сходные данные: 74,8; 64,4; 66,3 и 45,4%.

Мигрень не является опасным для жизни состоянием, но стоимость потери производительности, связанной с приступом, крайне высока. Ризатриптан позволял большему числу пациентов сохранить нормальную функциональную способность, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (например, 46% при приеме ризатриптана в дозе 10 мг против 18% при приеме плацебо через 2 ч [21]). Разница была очевидна уже через 30 мин после приема препарата и сохранялась до последнего 4-часового периода оценки. [22]. В нашем исследовании через 2 ч нормализация активности отмечена в 67% приступов, что даже превосходит данные РКИ.

НЯ наблюдались в нашем исследовании в 25% приступов в сравнении с 31,2% в РКИ 2000 г. [16], их структура была во многом сходной. Наиболее часто возникали сонливость и общая слабость (астения). Кроме того, в РКИ отмечено головокружение, в нашем исследовании – повышенная чувствительность кожи и слизистых оболочек.

Только 19 (63%) участников смогли эффективно купировать три приступа из четырех исследуемым препаратом, т. е., согласно современным представлениям, явились респондерами [14].

Проведенное нами исследование имеет существенные ограничения в связи с малым числом участников, а также особой выборкой пациентов специализированной клиники головной боли, куда обращаются пациенты с наиболее тяжелым течением мигрени.

**Заключение.** Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы.

1. Российский генерический препарат ризатриптан 10 мг (Релонова) в реальной клинической практике продемонстрировал облегчение боли в 86% и полное исчезновение ГБ через 2 ч в 45% приступов. Отмечена сходная эффективность с оригинальным препаратом по результатам РКИ.
2. Через 2 ч после приема препарата у пациентов отсутствовали: тошнота – у 70%, светобоязнь – у 58%, звукобоязнь – у 60%, общее состояние не было нарушено в 67% приступов. Сопутствующие ГБ симптомы показали сходную с РКИ динамику.
3. Российский генерический таблетированный ризатриптан 10 мг обладает высокой скоростью наступления обезболивающего действия: значимое снижение интенсивности ГБ наблюдалось уже через 30 мин.
4. Возврат ГБ отмечался в 34% приступов и требовал приема второй дозы препарата.

Таблица 3. *Нежелательные явления*  
Table 3. *Adverse events*

НЯ	Число случаев, n (%)*
Слабость	10 (30,3)
Сонливость	8 (24,2)
Повышенная чувствительность кожи и слизистых оболочек	4 (12,1)
Напряжение мышц челюсти	3 (9,1)
Тошнота	2 (6,1)
Зевота	2 (6,1)
Боль в области груди	1 (3,0)
Вздутие живота, небольшие колики	1 (3,0)
Легкое головокружение	1 (3,0)
Ощущение тяжести в ногах и руках	1 (3,0)
Всего...	33 (100)

*Примечание.* \* – указан процент от числа всех НЯ.

5. Дополнительная обезболивающая терапия потребовалась в 39% случаев в связи с недостаточной эффективностью препарата.
6. НЯ наблюдались в 25% приступов, были легкими и в основном не отличались от НЯ, зарегистрированных в РКИ. Наиболее частыми НЯ после приема генерического таблетированного ризатриптана 10 мг были: общая слабость, сонливость, повышенная чувствительность кожи и слизистых оболочек.
7. Респондерами являлись 63% участников исследования, им было рекомендовано продолжать использовать препарат Релонова (ризатриптан в таблетках 10 мг) для купирования острых приступов мигрени.
8. Российский таблетированный ризатриптан 10 мг (Релонова) является эффективным и безопасным препаратом для купирования приступов мигрени и может быть рекомендован для использования в клинической практике.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(11):1147-57. doi: 10.1016/0895-4356(91)90147-2
2. 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.
3. Лебедева ЕР, Кобзева НР, Гилев ДВ, Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичных головных болей в различных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(1):19-26. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-19-26
- [Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev DV, Olesen E. Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headache in different social groups of the Ural Region. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):19-26. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-19-26 (In Russ.)].
4. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211-59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2. Erratum in: *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):e38. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32647-8
5. Табеева ГР, Яхно НН. Мигрень. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Tabeeva GR, Yakhno NN. Migraine. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (In Russ.)].
6. Sutherland HG, Griffiths LR. Genetics of Migraine: Insights into the Molecular Basis of Migraine Disorders. *Headache*. 2017 Apr;57(4):537-69. doi: 10.1111/head.13053. Epub 2017 Mar 8.
7. Сергеев АВ, Табеева ГР, Азимова ЮЭ. Центральная нейрональная гипервозбудимость – predisposition к мигрени. *Российский журнал боли*. 2010;2(27):3-11. [Sergeev AV, Tabeeva GR, Azimova SE. Central neuronal hyper-excitability is a predisposition to migraine. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2010;2(27):3-11 (In Russ.)].
8. Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE, et al. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. *Nat Genet*. 2022 Feb;54(2):152-60. doi: 10.1038/s41588-021-00990-0. Epub 2022 Feb 3.
9. Азимова ЮЭ, Амелин АВ, Алферова ВВ и др. Клинические рекомендации «Мигрень». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134
- [Azimova YuE, Amelin AV, Alferova VV, et al. Clinical guidelines “Migraine”. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 (In Russ.)].
10. Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14
- [Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 (In Russ.)].
11. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs*. 2000 Dec;60(6):1259-87. doi: 10.2165/00003495-200060060-00003
12. Wellington K, Plosker GL. Rizatriptan: an update of its use in the management of migraine. *Drugs*. 2002;62(10):1539-74. doi: 10.2165/00003495-200262100-00007
13. Хохлов АЛ, Лейкин ЗН. Сравнительное клиническое исследование фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов ризатриптана Релонова и Максалт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(8): 68-74. doi: 10.17116/jnevro202312308168
- [Khokhlov AL, Leykin ZN. Comparative clinical study of pharmacokinetics and bioequivalence of Relonova and Maxalt. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8):68-74. doi: 10.17116/jnevro202312308168 (In Russ.)].
14. Sacco S, Lampl C, Amin FM, et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *J Headache Pain*. 2022 Oct 12;23(1):133. doi: 10.1186/s10194-022-01502-z
15. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, et al. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. Rizatriptan 030 Study Group. *Headache*. 1998 Nov-Dec;38(10):748-55. doi: 10.1046/j.1526-4610.1998.3810748.x
16. Pascual J, Vega P, Diener HC, et al. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine. Rizatriptan-Zolmitriptan Study Group. *Cephalalgia*. 2000 Jun;20(5):455-61. doi: 10.1046/j.1468-2982.2000.00069.x
17. Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU, et al. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig, 311C90) for the acute treatment of migraine. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose range-finding study. The 017 Clinical Trial Study Group. *Neurology*. 1997 Nov;49(5):1210-8. doi: 10.1212/wnl.49.5.1210
18. Mathew NT, Asgharnejad M, Peykamian M, Laurenza A. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. The Naratriptan S2WA3003 Study Group. *Neurology*. 1997 Dec;49(6):1485-90. doi: 10.1212/wnl.49.6.1485
19. Goldstein J, Ryan R, Jiang K, et al. Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 mg and 50 mg in migraine. Rizatriptan Protocol 046 Study Group. *Headache*. 1998 Nov-Dec;38(10):737-47. doi: 10.1046/j.1526-4610.1998.3810737.x
20. Lines C, Visser WH, Vandormael K, Reines SA. Rizatriptan 5 mg versus sumatriptan 50 mg in the acute treatment of migraine. *Headache*. 1997;37:319-20.

21. Teall J, Tuchman M, Cutler N, et al. Rizatriptan (MAXALT) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence. A placebo-controlled, outpatient study. *Rizatriptan 022 Study Group. Headache*. 1998 Apr;38(4):281-7. doi: 10.1046/j.1526-4610.1998.3804281.x
22. Dasbach EJ, Gerth WC, Pigeon J, et al. Measuring the effect of acute migraine and its treatment on paid work and productivity loss in a randomized clinical trial of rizatriptan versus placebo. *Headache*. 1997;37:304-5.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.05.2024/31.07.2024/01.08.2024

### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Новамедика». 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 article is sponsored by Novamedica. The conflict of interests did not affect the results of the study. 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.

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

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

Кадымова Н.Б. <https://orcid.org/0009-0005-8965-9980>

Бердникова А.В. <https://orcid.org/0000-0002-4447-2152>

# Pituitary apoplexy with acute complete bilateral third nerve palsy and papillary involvement: A case report



Bahadoram M.<sup>1</sup>, Sadrian M.<sup>1</sup>, Sharififard M.<sup>1</sup>, Akade E.<sup>2</sup>, Rasras S.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, <sup>2</sup>Department of Medical Virology, and <sup>3</sup>Department of Neurosurgery, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran  
<sup>1, 2, 3</sup>P.O. Box 159 Central Building Golestan Avenue, Ahvaz, Khuzestan, 15794-61357 Iran

*Pituitary apoplexy (PA) is a rare, potentially life-threatening condition primarily associated with pituitary adenomas. It presents with sudden, severe symptoms due to inadequate blood supply, bleeding, or tissue death in the pituitary gland. This case report describes a case of PA in a 40-year-old female, and reviews the recent literature surrounding the subject. The patient presented with complete bilateral third nerve palsy and dilated non-reactive pupils. Her initial symptoms included retroorbital headache, fever, and double vision, which rapidly progressed to oculomotor nerve palsy. MRI revealed hemorrhagic PA. High-dose steroids were initiated, leading to the resolution of ptosis. Additionally, surgical intervention was performed. PA typically affects older males with known adenomas, making this case unusual due to the patient's age, gender, and absence of prior adenoma history. Differentiating PA from other intracranial pathologies is crucial, and MRI plays a pivotal role in accurate diagnosis.*

**Keywords:** pituitary; apoplexy; oculomotor nerve palsy; headache; ptosis; transnasal surgery.

**Contacts:** Saleh Rasras; [etermitant@protonmail.ch](mailto:etermitant@protonmail.ch), [salehrasras@ajums.ac.ir](mailto:salehrasras@ajums.ac.ir)

**For reference:** Bahadoram M, Sadrian M, Sharififard M, Akade E, Rasras S. Pituitary apoplexy with acute complete bilateral third nerve palsy and papillary involvement: A case report. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(4):49–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-49-53

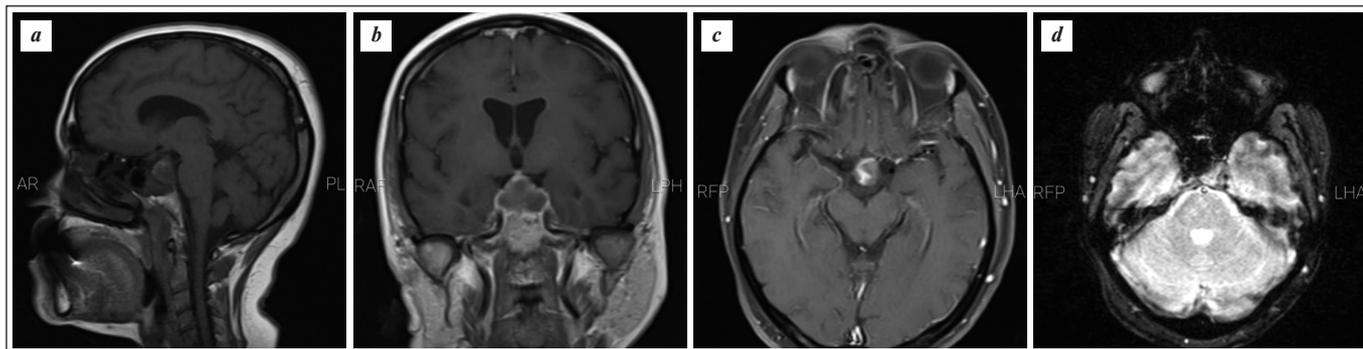
Pituitary apoplexy (PA) is a rare medical condition characterized by a sudden onset of symptoms resulting from inadequate blood supply, bleeding, or tissue death in the pituitary gland. This condition is most commonly associated with pituitary adenomas. In many cases, PA represents both a medical and surgical emergency. Rapid identification and assessment are crucial to enhance patient outcomes. When considering only symptomatic cases, the incidence is approximately 10%. If we also take into account non-symptomatic intratumoral bleeding detected through neuroimaging studies, the incidence rises to 26%. This condition predominantly affects males with an average age of 50 to 60 and typically manifests with neuro-ophthalmic symptoms such as sudden-onset headaches, nausea, ophthalmoplegia, and visual disturbances. The visual symptoms occur due to direct pressure on the optic nerves or chiasm, while hormonal disruptions result from the abrupt cessation of hormone release. Many patients experience double vision, which arises from the external compression of one or more of the nerves controlling eye movement, with the oculomotor nerve being the most frequently affected. Patients may exhibit drooping eyelids and outward deviation of the affected eye, often accompanied by dilation of the pupil. Several theories regarding the pathophysiology of PA have been proposed. One suggests that the superior hypophyseal artery and its branches become compressed against the diaphragma sellae, leading to ischemia in the anterior pituitary gland and the tumor. Another theory posits that the thin vascular network within the pituitary is compressed as it resides within the limited space of the sella, causing ischemia, tissue death, and bleeding. Finally, another theory suggests that the tumor's rapid

growth surpasses its vascular supply, resulting in ischemia and tissue death [1]. Despite initial management involving fluid and electrolyte replenishment and the use of glucocorticoids with or without thyroid hormone replacement, the optimal approach to further treatment remains uncertain [2, 3]. In this context, we present a case of PA where the patient exhibited an acute and complete bilateral third nerve palsy with papillary involvement.

## Case Report

A 40-year-old woman presented to our emergency department with complete bilateral ptosis and bilateral exotropia. She reported experiencing a fever and runny nose nine days before her visit, followed by a sudden left-sided, unilateral retroorbital headache that resolved after using over-the-counter analgesics. Six days before her arrival, upon waking up, she discovered an inability to open her eyes and mentioned feelings of dizziness and double vision when manually lifting her eyelids. She did not report any nausea or vomiting. Subsequently, she sought consultation with a neurologist, but her condition did not improve, leading to a referral to our facility.

Upon examination, the patient displayed isolated bilateral complete oculomotor nerve palsy, along with dilated and non-reactive pupils. Her visual acuity was measured at accurate finger counting from a distance of 6 meters in both eyes, and a standard visual field assessment revealed no signs of bitemporal hemianopia. All other sensory and motor examinations were within normal parameters. Her laboratory results were all within the normal range. Following an MRI with and without contrast, she received a diagnosis of hemorrhagic PA (Fig. 1).



**Fig. 1.** Hyperintensity in pituitary gland in T1 sequence (a). Heterogenous enhancement in enlarged pituitary gland (b and c). Hypointensity in pituitary region in GRE sequence (d)

Subsequently, she commenced treatment with high-dose intravenous Dexamethasone at 8 mg every 8 hours, resulting in the resolution of ptosis in her left eyelid within 24 hours (Fig. 2). Treatment also included high-dose steroids and a transnasal, transsphenoidal resection of the lesion.

### Discussion

Here, we presented a distinctive case of a 40-year-old female presenting with no significant past medical or surgical history or drug use with an isolated bilateral complete third cranial nerve palsy, primarily suggesting an acute vascular disease process. Patient's complete blood count, biochemical and coagulation studies, as well as a hormonal panel consisting of GH, FSH, LH, Prolactin, Progesterone, Testosterone, IGF1, ACTH, PTH, Cortisol, T3, T4, and the latter two's free counterparts were all in the normal range of values. Her Brain MRI showed a hyperintense pituitary region suggestive of hemorrhagic PA.

PA is a rare event occurring in approximately 1.6–2.8% of macroadenoma patients [4]. This phenomenon exhibits a male predilection with a gender ratio of 2:1 and typically manifests at an average age of 57 [4, 5]. Remarkably, about 60% of those afflicted by PA are unaware of their underlying pituitary adenoma before the acute event, underscoring the stealthy nature of this condition [4]. It's worth noting that our patient was female and younger than the typical age for PA at age 40, and she had no past medical history of adenoma.

PA's clinical presentation spans a broad spectrum, with the most common symptom being a sudden, intense headache, often localized retro-orbitally [2, 4]. Visual deficiencies, ranging from 50% to 82% of cases, represent the second most frequent symptom [4]. Patients may also experience nausea, vomiting, ocular paralysis, and symptoms mimicking meningism [6]. In the presented case, the patient presented with an isolated bilateral CNIII palsy, and it was upon further inquiry that she described a classic PA headache which rather exceptionally had subsided quickly, and the patient had no symptoms for two days before the sudden onset of her presenting com-

plaint. However, there are the patients can present with, as illustrated in other reported PA cases during the past year (see Table).

In the emergency setting, patients exhibiting symptoms indicative of PA typically undergo computed tomography (CT). While CT can help diagnose bland and hemorrhagic infarctions within pituitary adenomas, other pathologies share similar radiological findings. These may include hyperdense lesions in the pituitary region, such as aneurysms, meningiomas, germinomas, lymphomas, craniopharyngiomas, and Rathke cleft cysts [4]. Therefore, magnetic resonance imaging (MRI) is pivotal in diagnosing PA, as it offers a more detailed examination. MRI can identify the presence of an adenoma and its hemorrhagic degeneration, with its features correlating accurately with pathological and operative findings [4]. In the acute phase of PA, usually within the first week, the lesion appears isointense on T1-weighted images and hypointense on T2 sequences, with a corresponding high signal on diffusion-weighted imaging. In the subacute phase (7–21 days), the lesion becomes hyperintense on both T1 and T2 due to methemoglobin content. The chronic phase (>21 days) is characterized by hypointensity on both T1 and T2, resulting from hemosiderin and ferritin. Following intravenous gadolinium administration, slight and inhomogeneous contrast enhancement may occur, albeit it can be challenging to differentiate from normal residual pituitary tissue [4].



**Fig. 2.** PA: Bilateral complete ptosis along with bilateral isolated oculomotor nerve palsy at admission (a). One day after the treatment with IV Dexamethasone 8 mg Q 8h the ptosis of the left eye was partially improved; although, the eye movement examinations revealed no changes (b)'

<sup>1</sup>Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

*A review on the cases of PA that are reported until 2023 in PubMed, demonstrates a extent of the presentations*

Age / Sex	Signs and Symptoms	Laboratory Findings at Admission	Imaging Findings at Admission	Treatment	Reference
41-year-old / Female	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acute headache</li> <li>Diplopia</li> <li>Nausea</li> <li>Vomiting</li> </ul>	No significant changes	CT: <ul style="list-style-type: none"> <li>Oval formation in sellar and suprasellar region</li> <li>Unevenly hypodense, hyperdense material</li> <li>Enhanced margin with contrast injection</li> </ul> MRI: <ul style="list-style-type: none"> <li>Cystic sellar and suprasellar formation</li> <li>T2 hyperintense</li> <li>T1 hypointense</li> <li>Peripheral ring enhancement with contrast, cavernous sinus infiltration</li> <li>Optical chiasma compression</li> </ul>	Surgical: <ul style="list-style-type: none"> <li>Trans-sphenoidal endoscopic removal of the sellar lesion</li> </ul>	[4]
62-year-old / Female	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acute headache</li> <li>Visual impairments (Not defined)</li> </ul>	Not reported	CT: <ul style="list-style-type: none"> <li>Intrasellar mass with areas of intrasellar hyperdensity</li> <li>Peripheral contrast enhancement</li> </ul> MRI: <ul style="list-style-type: none"> <li>Hyperintense intrasellar lesion in T1 and T2</li> <li>Peripheral contrast enhancement</li> </ul>	Surgical: <ul style="list-style-type: none"> <li>Trans-sphenoidal resection of the lesion</li> </ul>	[4]
44-year-old / Male	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disorientation</li> <li>Confusion</li> <li>Headache</li> <li>Fever</li> <li>Nuchal rigidity</li> </ul>	Blood sample: <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ WBC count</li> <li>↑ Lactic Acid</li> <li>↓ Hemoglobin</li> <li>↓ Hematocrit</li> <li>↓ Mg<sup>2+</sup></li> <li>↓ Na<sup>+</sup></li> <li>↓ IGF-1</li> <li>↓ LH</li> </ul> CSF sample: <ul style="list-style-type: none"> <li>Xanthochromia</li> <li>↑ WBC count</li> <li>↑ PMNs</li> <li>↑ Protein</li> </ul>	MRI: <ul style="list-style-type: none"> <li>Expansile sellar turcica mass</li> <li>T1 hyperintensity</li> <li>Optic chiasm compression</li> </ul>	Surgical: <ul style="list-style-type: none"> <li>Transsphenoidal pituitary tumor resection</li> </ul> Pharmaceutical: <ul style="list-style-type: none"> <li>IV Ceftriaxon</li> <li>Acyclovir</li> <li>Vancomycin (due to suspicion of meningitis)</li> <li>Levothyroxin</li> <li>Stress-dose steroids</li> </ul> Other interventions: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fluid restriction</li> </ul>	[6]
60-year-old / Male	<ul style="list-style-type: none"> <li>Persistent unrelieved headaches</li> </ul>	Blood sample: <ul style="list-style-type: none"> <li>↓ TSH</li> <li>↓ Free T4</li> <li>↓ Free T3</li> <li>↓ Testosterone</li> <li>↓ LH</li> <li>↓ IGF-I</li> </ul>	CT: <ul style="list-style-type: none"> <li>No significant changes</li> </ul> MRI: <ul style="list-style-type: none"> <li>Loss of contrast enhancement in the pituitary lesion</li> </ul>	Pharmaceutical: <ul style="list-style-type: none"> <li>IV Dexamethasone</li> <li>Mannitol</li> <li>Tramadol</li> <li>Ketorolac</li> <li>3% hypertonic saline</li> </ul> Other interventions: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fluid restriction</li> </ul>	[10]
47-year-old / Female	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sudden right eye pain</li> <li>Right eye double vision and a squint</li> </ul>	Blood sample: <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Prolactin</li> <li>↑ FSH</li> <li>↑ LH</li> </ul>	MRI: <ul style="list-style-type: none"> <li>Frontal white matter chronic ischemia</li> <li>Old microbleeds in left occipital and right temporal lobes</li> <li>Sellar and suprasellar mass</li> </ul>	Surgical: <ul style="list-style-type: none"> <li>Transnasal, transsphenoidal resection of pituitary macroadenoma</li> </ul>	[11]
48-year-old / Male	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intense temporal headache</li> <li>Right eye ptosis</li> <li>Gaze palsy</li> <li>Light response delay</li> </ul>	Blood sample: <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Prolactin</li> <li>↓ ACTH</li> <li>↓ Cortisol</li> <li>↓ LH</li> <li>↓ Testosterone</li> </ul>	CT: <ul style="list-style-type: none"> <li>No significant changes</li> </ul> MRI: <ul style="list-style-type: none"> <li>Enlarged sella</li> <li>Suprasellar extension</li> <li>Optic chiasm compression</li> </ul>	Surgical: <ul style="list-style-type: none"> <li>Not described.</li> </ul> Pharmaceutical: <ul style="list-style-type: none"> <li>Stress dose steroids</li> </ul>	[12]
29-year-old / Female	<ul style="list-style-type: none"> <li>Weight gain</li> <li>Fatigue</li> <li>Irregular menstrual cycles</li> <li>Decreased visual acuity</li> </ul>	Blood sample: <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Prolactin</li> <li>↑ Total cortisol</li> <li>↓ LH</li> </ul>	MRI: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pituitary fossa cystic lesion</li> <li>Optic chiasm compression</li> </ul>	Surgical: <ul style="list-style-type: none"> <li>Trans-nasal transsphenoidal resection of the lesion</li> </ul>	[13]

Continuing of table

Age / Sex	Signs and Symptoms	Laboratory Findings at Admission	Imaging Findings at Admission	Treatment	Reference
74-year-old / Male	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acute onset frontal headache</li> <li>Eye pain with radiation posteriorly</li> <li>Mild blurred vision</li> <li>Transient diplopia</li> <li>Vomiting</li> </ul>	Blood sample: ↓ Na <sup>+</sup>	CT: <ul style="list-style-type: none"> <li>Subtle ischemic changes in the left capsular basal ganglia region</li> </ul> MRI: <ul style="list-style-type: none"> <li>Large pituitary lesion</li> <li>Internal hemorrhag</li> <li>Neural compression</li> </ul>	Other interventions: Fluid restriction of 1L/day	[14]
28-year-old / Male	<ul style="list-style-type: none"> <li>Severe headache</li> <li>Intermittent fever</li> <li>Bilateral temporal visual field loss</li> </ul>	Not reported	CT: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pituitary hemorrhagic tumor with homogenous density in the sella turcica</li> </ul>	Surgical: Not described	[15]
56-year-old / Male	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chronic worsening frontotemporal headache</li> <li>Acute left eye ptosis</li> </ul>	No significant changes	MRI: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sellar and suprasellar lesion with T1 hyperintensity</li> <li>T2 signal void</li> </ul>	Surgical: Pituitary adenectomy	[3]
50-year-old / Male	<ul style="list-style-type: none"> <li>Painful left eye ptosis</li> <li>Slow right eye light response</li> </ul>	No significant changes	MRI: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pituitary fossa sellar lesion</li> <li>High T1 signal at the periphery, extending suprasellar and laterally</li> <li>T2 signal void</li> </ul>	Surgical: Transsphenoidal pituitary adenectomy	[3]
56-year-old / Male	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acute headache</li> <li>Double vision</li> <li>Bilateral ptosis</li> <li>Bilaterally exotropic gaze with inability to adduct bilaterally</li> <li>Dilated left pupil</li> <li>Light response delay</li> </ul>	Not reported	MRI: <ul style="list-style-type: none"> <li>The third cranial nerves compression by hemorrhagic bilateral pituitary adenoma</li> </ul>	Not reported	[5]
82-year-old / Male	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sudden binocular diplopia</li> <li>Headache</li> <li>Complete ptosis of both eyes</li> <li>Impaired vestibulo-ocular and papillary reflexes</li> </ul>	Blood sample: ↓ Na <sup>+</sup> 9-hours urine sample: ↓ Cortisol	MRI: <ul style="list-style-type: none"> <li>Macroadenoma in pituitary with hemorrhage, bordering bilateral cavernous sinuses and optic chiasm</li> </ul>	Surgical: Trans-sphenoidal total excision of pituitary tumor	[16]

MRI is crucial for the differential diagnosis of PA. It is essential to exclude conditions like aneurysms, which present as round, hypointense lesions on T2-weighted images, and craniopharyngiomas, characterized by solid, cystic, and calcified components. Additionally, Rathke cleft cysts can be distinguished by their T1 hyperintensity and midline location [4]. Once diagnosed, PA demands prompt treatment. The optimal approach remains a subject of debate, although initial hemodynamic stabilization, resolving electrolyte abnormalities, and replacing cortisol and thyroid hormones as needed are consensual management steps [2]. Fortunately, our patient had no evidence of hemodynamic instability or symptoms of hormonal deficiency upon presentation, and her normal lab values were a reassurance to proceed to the consecutive decision of whether she would need urgent surgical treatment. Much effort has been made to compare surgical and conservative approaches to treating patients with PA. Based on the guidelines proposed by the PA guidelines development group, this decision is predicated on the main pillars of the patient's level of consciousness, visu-

al acuity, and field defects. Ocular paresis alone isn't identified as grounds for immediate surgical treatment [7, 8]. Of note, several studies have proposed a general lack of difference in outcomes of patients who are managed surgically vs. the patients who are conservatively treated, including a recent prospective multicenter study by Mamelak et al. that demonstrated similar 3-month results between the groups mentioned above [8, 9]. Fortunately, our patient had no evidence of decreased LOC, reduced visual acuity, or visual field defects, and after consulting with the hospital's neurosurgery department, conservative treatment with high-dose steroids was chosen as the main element of her management, which led to a quick reduction in the ptosis of her left eye.

In conclusion, this case highlights the diverse clinical manifestations of PA, which can present with isolated bilateral complete third nerve palsy and dilated, non-reactive pupils. While PA typically occurs in older males and is associated with macroadenomas, this case involved a younger female with no prior adenoma history. Early diagnosis through neuroimaging, such as MRI,

is crucial in differentiating PA from other intracranial pathologies. In this case, conservative management with high-dose steroids was effective in resolving the patient's symptoms. The decision to pursue surgical intervention in PA should be based on the patient's level of consciousness, visual acuity, and field defects. As demonstrated here, an individualized approach is essential in achieving favorable outcomes in PA cases.

*Statement of Ethics.* The patient provided informed consent for the publication of this case report, including the use of medical history, clinical details, and diagnostic images. Patient anonymity has been preserved, and all procedures were conducted by ethical standards and institutional guidelines and the approval of the Ethics Committee of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences .

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mayol Del Valle M, De Jesus O. Pituitary Apoplexy. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32644648.
2. Donegan D, Erickson D. Revisiting Pituitary Apoplexy. *J Endocr Soc.* 2022 Jul 26;6(9):bvac113. doi: 10.1210/jendso/bvac113
3. Shrestha R, Bishokarma S, Rayamajhi S, et al. Pituitary apoplexy presenting as isolated third cranial nerve palsy: case series. *J Surg Case Rep.* 2022 Aug 23;2022(8):rjac386. doi: 10.1093/jscr/rjac386
4. Tupputi U, Testini V, Manco MGR, et al. Two rare cases of pituitary apoplexy in adult females: a tricky diagnosis [JB]. *Acta Biomed Atenei Parmensis.* 2023;94(S1):e2023029. doi: 10.23750/abm.v94iS1.13531
5. Komshian SR, Saket R, Bakhadirov K. Pituitary Apoplexy With Bilateral Oculomotor Nerve Palsy. *Neurohospitalist.* 2018 Jul;8(3):NP4-NP5. doi: 10.1177/1941874418773923. Epub 2018 May 7.
6. Lally A, Funari A, Ghosh SR, et al. A case of pituitary apoplexy mimicking viral meningitis. *Ann Med Surg (Lond).* 2023 Mar 27;85(4):1060-3. doi: 10.1097/MS9.0000000000000323
7. Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Jan;74(1):9-20. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03913.x
8. Arias-Angulo JC, Montoya-Casella AJ, Mier-Garcia JF. Surgical versus conservative management in the treatment of pituitary apoplexy, impact on clinical and oncological outcomes: Systematic review and meta-analysis. 25 Jan 2023, Preprint (Vers. 1). Available at Research Square: doi: 10.21203/rs.3.rs-2505182/v1
9. Mamelak AN, Little AS, Gardner PA, et al. A Prospective, Multicenter, Observational Study of Surgical vs Nonsurgical Management for Pituitary Apoplexy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Jan 18;109(2):e711-e725. doi: 10.1210/clinem/dgad541
10. Valardo E, Berton AM, Maccario M, Gasco V. (2023). Isolated Third Cranial Nerve Palsy Associated with Sudden Worsening of Hypotonic Hyponatremia Secondary to Ischemic Pituitary Apoplexy. *Endocrines.* 2023;4(3):664-71. doi: 10.3390/endocrines4030047
11. Fadul A, Demir G, Safieh M, et al. Isolated Sixth Cranial Nerve Palsy as Initial Presentation of Pituitary Apoplexy: A Case Report. *Cureus.* 2023 Jun 29;15(6):e41154. doi: 10.7759/cureus.41154
12. Waqar F, Arif A, Muazzam A, Khan A. Pituitary Adenoma With Apoplexy Presenting As Unilateral Third Nerve Palsy. *Cureus.* 2023 Jun 17;15(6):e40555. doi: 10.7759/cureus.40555
13. Shah S, Khan R, Bayrakdar K, Scott C. Vision Deficit Due to Pituitary Apoplexy. *Cureus.* 2023 May 6;15(5):e38649. doi: 10.7759/cureus.38649
14. Mutuerulan M. Pituitary Apoplexy Causing Panhypopituitarism: Case Report. *Physician.* 2023;8(1):1-6. doi: 10.38192/1.8.1.5
15. Nguyen XP, Manh CT, Hai AN. Case report: pituitary apoplexy. *VietNam Milit Med Unisver.* 2023;48(2):59-63. doi: 10.56535/jmpm.v48i2.258
16. Man BL, Fu YP. Pituitary apoplexy presenting with bilateral oculomotor nerve palsy. *BMJ Case Rep.* 2015 Oct 15;2015:bcr2015212049. doi: 10.1136/bcr-2015-212049

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
01.02.2024/11.04.2024/12.04.2024

### 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.

Bahadoram M. <https://orcid.org/0000-0002-7106-9799>  
Sadrian M. <https://orcid.org/0000-0002-5776-7945>  
Sharifard M. <https://orcid.org/0009-0009-5697-2961>  
Akade E. <https://orcid.org/0000-0001-7722-0165>  
Rasras S. <https://orcid.org/0000-0001-9596-9882>

# Трудности дифференциальной диагностики глиальных опухолей и лимбического энцефалита: данные литературы, клинические наблюдения

Белкина А.А., Чеканова Е.О., Закройщикова И.В., Коновалов Р.Н., Захарова М.Н.

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

Глиальные опухоли височной и парагиппокампальной локализации на ранних морфологических стадиях развития могут имитировать клиническую и нейровизуализационную картину лимбического энцефалита. Отсроченная диагностика глиобластомы может негативно отразиться на прогнозе заболевания, что обуславливает актуальность поиска подходов к ее более раннему распознаванию. Целью настоящей работы является анализ возможных трудностей и ошибок при дифференциальной диагностике аутоиммунных энцефалитов (АЭ) и глиобластом на основании данных литературы и собственных клинических наблюдений. Такие характеристики, как дебют заболевания в молодом возрасте, подострое развитие симптоматики, ответ на иммуносупрессивную терапию, МР-картина двусторонних T2-гиперинтенсивных изменений лимбических областей, наиболее типичны для АЭ, однако не исключают диагноза первичной опухоли центральной нервной системы. Поэтому настороженность относительно вероятности первичного новообразования головного мозга целесообразна при развитии характерной для АЭ симптоматики у пациентов любых возрастных групп, особенно в отсутствие обнаружения специфических для АЭ антител. Для минимизации сроков постановки диагноза необходимы мультидисциплинарный подход, критический анализ клинических данных, сокращение интервала и увеличение кратности выполнения контрольных нейровизуализационных исследований.

**Ключевые слова:** аутоиммунный энцефалит; лимбический энцефалит; глиома; глиобластома; дифференциальная диагностика.

**Контакты:** Анна Андреевна Белкина; [belkina.a.a@neurology.ru](mailto:belkina.a.a@neurology.ru)

**Для ссылки:** Белкина АА, Чеканова ЕО, Закройщикова ИВ, Коновалов РН, Захарова МН. Трудности дифференциальной диагностики глиальных опухолей и лимбического энцефалита: данные литературы, клинические наблюдения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(4):54–60. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-54-60

## *Difficulties in differential diagnosis of glial tumors and limbic encephalitis: literature data, clinical observations*

*Belkina A.A., Chekanova E.O., Zakroyshchikova I.V., Konovalov R.N., Zakharova M.N.*

*Research Center of Neurology, Moscow  
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia*

*Temporal and parahippocampal glial tumors at early morphological stages of their development may mimic the clinical and neuroimaging picture of limbic encephalitis. Delayed diagnosis of glioblastoma can have a negative impact on the prognosis of the disease, which is why there is a need to find approaches for its earlier detection. The aim of this paper is to analyze possible difficulties and errors in the differential diagnosis of autoimmune encephalitis (AE) and glioblastoma based on literature data and our own clinical observations. Features such as onset of the disease at a young age, subacute development of symptoms, response to immunosuppressive therapy and the MRI imaging of bilateral T2 hyperintense changes in the limbic areas are typical for AE, but do not exclude the diagnosis of a primary tumor of the central nervous system. Therefore, caution should be exercised regarding the likelihood of a primary brain tumor when patients of any age group present with symptoms characteristic of AE, especially if no specific for AE antibodies are detected. To shorten the time to diagnosis, a multidisciplinary approach, critical analysis of clinical data, a shortening of the examination interval and an increase in the frequency of imaging follow-up examinations are required.*

**Keywords:** autoimmune encephalitis; limbic encephalitis; glioma; glioblastoma; differential diagnosis.

**Contact:** Anna Andreevna Belkina; [belkina.a.a@neurology.ru](mailto:belkina.a.a@neurology.ru)

**For reference:** Belkina AA, Chekanova EO, Zakroyshchikova IV, Konovalov RN, Zakharova MN. Difficulties in differential diagnosis of glial tumors and limbic encephalitis: literature data, clinical observations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):54–60. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-54-60

Аутоиммунные энцефалиты (АЭ) представляют собой гетерогенную группу иммуноопосредованных воспалительных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), характеризующуюся подострым развитием разнообразной психоневрологической симптоматики и ассоциацией с антителами к нейрональным и глиальным структурам. Когни-

тивные нарушения, психические расстройства и эпилептический синдром являются наиболее распространенными клиническими проявлениями в дебюте АЭ. На развернутой стадии заболевания симптомы могут быстро сменять друг друга и быть крайне вариативными не только между разными типами АЭ, но и внутри одного типа. Специфичные

симптомокомплексы известны для АЭ, ассоциированных лишь с некоторыми антителами. Объективные сложности диагностики АЭ обусловлены также тем, что изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у пациентов с АЭ, как правило, неспецифичны, а магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга позволяет обнаружить признаки воспаления лишь в 30–40% случаев. Наиболее часто МРТ демонстрирует повышение интенсивности МР-сигнала в режимах T2 и T2 с инверсией – восстановлением с подавлением сигнала от свободной жидкости (T2-FLAIR) в корковых и подкорковых областях, зачастую с вовлечением структур лимбической системы [1].

Выявление специфических антител является ключевым для постановки диагноза АЭ, оценки вероятности паранеопластической этиологии заболевания, определения терапевтической тактики и прогноза. В то же время отрицательный результат тестирования на антитела не исключает диагноз АЭ, и, несмотря на развитие методов молекулярной диагностики, по-прежнему примерно половина всех случаев АЭ определяются как «серонегативные» [2]. В рутинной клинической практике для анализа на антинейрональные антитела в настоящее время доступны: лайн-блот антител к внутриклеточным нейрональным антигенам (Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, амфифин), панель антител к белкам и рецепторам клеточной поверхности нейронов (NMDAR, LGI1, CASPR2, GABABR, AMPAR), определение антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD), определение свечения антинейрональных антител методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (ИРИФ).

Для постановки диагноза АЭ используются критерии F. Graus (2016), включающие три степени достоверности диагноза: «возможный АЭ», «вероятный серонегативный АЭ», «достоверный АЭ» [2]. Диагноз достоверного АЭ может быть установлен только при выявлении специфического антитела. Исключением является достоверный *лимбический энцефалит*, для диагностирования которого обнаружение антинейронального антитела не является облигатным условием (см. ниже).

### Диагностические критерии достоверного лимбического энцефалита (по [2])

1. Подострое (<3 мес) развитие дефицита краткосрочной памяти, и/или психических нарушений, и/или эпилептических приступов, предполагающих поражение лимбической системы.
2. МР-картина двусторонней гиперинтенсивности от медиальных отделов височных долей в режиме T2-FLAIR или признаки гиперметаболизма от медиальных височных долей по данным позитронно-эмиссионной томографии с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой (<sup>18</sup>F-ФДГ ПЭТ).
3. Лимфоцитарный плеоцитоз в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ; >5 кл/мкл) либо эпилептиформная или медленноволновая активность, указывающая на вовлечение височных долей, по данным ЭЭГ.
4. Исключение альтернативных причин.
5. Выявление антител, ассоциированных с АЭ, в крови и/или ЦСЖ.

*Диагноз достоверного лимбического энцефалита может быть установлен при выполнении условий 1–4 или трех условий из пунктов 1–4 + пункта 5.*

*Глиомы* – это собирательный термин, объединяющий астроцитарные, олигодендроглиальные и другие опухоли глиального происхождения. Наибольшее значение для определения лечебной тактики и прогноза заболевания имеют молекулярно-генетические характеристики опухоли, в первую очередь – мутации в генах *IDH1/IDH2* (isocitrate dehydrogenase – изоцитратдегидрогиназа). Для глиобластомы характерно отсутствие мутаций в генах изоцитратдегидрогиназы (*IDH-wildtype*, или «дикий тип»). Дополнительные диагностические характеристики глиобластомы определяются наличием мутации в промоторе гена *TERT* (telomerase reverse transcriptase – обратная транскриптаза теломеразы), или наличием амплификации *EGFR* (epidermal growth factor receptor – рецептор эпидермального фактора роста), или изменением числа копий хромосом (+7/-10), или наличием микрососудистой пролиферации или некроза [3]. В зависимости от локализации опухоли клинические проявления могут включать общемозговые, нейропсихиатрические симптомы, эпилепсию, очаговую неврологическую симптоматику [4]. При опухолях ЦНС (в частности, глиальных) значительно чаще, чем при АЭ, наблюдаются признаки повышенного внутричерепного давления и очаговый неврологический дефицит, а также асимметричное многоочаговое поражение головного мозга и патологическое накопление контрастного вещества (КВ) по данным МРТ [5]. Наибольшие диагностические трудности представляют глиобластомы атипичной и двусторонней локализации на ранних стадиях эволюции опухоли, когда отсутствуют участки некроза и кровоизлияний, признаки вазогенного отека и накопления КВ.

Работы, освещающие особенности *дифференциальной диагностики* АЭ и глиальных опухолей, немногочисленны. Поиск в базе данных PubMed по ключевым словам «glioblastoma»/«glioma», «autoimmune encephalitis»/«encephalitis», «differential» в период с 1963 по 2024 г. обнаружил 12 статей по данной тематике.

Часть публикаций (5/12) посвящены анализу нейровизуализационных методов, позволяющих заподозрить наличие глиомы на ранней стадии заболевания. По данным M. Zoccarato и соавт. [6], билатеральное поражение височных областей и сохранение дифференцировки на серое и белое вещество позволяют с большей вероятностью предполагать АЭ, в то время как вовлечение парагиппокампальной извилины и наличие масс-эффекта ассоциированы с опухолью. Y. Chang и соавт. [7] предложили использовать в качестве дифференциального маркера коэффициент соотношения опухоли и нормальной ткани (T/N) при позитронно-эмиссионной томографии с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой (<sup>18</sup>F-ФДГ ПЭТ) и <sup>13</sup>N-аммонием. Несколько исследований, основанных на анализе МРТ-данных пациентов с глиальными опухолями и АЭ, продемонстрировали эффективность применения автоматизированных прогностических моделей [8], моделей радиомики с классическим (CML) и глубоким машинным (DML) обучением [9], а также алгоритмов, основанных на диффузионных метриках, для ранней неинвазивной дифференциальной диагностики опухолевого и воспалительного процессов [10].

В большинстве публикаций (7/12) приводится описание клинических наблюдений глиом, имитировавших клинико-рентгенологическую картину АЭ. В ряде работ представлены случаи, первоначально интерпретированные как серонегативный АЭ, с последующим пересмотром диагноза

в пользу глиомы [11–14]. В двух других клинических разборах описаны случаи глиобластом с острым началом и обнаружением антинейрональных антител (к субъединице-2 глутаматного рецептора – GluR2) [15], к реверину и к GluR3 [16]), что ошибочно увело диагностическое рассуждение в пользу АЭ.

Наиболее крупное исследование проблемы дифференциальной диагностики глиальных опухолей и АЭ включало 306 пациентов с направительным диагнозом АЭ [5]. У шести из них впоследствии была диагностирована глиальная опухоль, у пяти из этих шести – глиобластома. Ни у одного из шести пациентов антинейрональных антител обнаружено не было. У пяти из шести больных заболевание дебютировало в возрасте 59–69 лет, у одного – в 32 года. У четырех из шести пациентов наблюдались эпилептические приступы, у двух – психические и когнитивные нарушения, у трех – положительная клиническая динамика на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном / внутривенным иммуноглобулином. Четверем пациентам МРТ в динамике была выполнена через 1 мес, одному – через 2 мес; во всех случаях отмечалось увеличение размера очагов. Трём пациентам дополнительно проводилась МР-спектроскопия, продемонстрировавшая повышение отношения холина к N-ацетиласпартату, что подтверждало предположение о неопластическом процессе.

## Клиническое наблюдение 1

**Пациентка Б.**, 55 лет, обратилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН) в августе 2023 г. с жалобами на грубое нарушение памяти на текущие события. Данная симптоматика возникла остро на фоне стойкого повышения температуры тела до фебрильных значений в течение нескольких дней за 1,5 мес до обращения.

**Неврологический статус:** сознание ясное, грубые когнитивные нарушения (MoCA – 16/30 баллов, преимущественно за счет амнестических нарушений). Менингеальных знаков нет, черепные нервы интактны, двигательных, чувствительных, координаторных и тазовых нарушений не отмечено.

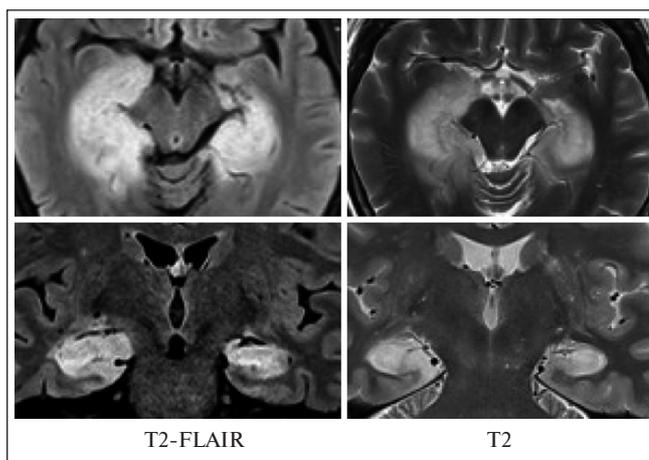
**Результаты обследования:**

- клинический анализ ЦСЖ: белок, цитоз – норма, 1-й тип синтеза олигоклонального IgG;
- полимеразная цепная реакция (ПЦР) на цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус простого герпеса в ЦСЖ – ДНК не обнаружены;
- лайн-блот на антитела к внутриклеточным нейрональным антигенам (Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, амфифизин) в крови – не обнаружены;
- панель антител к белкам и рецепторам клеточной поверхности нейронов (NMDAR, LGI1, CASPR2, GABABR, AMPAR) в крови – не обнаружены;
- антинейрональные антитела, IgG, в ЦСЖ (нРИФ) – отрицательно;
- ЭЭГ-мониторинг: регионарное тета- и дельта-замедление в левой височной области, регионарное дельта-замедление в правой височной области, регионарная эпилептиформная активность в правой височной области;
- МРТ головного мозга (3 Тл): двусторонние T2-гиперинтенсивные изменения от медиальных отделов височных долей, без патологического накопления КВ (рис. 1);

- онкологический поиск: УЗИ органов малого таза и молочных желез – доброкачественные изменения; компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки – без патологии.

По совокупности клинико-anamnestических данных предполагался диагноз серонегативного лимбического энцефалита. Пациентке была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 5 г, назначен пероральный прием преднизолона в альтернирующих дозах 60–40 мг в течение 3 мес с последующей отменой и выполнением повторной МРТ головного мозга.

На фоне терапии динамики в отношении когнитивного дефицита отмечено не было. За время наблюдения пациентка похудела на 10 кг. При плановой МРТ головного мозга в конце ноября 2023 г. наблюдалась отрицательная динамика в виде увеличения объема ранее выявленных изменений, появления в правой височно-затылочной области образования с перифокальным отеком и накоплением КВ (рис. 2). Была отменена пероральная терапия преднизолоном, выполнена биопсия объемного образования. По результатам гистологического исследования выявлены фрагменты злокачественной глиальной опухоли, состоящей из астроцитов с полиморфизмом клеток, ядер, митозами, выраженной пролиферацией эндотелия сосудов и палисадными некрозами. На основании морфологической картины был подтвержден диагноз глиобластомы, NOS (not otherwise specified), grade 4.



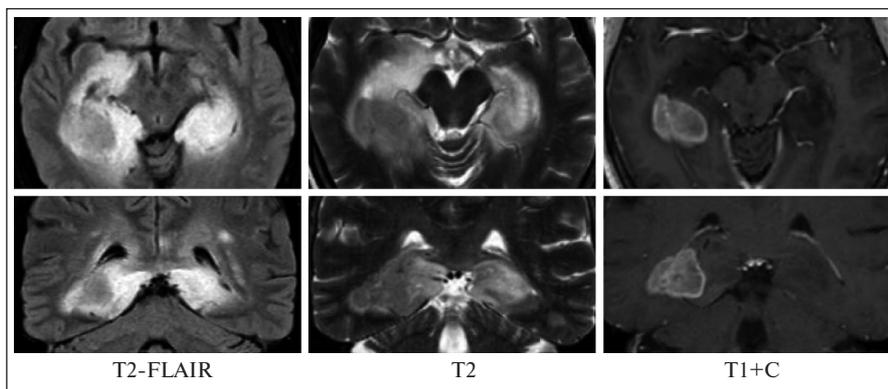
**Рис. 1.** МРТ головного мозга пациентки Б. через 1,5 мес от дебюта заболевания (август 2023 г.). Диффузное повышение МР-сигнала в режимах T2, T2-FLAIR с вовлечением медиальных затылочно-височных извилин. Минимальный масс-эффект в виде компрессии височных рогов боковых желудочков. После введения КВ очагов его патологического накопления не определяется.

По сравнению с МРТ-головного мозга от июля 2023 г. – без динамики

**Fig. 1.** MRI of the brain of patient B. 1.5 months after the onset of the disease (August 2023). Diffuse increase in MR signal in T2 and T2-FLAIR mode with involvement of the medial occipitotemporal gyri. Minimal mass effect in the form of compression of the temporal horns of the lateral ventricles. After contrast enhancement, no foci of pathological accumulation are detected. In comparison with the MRI of the brain from July 2023 – no dynamics

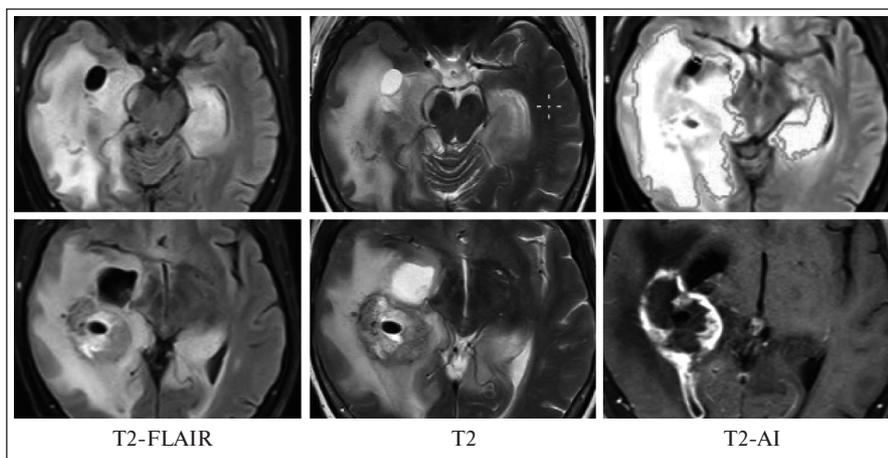
При МРТ головного мозга, выполненной в конце декабря 2023 г., отмечено нарастание объема очага, наличие выраженного перифокального отека с признаками смещения сре-

динных структур (рис. 3). Опухоль признана неоперабельной ввиду локализации и распространенности процесса. Пациентка умерла в начале января 2024 г.



**Рис. 2.** МРТ головного мозга пациентки Б. через 4 мес от дебюта заболевания (ноябрь 2023 г.). Объемное образование в медиальных отделах правой височной доли, обширные изменения в области гиппокампов, миндалевидных тел, медиальных отделов височных долей, язычных извилин с обеих сторон, подушки правого таламуса, задней части ствола и валика мозолистого тела. По сравнению с исследованиями от июля-августа 2023 г. — отрицательная динамика в виде появления объемного образования справа с перифокальным отеком и накоплением КВ

**Fig. 2.** MRI of the brain of patient B. 4 months after the onset of the disease (November 2023). Mass lesion in the medial parts of the right temporal lobe, extensive changes in hippocampus, amygdala, medial temporal lobes, bilateral lingual gyri, in the cushion of the right thalamus, in the posterior part of the brainstem and in the splenium of the corpus callosum. Compared to the results from July-August 2023 — negative dynamics, appearance of a mass lesion on the right with perifocal edema and accumulation of contrast agent (CA)



**Рис. 3.** МРТ головного мозга пациентки Б. через 6 мес от дебюта заболевания (декабрь 2023 г.). В правой височной области определяется объемное образование, вовлекающее задний рог правого бокового желудочка, с накоплением КВ по периферии. Кпереди от образования определяется кистозная структура с единичными перегородками, не накапливающая КВ. Вокруг вышеописанных изменений — обширная зона перифокального отека с признаками смещения срединных структур слева до 7 мм

**Fig. 3.** MRI of the brain of patient B. 6 months after the onset of the disease (December 2023). A mass lesion involving the posterior horn of the right lateral ventricle can be seen in the right temporal region, with accumulation of CA along the periphery. Anterior to the mass, a cystic structure with single septa is noted, with no accumulation of CA. These changes are surrounded by a massive perifocal edema with signs of displacement of the midline structures on the left side by up to 7 mm

## Клиническое наблюдение 2

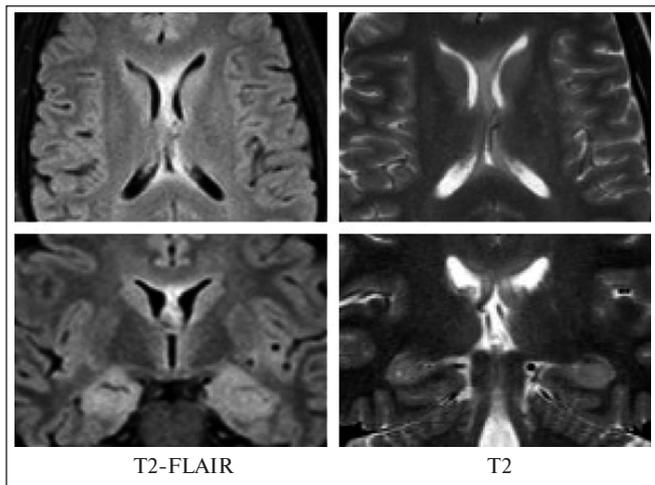
**Пациентка Н.,** 43 лет, обратилась в ФГБНУ НЦН в ноябре 2023 г. с жалобами на значительное снижение памяти на текущие события и на события прошлого, эпизоды диффузной головной боли, снижение массы тела на 10–12 кг в течение 6 мес. Из анамнеза известно, что вышеуказанные жалобы появились в июне 2023 г.

**Неврологический статус:** сознание ясное, когнитивные нарушения (MoCA — 14/30 баллов, преимущественно за счет нарушения кратковременной памяти). Менингеальных знаков нет. Очагового неврологического дефицита не выявлено.

**Результаты обследования:**

- клинический анализ ЦСЖ: белок, цитоз — норма;
- ПЦР на микобактерии туберкулеза, кандиды, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Бarr, вирус варицелла-зостер в ЦСЖ — ДНК не обнаружены;
- лайн-блот на антитела к внутриклеточным нейрональным антигенам (Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, амфифизин) в крови — не обнаружены;
- антитела к NMDAR в крови — не обнаружены;
- МРТ головного мозга (июль 2023 г.): билатеральные структурные изменения медиальных отделов височных долей (рис. 4);
- ЭЭГ: вспышки острых потенциалов тета-дельта диапазона, слабо структурированных комплексов острая-медленная волна в правых височных отделах;
- онкологический поиск: УЗИ органов малого таза, КТ органов грудной клетки — без патологии.

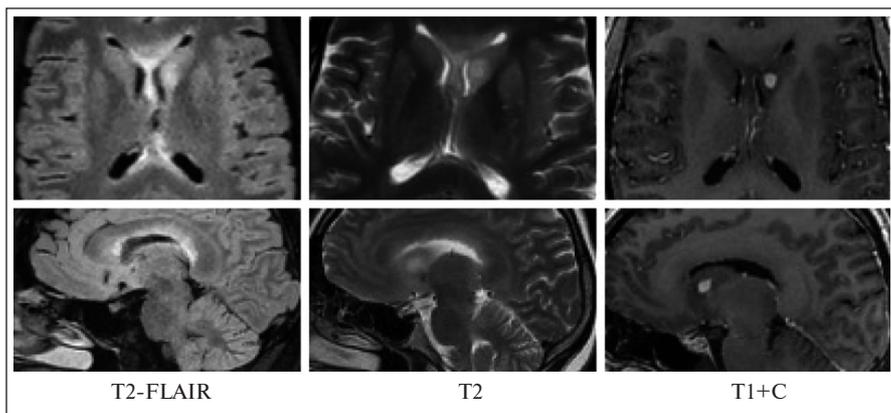
На основании клинико-анамнестических данных был предположен диагноз серонегативного лимбического энцефалита. Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарно 5 г) с последующим пероральным приемом метилпреднизолона, симптоматическая терапия леветирацетамом. В связи с отсутствием существенной динамики на фоне терапии метилпреднизолоном была инициирована



**Рис. 4.** МРТ головного мозга пациентки Н. в дебюте заболевания (июль 2023 г.). Выявляются симметричные структурные изменения гиппокампов, парагиппокампальных отделов височных долей, миндалевидных тел, столба свода.

Исследование с контрастным усилением не проводилось

**Fig. 4.** MRI of the brain of patient N. at the beginning of the disease (July 2023): there are symmetrical structural changes in hippocampus, parahippocampal sections of the temporal lobes, amygdala and fornix column. No contrast-enhanced examination was performed



**Рис. 5.** МРТ головного мозга пациентки Н. через 4 мес от дебюта заболевания (октябрь 2023 г.). В головке хвостатого ядра слева с распространением на таламус и внутреннюю капсулу, на месте ранее определявшегося очага, обнаружено объемное образование с бугристыми контурами (изо-/гиперинтенсивное в режиме T2 и гиперинтенсивное в режиме T2-FLAIR) с очагами кровоизлияния в режиме SWAN, с ограничением диффузии на DWI, интенсивно равномерно накапливающее КВ. Сохраняются участки гиперинтенсивности в режиме T2-FLAIR в области гиппокампов, парагиппокампальных извилин, миндалевидных тел, передней комиссуры, свода и столбов без признаков ограничения диффузии и накопления КВ

**Fig. 5.** MRI of the brain of patient N. 4 months after the onset of the disease (October 2023). At the site of a previously identified lesion, in the head of the left caudate nucleus, extending to the thalamus and internal capsule, a mass lesion was identified, with nodular contours (iso-/hyperintense in T2 mode and hyperintense in T2 FLAIR mode), with hemorrhage foci in SWAN mode, with limited diffusion on DWI, intensively and evenly accumulating CA. Areas of hyperintensity in T2-FLAIR mode are preserved in the hippocampus, parahippocampal gyri, amygdala, anterior commissure, fornix and columns, with no evidence of restricted diffusion and accumulation of CA

анти-CD20-терапия ритуксимабом (1000 мг) — также без значимого эффекта.

При МРТ головного мозга в октябре 2023 г. была выявлена отрицательная динамика в виде появления очага в области головки хвостатого ядра слева, диффузно интенсивно накапливающего КВ (рис. 5). С учетом нетипичной для АЭ МРТ-картины, отсутствия эффекта от иммуносупрессивной терапии, было предположено наличие у пациентки объемного образования головного мозга, назначены  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ-КТ тела, МРТ головного мозга в динамике.

При МРТ головного мозга в ноябре 2023 г. наблюдалось увеличение размеров объемного образования в головке хвостатого ядра слева с распространением в таламус и внутреннюю капсулу, появление очагов кровоизлияния (запись исследования не предоставлена). По данным  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ-КТ выявлено объемное образование в области подкорковых ядер с повышенной метаболической активностью; очагов патологической метаболической активности за пределами ЦНС не обнаружено. Пациентка была консультирована в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко: изменения в головном мозге расценены как глиома grade 4. Учитывая распространенность и локализацию опухолевого процесса, принято решение о нецелесообразности проведения биопсии и хирургического лечения. В декабре 2023 г. был инициирован курс химиотерапии темозоломидом. В январе 2024 г. у пациентки появились кратковременные приступы с утратой сознания по типу абсансов длительностью 30–60 с. Пациентка умерла в марте 2024 г.

#### Обсуждение

Вышеописанные клинические случаи иллюстрируют наличие сходных клинических и нейровизуализационных характеристик ранних морфологических стадий глиобластомы и АЭ, что затрудняет своевременную постановку диагноза. В приведенных нами наблюдениях диагностика глиобластомы была отсрочена на 4 и 5 мес соответственно, что, вероятно, негативно отразилось на прогнозе заболевания. В свете вышесказанного представляется важным резюмировать наблюдаемые нами «нетипичные» для глиобластомы характеристики и некоторые упущения в ходе диагностического рассуждения.

**Возраст дебюта.** В качестве одной из причин ошибочного предположения АЭ можно привести ранний возраст дебюта глиобластомы у наших пациенток — 55 и 43 года (медиана — 55 лет), что значительно ниже имеющихся популяционных данных (68–70 лет) [4].

**Характер дебюта.** Остро-подострый характер дебюта симптоматики, возможная анамнестическая связь с перенесенным инфекционным заболеванием также послужили аргументом в пользу вирусного или аутоиммунного генеза заболевания.

**Серологическая диагностика.** Отсутствие обнаружения специфических антител, ассоциированных с АЭ, также должно было усилить настороженность относительно альтернативного диагноза (несмотря на выполнение у пациентов критериев «достоверного лимбического» АЭ) и стать поводом для более раннего проведения повторной МРТ.

**Нейровизуализационные особенности.** У обеих пациенток при МРТ головного мозга в дебюте заболевания были выявлены билатеральные T2-гиперинтенсивные изменения от гиппокампов, отсутствие накопления КВ, отсутствие признаков кровоизлияний и некрозов – МРТ-картина, скорее соответствующая АЭ, чем опухоли ЦНС. При более тщательной ретроспективной оценке данных первичной нейровизуализации в первом случае отмечен небольшой масс-эффект в области гиппокампальных областей, во втором случае – утолщение мозолистого тела.

Согласно данным литературы, подобные сложности при постановке окончательного диагноза являются довольно распространенными в похожих диагностически неоднозначных случаях, что подчеркивает необходимость совершенствования алгоритмов ранней диагностики глиом.

## Заключение

Приведенные клинические наблюдения и данные литературы свидетельствуют о необходимости высокой настороженности относительно вероятности глиомы при наличии характерной для АЭ симптоматики у пациентов любых возрастных групп. Для минимизации диагностических ошибок следует придерживаться некоторых правил, многие из которых были сформулированы A. Vögrig и соавт. [5] – приводим их в обобщенном виде с дополнениями:

1. Билатеральное вовлечение гиппокампов по данным МРТ не должно служить критерием однозначного исключения глиомы из дифференциально-диагностического ряда при подозрении на АЭ.
2. Критический пересмотр данных первичной МРТ-картины в большинстве случаев обнаруживает наличие небольшого отека и масс-эффекта (тем не менее такие изменения могут наблюдаться и при АЭ).

3. Повышение соотношения холина и N-ацетиласпартата при МР-спектроскопии обладает высокой специфичностью на ранних этапах манифестации глиобластомы.
4. Неоднородное накопление КВ в области измененного МР-сигнала должно повышать настороженность относительно глиобластомы (однако, хотя и значительно реже, накопление КВ может наблюдаться и при АЭ, прежде всего, паранеопластических).
5. Обнаружение антинейрональных антител полностью не исключает диагноза глиобластомы, в особенности в случае несоответствия антитела ожидаемому при нем фенотипу АЭ и в случае выявления антинейрональных антител, не являющихся диагностическими маркерами АЭ: антител к VGKC без наличия антител к LGI1 или CASPR-2, низких титров антител к GAD в крови без обнаружения антител к CAD в ЦСЖ.
6. В сомнительных случаях необходимо рассмотреть проведение биопсии измененных участков головного мозга.

В дополнение к представленным выше рекомендациям хотелось бы подчеркнуть необходимость *сокращения интервала и увеличения кратности* выполнения контрольных нейровизуализационных исследований в сомнительных случаях. После первичной диагностики желательно назначение МРТ через 1, 2 и 3 мес с момента дебюта с последующим увеличением интервала исследований до 2–3 мес в зависимости от клинической ситуации. Исследования необходимо проводить на высокопольных томографах с использованием стандартных МР-режимов (T1W, T2W, T2-FLAIR, DWI, SWI/GRE) и введением КВ. Кроме того, крайне важным представляется *мультидисциплинарный подход* к диагностике – взаимодействие неврологов, нейрохирургов, нейроонкологов и нейрорадиологов с целью более раннего назначения высокоинформативных методов обследования (ПЭТ-КТ, стереотаксическая биопсия) и минимизации сроков постановки диагноза [5].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Graus F, Vögrig A, Muniz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 May 18;8(4):e1014. doi: 10.1212/NXI.0000000000001014
2. 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.
3. Antonelli M, Poliani PL. Adult type diffuse gliomas in the new 2021 WHO Classification. *Pathologica.* 2022 Dec;114(6):397-409. doi: 10.32074/1591-951X-823
4. Kim M, Ladomersky E, Mozny A, et al. Glioblastoma as an age-related neurological disorder in adults. *Neurooncol Adv.* 2021 Sep 4;3(1):vdab125. doi: 10.1093/oaajnl/vdab125
5. Vögrig A, Joubert B, Ducray F, et al. Glioblastoma as differential diagnosis of autoimmune encephalitis. *J Neurol.* 2018 Mar;265(3):669-77. doi: 10.1007/s00415-018-8767-1. Epub 2018 Jan 30.
6. Zoccarato M, Vallengia S, Zuliani L, et al. Conventional brain MRI features distinguishing limbic encephalitis from mesial temporal glioma. *Neuroradiology.* 2019 Aug;61(8):853-60. doi: 10.1007/s00234-019-02212-1. Epub 2019 Apr 26.
7. Chang Y, Donglan Y, Xinchong S, et al. One-day protocol for <sup>18</sup>F-FDG and <sup>13</sup>N-ammonia PET/CT with uptake decoupling score in differentiating untreated low-grade glioma from inflammation. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed).* 2020 Mar-Apr;39(2):68-74. doi: 10.1016/j.remnm.2019.08.001. Epub 2020 Jan 28.
8. Han Y, Yang Y, Shi ZS, et al. Distinguishing brain inflammation from grade II glioma in population without contrast enhancement: a radiomics analysis based on conventional MRI. *Eur J Radiol.* 2021 Jan;134:109467. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109467. Epub 2020 Dec 3.
9. Zheng F, Yin P, Yang L, et al. MRI-Based Machine Learning Fusion Models to Distinguish Encephalitis and Gliomas. *J Imaging Inform Med.* 2024 Apr;37(2):653-65. doi: 10.1007/s10278-023-00957-z. Epub 2024 Jan 12.
10. Zhao K, Gao A, Gao E, et al. Multiple diffusion metrics in differentiating solid glioma from brain inflammation. *Front Neurosci.* 2024 Jan 30;17:1320296. doi: 10.3389/fnins.2023.1320296

11. Parbel S, Vlaho S, Gebhardt B, et al. Diagnostic difficulties in encephalitis and glioma. *Klin Padiatr.* 2007;219(4):222-4. doi: 10.1055/s-2006-933521
12. Deramecourt V, Bombois S, Debette S, et al. Bilateral temporal glioma presenting as a paraneoplastic limbic encephalitis with pure cognitive impairment. *Neurologist.* 2009 Jul;15(4):208-11. doi: 10.1097/NRL.0b013e31818fc022
13. Nunes J, Carvalho S, Gouveia P, et al. Glioblastoma multiforme mimetizando encefalite limbica [Glioblastoma multiforme mimicking limbic encephalitis]. *Acta Med Port.* 2012;25 Suppl 1:48-51. Epub 2012 Nov 2 (In Port.).
14. Mansfield R, Yong W, Shah K, Trip SA. Glioblastoma: a mimic of NMDA receptor encephalitis. *BMJ Case Rep.* 2020 Sep 22;13(9):e237358. doi: 10.1136/bcr-2020-237358
15. Rokutanda T, Inatomi Y, Yonehara T, et al. [A case of glioblastoma misdiagnosed initially due to positive finding of anti-glutamate receptor antibody]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2008;48(7):497-500. doi: 10.5692/clinicalneuro.48.497
16. Consoli S, Dono F, Evangelista G, et al. Case Report: Brain tumor's pitfalls: two cases of high-grade brain tumors mimicking autoimmune encephalitis with positive onconeural antibodies. *Front Oncol.* 2023 Aug 24;13:1254674. doi: 10.3389/fonc.2023.1254674

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.01.2024/30.04.2024/01.05.2024

#### 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.

Белкина А.А. <https://orcid.org/0000-0001-9444-0960>

Чеканова Е.О. <https://orcid.org/0000-0001-5442-0877>

Закройщикова И.В. <http://orcid.org/0000-0002-2325-2302>

Коновалов Р.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>

Захарова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

# Трудности диагностики депрессии в соматической и неврологической практике: клиническое наблюдение



Тювина Н.А., Максимова Т.Н., Прохорова С.В., Камелина Е.А.

Кафедра психиатрии и наркологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского  
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва  
Россия, 119021 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Депрессия довольно часто развивается на фоне соматической и неврологической патологии, но взаимосвязь и взаимовлияние этих расстройств могут быть разными. Депрессия может возникать по экзогенно-органическому типу в рамках соматических и неврологических заболеваний; может представлять собой нозогенную реакцию на болезнь. У соматических и неврологических больных коморбидно может наблюдаться эндогенная депрессия как депрессивный эпизод рекуррентного депрессивного расстройства, биполярного аффективного расстройства. Однако соматические жалобы, предъявляемые пациентами, часто маскируют психопатологическую картину депрессии и затрудняют ее диагностику. В свою очередь, депрессия может запускать или усугублять соматическую патологию по психосоматическим механизмам, что имеет большое значение для оказания помощи таким больным. В качестве иллюстрации вышесказанного приводим клиническое наблюдение, в котором у пациента, имеющего в анамнезе две черепно-мозговые травмы с последующим стационарным лечением, длительное злоупотребление алкоголем, гепатиты В и С, сопровождающиеся проведением противовирусной терапии, диагностировано рекуррентное депрессивное расстройство (текущий эпизод — депрессивно-ипохондрический). Обсуждаются трудности диагностики депрессии, этиопатогенетические и терапевтические аспекты.

**Ключевые слова:** депрессия; маскированная депрессия; соматизированная депрессия; ипохондрическая депрессия.

**Контакты:** Нина Аркадьевна Тювина; [natuvina@yandex.ru](mailto:natuvina@yandex.ru)

**Для ссылки:** Тювина НА, Максимова ТН, Прохорова СВ, Камелина ЕА. Трудности диагностики депрессии в соматической и неврологической практике: клиническое наблюдение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(4):61–67.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2024-4-61-67

## *Difficulties in the diagnosis of depression in somatic and neurological practice: clinical observation*

*Tyuvina N.A., Maximova T.N., Prokhorova S.V., Kamelina E.A.*

*Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow  
11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021, Russia*

Depression often develops on a background of somatic and neurological conditions, but the relationship and mutual influence of these disorders can be different. Depression can be exogenous-organic in the context of somatic and neurological diseases; it can be a nosogenic reaction to the disease. In somatic and neurological patients, endogenous depression can be observed as a comorbid depressive episode of a recurrent depressive disorder or a bipolar affective disorder. However, patients' somatic complaints often mask the psychopathological picture of the depression and make its diagnosis more difficult. Conversely, depression can trigger or aggravate somatic condition via psychosomatic mechanisms, which is of great importance for the care providers of these patients. To illustrate the above, we present a clinical observation in which a patient with a history of two traumatic brain injuries with subsequent hospitalizations, long-term alcohol abuse, hepatitis B and C, accompanied by antiviral therapy, was diagnosed with recurrent depressive disorder (current episode — depressive hypochondriacal). Difficulties in the diagnosis of depression, aetiopathogenetic and therapeutic aspects are discussed.

**Keywords:** depression; masked depression; somatized depression; hypochondriacal depression.

**Contact:** Nina Arkadyevna Tyuvina; [natuvina@yandex.ru](mailto:natuvina@yandex.ru)

**For reference:** Tyuvina NA, Maximova TN, Prokhorova SV, Kamelina EA. Difficulties in the diagnosis of depression in somatic and neurological practice: clinical observation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(4):61–67. **DOI:** 10.14412/2074-2711-2024-4-61-67

Депрессия — полиэтиологическое заболевание, часто протекающее на фоне неврологической и соматической патологии. Депрессия и неврологические и/или соматические заболевания могут быть связаны различными видами взаи-

модействия и взаимовлияния. Несмотря на довольно четкие критерии определения депрессии, в таких случаях ее диагностика может быть значительно затруднена не только в неврологической и соматической, но и в психиатрической

практике. Задачей любого врача, сталкивающегося с сочетанием соматических, неврологических и психических расстройств, является определение соотношения соматической и психической патологии, генеза депрессивных нарушений и выбор адекватной тактики лечения [1–3].

Депрессивные симптомы, выявленные у пациентов, предъявляющих преимущественно жалобы соматического характера и считающих соматическую (неврологическую) патологию главной причиной своего плохого самочувствия, могут иметь различное происхождение. В частности, пациенты, страдающие депрессией в рамках различных психических расстройств (рекуррентная депрессия, биполярное аффективное расстройство, психогенные депрессии), могут обращаться за помощью к врачам-интернистам по поводу различных соматических заболеваний. При этом депрессия, особенно возникшая психогенно или спровоцированная стрессом, может запустить или усугубить соматическую патологию по психосоматическим механизмам [4–7]. На развитие психосоматических заболеваний, согласно современным концепциям, влияют: генетическая предрасположенность к соматическим заболеваниям, личностные особенности, индивидуальная реакция на трудные жизненные ситуации, уровень стрессоустойчивости и адаптационных возможностей организма. При этом задействованы как психологические, так и нейровисцеральные механизмы трансформации психического в соматическое [2, 4, 6–10].

Депрессии при соматических и неврологических заболеваниях могут возникать либо в рамках экзогенно-органических расстройств, либо по типу нозогенной реакции. В первом случае задействован биологический механизм: органическое поражение головного мозга (сердечно-сосудистая патология, черепно-мозговые травмы, инфекции, дегенеративные заболевания, тяжелые метаболические нарушения при соматических заболеваниях и т. д.) является причиной нервно-психических нарушений, в том числе аффективного круга. Во втором случае соматическое заболевание и связанные с ним обстоятельства выступают как психогенный фактор, а депрессия является реакцией личности на психотравмирующую ситуацию, связанную не только с угрозой, которую болезнь несет жизни пациента, но и с изменением образа и качества жизни, социального функционирования [5, 6, 11].

Депрессии часто наблюдаются в структуре соматоформных расстройств наряду с тревожными, фобическими, конверсионными, ипохондрическими нарушениями. При соматоформных расстройствах пациенты предъявляют преимущественно жалобы соматического характера при отсутствии органической патологии. Настойчивое прохождение пациентом повторных медицинских обследований часто не дает возможности выявить истинную причину плохого самочувствия. Даже наличие какого-либо соматического заболевания не объясняет природы и степени выраженности симптомов или жалоб пациента [2, 5, 6, 11–13].

За соматическим фасадом скрываются не только невротические расстройства (фобический невроз, истерические нарушения, ипохондрический невроз), но и эндогенные депрессии (рекуррентная депрессия, депрессивный эпизод в рамках биполярного аффективного расстройства, инволюционная депрессия). В этих случаях говорят о соматизированных, «маскированных» депрессиях, «скрытом» течении депрессий. Пациенты с такими депрессиями, осо-

бенно при первом эпизоде, обращаются к врачам-интернистам с соматическими жалобами, связывая с ними свое плохое самочувствие. Результаты обследования зачастую не дают оснований правильно квалифицировать состояние и назначить соответствующее лечение, что впоследствии может привести к развитию более тяжелой депрессии вплоть до суицидальных мыслей и попыток [5, 6, 14, 15].

Все депрессии имеют общие симптомы (подавленное настроение, снижение интересов и активности), однако дополнительные симптомы в зависимости от генеза и тяжести депрессии различаются, что необходимо учитывать при диагностике расстройства в целом и назначении как купирующей, так и поддерживающей терапии.

Приводим собственное клиническое наблюдение для иллюстрации вышеизложенного.

## Клиническое наблюдение

**Пациент К., 41 года.** *Данных о наследственности получить не удается в связи с отсутствием информации о матери и отце. Родился в Республике Мордовия. Мать отказалась от ребенка при рождении. Рос в доме малютки до поступления в школу. По данным медицинской документации, раннее развитие — без особенностей. Несмотря на сложность в отношениях с воспитателями, адаптировался в коллективе. В раннем возрасте перенес операцию на ключице. Вскоре после операции, в возрасте 3 лет, был выявлен гепатит В, лечение не проходил. В 5 лет по неосторожности упал со 2-го этажа здания, получил перелом руки, сотрясение головного мозга, после чего в течение месяца находился в стационаре. Был выписан в удовлетворительном состоянии, впоследствии периодически возникали головные боли. В 7 лет был переведен в школу-интернат. Отношения со сверстниками складывались хорошо, завел новых друзей. Проблем с обучением не возникало, успеваемость была средняя, на тройки-четверки. Однако отношения со старшеклассниками были сложные, так как в школе присутствовала «дедовщина». С 2-го класса (8 лет) увлекся вязанием спицами, занимался этим в свободное время, вязал шарфы. Тогда же познакомился с мужчиной, который приобщил его к вере. С этого времени стал каждое воскресенье посещать церковь, часто вместе с друзьями ходил в гости к этому мужчине. В 5-м классе (11 лет) увлекся спортом: гимнастикой, катанием на лыжах и коньках. В 6-м классе занял первое место по спортивной ходьбе на республиканских соревнованиях. В возрасте 12 лет во время катания на коньках сильно ударился головой об лед, в результате чего получил сотрясение головного мозга. В течение 10 дней находился в больнице, беспокоили тошнота, головная боль, головокружение. Был выписан в удовлетворительном состоянии. После травмы отмечал периодические головные боли, метеочувствительность. По характеру оставался активным, жизнерадостным, дружелюбным ребенком. Полагает, что общение с верующим человеком помогло пережить тяжелые годы в школе. Окончил 8 классов школы, после чего в возрасте 15 лет поступил в ПТУ на специальность повара. Стремления к учебе не было, так как хотел быть водителем, а не поваром. В возрасте 18 лет окончил училище, после чего по настоянию знакомого мужчины уехал в монастырь в г. Иваново. Проживал на территории монастыря, помогал физическим трудом. Спустя год (в 19 лет) по совету батюшки монастыря отправился в Сергиев Посад для знакомства с «великим старцем». Проживал на территории Троице-Сергиевой Лавры, так же занимался физическим трудом,*

строил будки для собак. В первый год обучался у кинолога уходу за собаками, их воспитанию. В 20 лет стал самостоятельно работать кинологом на территории храма. В этот же период проходил военную комиссию по призыву в армию. Был впервые выявлен гепатит С, вирус гепатита В также определялся, в связи с чем службу в армии не проходил, получил отсрочку. По поводу гепатита С лечение не получал. В 23 года впервые вступил в отношения с девушкой, был сильно влюблен. Спустя 2 года собирался жениться, однако родители девушки были против их брака. Приняли решение расстаться. Расставание переживал тяжело, настроение было сниженным, потерял интерес к жизни, привычные дела не доставляли удовольствия, нарушился ночной сон. Свободное время проводил в одиночестве, ни с кем не хотелось общаться. Стал употреблять алкоголь каждые выходные, количество назвать затрудняется. Такое состояние длилось в течение полугода, за помощью не обращался. Продолжал жить и работать в храме. В возрасте 27 лет по совету священника отправился в поездку по разным святым местам, посещал храмы, монастыри в Сибири, Переславле-Залесском, Москве, Рязанской области, где в каждом месте жил и работал непродолжительное время. В Рязанской области познакомился с будущей женой. В 29 лет решил уйти из монастыря, женился. Стали жить вместе с матерью жены в деревенском доме вдаль от города. Спустя месяц переехали в дом, который находился в лесу в еще большем отдалении от города. Первое время не работал, занимался домашним хозяйством. После ухода из монастыря регулярно (2–3 дня в неделю) употреблял крепкий алкоголь, максимальная доза — 0,7 л в день. Наутро часто не помнил, что происходило накануне. На следующий день после приема алкоголя беспокоили головная боль, тревога, недомогание. Чтобы справиться с этим состоянием, пил пиво, вино. Желание употреблять алкоголь объяснял так: «После ухода из монастыря свобода одурманила, чувствовал, что меня не контролируют». В возрасте 30 лет (в 2013 г.) стал отмечать быструю утомляемость, истощаемость, дискомфорт в области правого подреберья, снижение массы тела. Обратился в поликлинику по месту жительства. По результатам УЗИ печени, при котором было выявлено увеличение ее размеров, был госпитализирован в больницу в г. Рязань. Противовирусной терапии не получал, проводилось симптоматическое лечение. После выписки состояние было удовлетворительным. Тогда, опасаясь за свое здоровье, начал придерживаться диеты, исключил алкоголь. Стал устраиваться на работу к фермерам, заключал договор с храмом о разведении овец, на участке держал около 100 голов. Несмотря на большой объем работы, с обязанностями справлялся. Однако вскоре по совету врачей решил отказаться от разведения овец, так как уход за ними — это тяжелая физическая нагрузка. В возрасте 36 лет (в 2019 г.), несмотря на соблюдение диеты, отказ от алкоголя, снижение физической нагрузки, сохранялись утомляемость, слабость, боль в области правого подреберья, потеря массы тела. В течение года по рекомендации врача-инфекциониста амбулаторно проходил лечение противовирусными препаратами (даклатасвир, софосбувир, тенофовир), после чего вирусы гепатитов В и С в крови не определялись. Тем не менее по совету друга снова обратился к врачу-инфекционисту для дополнительного обследования и был госпитализирован в Инфекционную больницу №1 в Москве. Были диагностированы начальная стадия цирроза печени вирусной этиологии, варикозное расширение вен желудка 2-й степени, доброкачественная гипербилирубинемия. После выписки и про-

веденного лечения состояние было удовлетворительным. По диагнозу «варикозное расширение вен желудка 2-й степени» получил инвалидность III группы. После этого каждый год регулярно госпитализировался в Инфекционную больницу №1 в Москве для профилактического лечения. В возрасте 37 лет (в 2020 г.) во время плановой госпитализации было выявлено улучшение: диагноз «цирроз печени» был заменен на «фиброз печени». По диагнозу «варикозное расширение вен желудка» также была положительная динамика, установили 1-ю степень.

Продолжал жить в деревне, занимался сбором и продажей грибов, разводил кур. С весны 2023 г. периодически отмечал приступы учащенного сердцебиения. Полагал, что это связано с болезнью сердца. Обратился в поликлинику по месту жительства, был установлен диагноз «синусовая тахикардия», назначен биспролол. После назначения лечения подобные приступы не возникали. Летом 2023 г. вновь появились боль и дискомфорт в области правого подреберья, быстро утомлялся, не было желания заниматься хозяйством. Несмотря на истощаемость и отсутствие сил, по настоянию жены продолжал заниматься домашними обязанностями. Опасался обострения заболевания печени, на фоне чего появились тревога, ощущение жжения в области груди слева, снизилось настроение. Тогда в плановом порядке обратился в больницу, где наблюдался ежедневно по поводу фиброза печени. Во время госпитализации был установлен диагноз «бескаменный холецистит», функция печени не была нарушена. В больнице впервые возник приступ паники, сопровождавшийся страхом смерти, тревогой, учащенным сердцебиением, ощущением жжения кожи разных частей тела. Дежурный врач однократно ввел внутримышечно сульпирид (доза не известна), после чего тревога усилилась, появились беспокойство в ногах, неусидчивость. Это состояние прошло самостоятельно на следующий день. В больнице получал антибактериальную терапию в связи с холециститом, симптоматическую терапию. Был выписан в удовлетворительном состоянии, однако сниженное настроение, тревога сохранялись, по-прежнему опасался за здоровье, не видел смысла в жизни. Находясь дома, стал полагать, что прием антибиотиков спровоцировал заболевание кишечника, так как стали беспокоить боли внизу живота справа. По этому поводу обращался в поликлинику по месту жительства, проходил колоноскопию, патологии выявлено не было. По совету друга стал принимать симбиотик, после чего боли прекратились. Сниженное настроение и тревога сохранялись, интимные отношения с женой перестали приносить удовольствие. Через силу, по настоянию жены продолжал заниматься домашним хозяйством, ремонтом дома. В ноябре 2023 г. (41 год), находясь дома, оказался свидетелем конфликта у соседей, который произвел на него сильное впечатление. В результате переживаний тревога усилилась, сопровождалась жжением кожи тела. На следующий день стал отмечать боль в желудке, изжогу. Стал думать, что из-за заболевания желудка не сможет заниматься работой по дому, помогать жене. Опасался, что врачи не помогут и что может умереть. По этому поводу обратился в поликлинику по месту жительства к гастроэнтерологу. Был назначен сульпирид 200 мг/сут, прием которого прекратил через 2 дня из-за из-за страха ухудшения состояния. Вновь обратился в поликлинику по месту жительства, после чего был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение межрайонного медицинского центра г. Касимов. В течение 2 дней получал лечение сульпиридом по 200 мг 2 раза в день, однако стала беспокоить неусидчивость,

тогда дозу сульпирида снизили до 200 мг/сут. На фоне приема препарата настроение улучшилось, тревога уменьшилась, исчезли боль в желудке, изжога. Через 3 дня после выписки самостоятельно отменил рекомендованную терапию. Состояние ухудшилось: настроение было подавленным, «ощущал равнодушие ко всему». Беспокоили эпизоды страха, паники, сопровождавшиеся учащенным сердцебиением, «сменой холода и жжения по телу». Называл такое состояние «мертвым», возникали суицидальные мысли, начинал планировать, как лучше покончить с собой. Появились также навязчивые мысли, что он хочет навредить жене. При виде острых предметов (отвертки или ножа) появлялись представления о том, как наносит удар жене этими предметами. Просил жену следить за его поведением, так как опасался, что способен причинить вред. В конце декабря 2023 г. по совету друга обратился за консультацией в клинику им. С.С. Корсакова, где ему были назначены пароксетин, оланзапин. Состояние улучшилось, однако мысли навязчивого характера сохранялись. В январе вновь обратился за консультацией и был госпитализирован.

**Психическое состояние при поступлении:** проходит в кабинет, осматриваясь по сторонам, насторожен. Настроение снижено. Говорит громко. Сразу начинает сообщать жалобы монологом. Жалуется на «плохие мысли» о том, что хочет «навредить жене, ударить ножом», которые возникают внезапно, спонтанно и от которых он не может избавиться самостоятельно. Опасается, что на самом деле может причинить вред жене. Говорит: «Не укладывается в голове, как я могу это сделать, ведь она мой самый близкий человек». Во время появления таких мыслей ощущает «внутреннее напряжение, тревожность». На пике тревоги возникает паника, которая сопровождается учащенным сердцебиением, жжением в теле, страхом смерти. Фиксирован на своих физических ощущениях, жалуется на боли в области поджелудочной железы и желчного пузыря. Связывает это с приемом пароксетина, который, по его мнению, вызывает обострение хронических заболеваний. Сообщает, что обычно подробно изучает инструкции у всех рекомендованных ему препаратов. Анамнестические сведения излагает непоследовательно, не всегда с первого раза понимает вопрос. Подробно, в деталях, стереотипно описывает свое состояние, использует одни и те же словосочетания. Часто путается в датах, возвращается к предыдущей теме разговора. Начинает раздражаться, если пытаются сменить тему. Рассказывает, что до этого много лечился у разных врачей, улучшений не было. Сомневается в излечении от данного состояния, полагает, что нигде не смогут помочь. Считает себя физически больным человеком, опасается, что из-за этого не сможет себя обслуживать, помогать жене. Также отмечает, что «реагирует на смену погоды» (головная боль, слабость).

**Заключение по данным экспериментально-психологического обследования:** при проведении обследования настроение больного снижено. Пациент напряжен, несколько тревожен. Мимика застывшая. Немногословен. Голос монотонный. На вопросы отвечает коротко. Придерживается инструкции при выполнении экспериментальных заданий. Темп работы неравномерный, несколько сниженный. Концентрация внимания неустойчивая. При указании на ошибку стремится ее исправить. Когнитивного снижения не выявлено. При исследовании мыслительной деятельности выявлено снижение уровня обобщения по конкретно-ситуационному типу, без искажения структуры. Переносный смысл понимает верно. Скорость

и темп ассоциативного процесса равномерный, сниженный. Мышление с тенденцией к повторам, застреванию. В текущем состоянии отмечаются признаки выраженной депрессии. В структуре депрессии преобладают тревога, ипохондрический компонент, пессимизм в оценке перспектив, умеренная раздражительность, чувство вины. Личность тревожного типа. Отмечается высокая готовность к возникновению тревожных реакций. Недостаточно сформированы механизмы совладающего поведения. Выраженная эмоциональная напряженность, подавленный гнев, возможность успешной адаптации при значительных затратах сил. Постоянное чувство внутреннего беспокойства, отсутствие способности к интуитивному пониманию окружающих, что затрудняет выполнение обычной деятельности и межличностные контакты. В целом, отмечаются снижение адаптивных возможностей личности, недостаточная социальная приспособляемость.

Таким образом, в текущем состоянии — признаки выраженной депрессии с ипохондрическим компонентом у личности тревожного типа. Застреваемость, склонность к сомнениям, пассивность, подавленность, дефицит побуждений и активности. Выраженная алекситимичность. Отмечаются умеренное снижение работоспособности в виде истощаемости, умеренные трудности переключения с одного вида деятельности на другой. Мышление с тенденцией к повторам и застреванию, умеренное снижение скорости ассоциативного процесса. Снижение уровня обобщения по конкретно-ситуационному типу без искажения структуры.

**Хронические заболевания:** фиброз печени вирусной этиологии (после перенесенных гепатитов В и С), варикозное расширение вен желудка 1-й степени, доброкачественная гипербилирубинемия. В анамнезе: гастрит, холецистит, панкреатит.

**Патологических отклонений в неврологическом статусе** не выявлено.

**Электроэнцефалография:** умеренные изменения биоэлектрической активности головного мозга.

**Лабораторные анализы:** повышение билирубина общего — 28,4 мкмоль/л (референсные значения — 5–21 мкмоль/л).

**Диагноз:** рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени тяжести — F33.1.

**Депрессивно-ипохондрический синдром.**

**Синдром зависимости от алкоголя, 2-я стадия. В настоящее время — воздержание (ремиссия) — F10.202.**

**Проводилось лечение:** пароксетин — 30 мг утром, галоперидол — по две капли утром и вечером, оланзапин — 1,25 мг на ночь

**Психический статус в динамике на фоне проводимой терапии:** в первые дни пребывания в стационаре жаловался на сниженное настроение, навязчивые мысли, боль в области живота, трудности при засыпании. На фоне терапии пароксетином, оланзапином, галоперидолом отмечается улучшение состояния в виде снижения тревоги, уменьшения навязчивых мыслей и представлений, восстановился ночной сон. В отделении быстро адаптировался, познакомился с другими пациентами. Сохраняется ипохондрическая фиксация на своем самочувствии, иногда жалуется на горечь во рту, тяжесть в правом подреберье. Во время беседы с врачом просит несколько раз пересаживаться, так как боится простудиться от сквозняка. За последние несколько дней неоднократно сообщает врачу о возможном начале простудного заболевания. Подходит с жалобами на незначительное повышение давления. По не-

*сколько раз спрашивает: правильно ли назначены препараты, уточняет, не могут ли они обострять симптомы хронических заболеваний.*

### Обсуждение

В представленном наблюдении речь идет об ипохондрической депрессии в рамках рекуррентного депрессивного расстройства. Трудности диагностики заключались в том, что больной поступил в клинику с соматическими жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), фиксацией на своем физическом состоянии. У пациента в анамнезе хронические соматические заболевания – гепатиты В и С с исходом в фиброз печени, бескаменный холецистит, панкреатит, варикозное расширение вен желудка 1-й степени, гастрит, доброкачественная гипербилирубинемия. Также есть указания на две перенесенные черепно-мозговые травмы с потерей сознания и последующей госпитализацией. Известно о периоде систематического злоупотребления алкоголем с формированием зависимости и абстинентного синдрома (в течение последних 11 лет алкоголь не употреблял). Все эти факторы могут быть задействованы в возникновении депрессии [2, 14].

Известно, что у больных хроническими вирусными гепатитами могут возникать психические нарушения (в частности, депрессивные состояния), как при первом сообщении о наличии заболевания, так и при прохождении лечения интерферонами [16]. У данного пациента не удалось проследить связь между возникновением психических нарушений и началом курса лечения. Гепатит В был выявлен в раннем детском возрасте, а гепатит С – при прохождении комиссионного обследования для призыва в армию, без каких-либо реакций.

Диагнозы расстройств ЖКТ, сопутствующие гепатитам, обострившимся в результате длительного злоупотребления алкоголем, сыграли свою роль в формировании ипохондрической фиксации на соматическом состоянии [17, 18]. Особое значение придается абдоминальной боли как в структуре соматоформных расстройств с развитием сверхценной ипохондрией [19, 20], так и коморбидной боли в рамках большого депрессивного расстройства, проявляющейся пропорционально тяжести депрессии [21]. В течение 11 лет пациент лечился у врачей общей практики по поводу соматических заболеваний. Несмотря на отдаленность места жительства, регулярно посещал врачей, обращался с различными соматическими жалобами, скрупулезно выполнял рекомендации (полностью исключил алкоголь, соблюдает диету). Однако на момент поступления в клинику все эти заболевания находились в ремиссии и не могли быть причиной соматоформной депрессии. Соматические жалобы отражали функциональный характер расстройств – либо в комплексе с тревожными и депрессивными нарушениями в структуре соматоформных расстройств [22, 23], либо маскирующих клиническую картину эндогенной депрессии [15, 21].

Для формирования ипохондрией необходимы определенные предикторы: наличие соматовегетативных симптомов или сенестопатий, ригидность мышления и фиксация на своем состоянии, личностные особенности в виде тревожно-мнительного характера или склонности к демонстративности в поведении с ориентацией на внешнюю оценку и привлечением внимания окружающих к своей лично-

сти и заболеванию, направленность поведения на поиск болезней [2, 24]. В анализируемом случае представлены все необходимые компоненты: тревожно-мнительный склад личности (по данным психологического обследования), имеющиеся соматические заболевания и соответствующие им жалобы, нарушения мышления по органическому типу, сформировавшиеся после перенесенных ЧМТ и в период злоупотребления алкоголем (снижение уровня обобщения по конкретно-ситуационному типу, застреваемость, склонность к повторам), которые способствовали формированию ипохондрической фиксации сверхценного характера.

Первый депрессивный эпизод возник в возрасте 25 лет на фоне психотравмирующей ситуации, продолжался около 6 мес. Отмечались подавленное настроение, снижение активности, потеря интереса, ангедония. По поводу данного состояния к врачам не обращался, но пристрастился к употреблению алкоголя.

Второй (текущий) депрессивный эпизод был спровоцирован психогенно, возник вне обострения соматических заболеваний. В его структуре преобладали боли в области ЖКТ, ипохондрией, контрастные навязчивости. Первостепенной жалобой у данного пациента был болевой синдром, который он связывал с нарушением деятельности ЖКТ, в частности с заболеваниями поджелудочной железы, печени, желудка, желчного пузыря. Отсутствие обострения заболеваний ЖКТ и наличие психопатологических симптомов позволяют отнести болевой синдром к проявлениям депрессивного состояния наряду с подавленным настроением, снижением активности, замедлением ассоциативного процесса мышления, идеями самообвинения [25]. Подтверждением этого является эффективность сульпирида во время очередного обращения к гастроэнтерологу по поводу боли в области желудка и изжоги. Выявляется характерная закономерность в динамике симптомов: усиление выраженности боли при ухудшении психического состояния и, наоборот, ослабление болевого синдрома при малейшем улучшении настроения [17, 21, 25]. Контрастные навязчивости, появившиеся у пациента в структуре последнего эпизода, как правило, характерны для эндогенной депрессии [2, 14].

Таким образом, психическое состояние пациента определяется психопатологической картиной эндогенной депрессии с ипохондрией сверхценного характера. Симптомы органического круга в виде обстоятельности мышления, застреваемости, умеренной раздражительности, снижения уровня обобщения, конкретно-ситуационного мышления, истощаемости накладывают определенный отпечаток на клиническую картину депрессии и способствуют формированию ипохондрией. На диагноз рекуррентного депрессивного расстройства указывают периодичность депрессивных эпизодов, триггерная роль психогении, возникновение последнего эпизода вне обострения соматических заболеваний, наличие контрастных навязчивостей, характерных для эндогенной депрессии [14].

Диагностика и терапия депрессий в соматической практике требует междисциплинарного подхода с учетом соматического и психического статуса и применения наряду с фармакотерапией когнитивно-поведенческой психотерапии [1, 20, 26]. Пациенты с органической симптоматикой обычно хуже переносят лечение психотропными средствами, особенно нейролептиками [2, 14], поэтому дозы препаратов должны корректироваться с учетом побочных эффек-

тов. В нашем случае пациент вышел из депрессии на фоне приема средней дозы антидепрессанта и малых доз антипсихотиков.

**Заключение**

Наше наблюдение демонстрирует сложность диагностики депрессии у пациентов с наличием различных сома-

тических, неврологических, инфекционных заболеваний, как в анамнезе, так и текущих, и свидетельствует о необходимости учета возможного вклада каждого из них в генез депрессии. Диагностика депрессии не только на синдромологическом уровне, но и с учетом ее причины и механизма развития необходима для проведения более адекватной и эффективной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мосолов СН, Парфенов ВА, Амелин АВ и др. Депрессивные расстройства и их фармакотерапия в рутинной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):54-64. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-54-64 [Mosolov SN, Parfenov VA, Amelin AV, et al. Depressive disorders and their pharmacotherapy in routine clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):54-64. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-54-64 (In Russ.)].
2. Тувина НА. Психические заболевания: клиника, лечение, профилактика. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 208 с. [Tuovina NA. Mental illnesses: clinic, treatment, prevention. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 208 p. (In Russ.)].
3. Latas M, Stefanovski B, Mihaljevic-Peles A, et al. Diagnostic psychiatric and somatic comorbidity in patients with depression in the Western Balkan countries. *PLoS One*. 2024 Jan 2;19(1):e0295754. doi: 10.1371/journal.pone.0295754
4. Бройтигам В, Кристиан П, Рад М. Психосоматическая медицина: Учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 1999. 376 с. [Bräutigam V, Christian P, Rad M. Psychosomatic medicine: Textbook. Moscow: GEOTAR-Medicine; 1999. 376 p. (In Russ.)].
5. Ромасенко ЛВ, Благова ОВ, Гиленко МВ. Психические и психосоматические расстройства в общей медицинской практике. Краткое руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 320 с. [Romashenko LV, Blagova OV, Gilenko MV. Mental and psychosomatic disorders in general medical practice. A short guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 320 p. (In Russ.)].
6. Березанцев АЮ. Соматопсихические и психосоматические расстройства: вопросы систематики и синдромологии, часть 1. *Российский психиатрический журнал*. 2011;(3):25-30. [Berezantsev AYU. Somatopsychic and psychosomatic disorders: issues of taxonomy and syndromology (Part 1). *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal = Russian Psychiatric Journal*. 2011;(3):25-30 (In Russ.)].
7. Бобров АЕ. Проблема психосоматических соотношений и некоторые методологические вопросы психопатологии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2017;27(1):98-103. [Bobrov AE. Problem of psychosomatic interrelations and methodological aspects of psychopathology. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2017;27(1):98-103 (In Russ.)].
8. Wise TN. Psychosomatics: past, present and future. *Psychother Psychosom*. 2014;83(2):65-9. doi: 10.1159/000356518. Epub 2014 Jan 22.
9. Сидоров ПИ, Новикова ИА. Психосоматические заболевания: концепции, распространенность, качество жизни, медико-психо-социальная помощь больным. *Медицинская психология в России: электронный научный журнал*. 2010;(1). Доступно по ссылке: [http://mprj.ru/archiv\\_global/2010\\_1\\_2/nomer/nomer12.php](http://mprj.ru/archiv_global/2010_1_2/nomer/nomer12.php) [Sidorov PI, Novikova IA. Psychosomatic diseases: concepts, prevalence, quality of life, medical, psycho-social care for patients. *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii: elektronnyy nauchnyy zhurnal = Medical Psychology in Russia: Electronic Scientific Journal*. 2010;(1). Available at: [http://mprj.ru/archiv\\_global/2010\\_1\\_2/nomer/nomer12.php](http://mprj.ru/archiv_global/2010_1_2/nomer/nomer12.php) (In Russ.)].
10. Тополянский ВД, Струковская МВ. Психосоматические расстройства: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 556 с. [Topolyansky VD, Strukovskaya MV. Psychosomatic disorders: A guide for doctors. 3<sup>rd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 556 p. (In Russ.)].
11. Романов ДВ, Петелин ДС, Волель БА. Депрессии в неврологической практике. *Медицинский Совет*. 2018;(1):38-45. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-38-45 [Romanov DV, Petelin DS, Volel BA. Depression in neurological practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(1):38-45. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-38-45 (In Russ.)].
12. Голубев ЮЮ, Лычкова АЭ, Северин АЕ и др. Соматоформные расстройства в развитии патологии висцеральных систем. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;172(12):40-50. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-40-50 [Golubev YuYu, Lychkova AE, Severin AE, et al. Somatoform disorders in the development of visceral systems pathology. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(12):40-50. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-40-50 (In Russ.)].
13. Löwe B, Spitzer RL, Williams JB, et al. Depression, anxiety and somatization in primary care: syndrome overlap and functional impairment. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008 May-Jun;30(3):191-9. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2008.01.001
14. Краснов ВН. Расстройства аффективного спектра. Москва: Практическая медицина; 2011. 432 с. [Krasnov VN. Affective spectrum disorders. Moscow: Practical Medicine; 2011. 432 p. (In Russ.)].
15. Miodek A, Szemraj P, Kocur J, Rys A. Masked depression – history and present days. *Pol Merkur Lekarsky*. 2007 Jul;23(133):78-80.
16. Морозов ДИ, Тихонова ЮГ, Кинкулькина МА, Иванец НН. Депрессия у больных хроническим гепатитом С при проведении противовирусной терапии (клинико-психопатологическая квалификация и нозологическая трактовка). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):412. [Morozov DI, Tikhonova IuG, Kinkul'kina MA, Ivanets NN. Depression in patients with chronic hepatitis C during the antiviral treatment: a clinical and psychopathological qualification and a nosological interpretation. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(11):4-12 (In Russ.)].
17. Ромасенко ЛВ. Психосоматические расстройства в гастроэнтерологической практике: функциональная диспепсия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009;1(1):35-8. doi: 10.14412/2074-2711-2009-20 [Romashenko LV. Psychosomatic disorders in gastroenterological practice: functional dyspepsia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(1):35-8. doi: 10.14412/2074-2711-2009-20 (In Russ.)].
18. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Волель БА и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов и Научного Общества Гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;192(8):5-117. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117

[Lazebnik LB, Golovanova EV, Volel BA, et al. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(8):5-117. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117 (In Russ.)].

19. Охлобыстина ОЗ, Иванов СВ. Психические расстройства и коморбидная функциональная абдоминальная боль. *Психические расстройства в общей медицине*. 2014;(2):20-3.

[Ohlobystina OZ, Ivanov SV. Psychiatric disorders and comorbid functional abdominal pain. *Psikhicheskiye rasstroystva v obshchey meditsine*. 2014;(2):20-3 (In Russ.)].

20. Sardesai A, Muneshwar KN, Bhardwaj M, Goel DB. The Importance of Early Diagnosis of Somatic Symptom Disorder: A Case Report. *Cureus*. 2023 Sep 2;15(9):e44554. doi: 10.7759/cureus.44554

21. Vaccarino AL, Sills TL, Evans KR, Kalali AH. Multiple pain complaints in patients

with major depressive disorder. *Psychosom Med*. 2009 Feb;71(2):159-62.

doi: 10.1097/PSY.0b013e3181906572. Epub 2008 Dec 10.

22. Steffen A, Nübel J, Jacobi F, et al. Mental and somatic comorbidity of depression: a comprehensive cross-sectional analysis of 202 diagnosis groups using German nationwide ambulatory claims data. *BMC Psychiatry*. 2020 Mar 30;20(1):142. doi: 10.1186/s12888-020-02546-8

23. Löwe B, Levenson J, Depping M, et al. Somatic symptom disorder: a scoping review on the empirical evidence of a new diagnosis. *Psychol Med*. 2022 Mar;52(4):632-48. doi: 10.1017/S0033291721004177. Epub 2021 Nov 15.

24. Волель БА. Небредовая ипохондрия при соматических, психических заболеваниях и расстройствах личности (психосоматические соотношения, психопатология, терапия): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2009. 48 с.

[Volel BA. Non-delusional hypochondria in somatic, mental illnesses and personality disorders (psychosomatic relationships, psy-

chopathology, therapy): Abstract. dis. ... Dr. Med. Sci. Moscow; 2009. 48 p. (In Russ.)].

25. Тювина НА, Балабанова ВВ, Гончарова ЕМ. Опыт применения сульпирида при эндогенных депрессивно-ипохондрических расстройствах непсихотического уровня. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(1):67-71. doi: 10.14412/2074-2711-2012-365

[Tyuvina NA, Balabanova VV, Goncharova EM. Experience in using sulpiride in non-psychotic endogenous depressive-hypochondriacal disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1):67-71. doi: 10.14412/2074-2711-2012-365 (In Russ.)].

26. Мосолов СН. Диагностика и терапия депрессий при соматических заболеваниях. *Фарматека*. 2003;(4). Доступно по ссылке: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/5574?ysclid=lyfipxe8u357471755> [Mosolov SN. Diagnosis and treatment of depression in somatic diseases. *Farmateka = Pharmateka*. 2003;(4). Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/5574?ysclid=lyfipxe8u357471755> (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.03.2024/24.06.2024/25.06.2024

## 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.

Тювина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-5202-1417>

Максимова Т.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9012-1727>

Прохорова С.В. <https://orcid.org/0000-0002-5349-1187>

Камелина Е.А. <https://orcid.org/0009-0001-9273-8138>

# Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера с трансформацией фенотипа в динамике и ошибочной диагностикой болезни двигательного нейрона (клиническое наблюдение)

Шевчук Д.В., Гришина Д.А., Нужный Е.П., Захарова М.Н.  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва  
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

В статье представлено клиническое наблюдение синдрома Герстманна–Штраусслера–Шейнкера (СГШШ) – прогрессирующего наследственного прионного заболевания с крайне редким фенотипом, который на протяжении всего заболевания претерпевал динамические изменения, в итоге привел к ошибочной диагностике болезни двигательного нейрона. Важной особенностью наблюдения является клиническая картина прогрессирующей миелопатии, вероятно, в результате отложения бляшек прионного белка, с развитием симптомов поражения нижнего мотонейрона (гипотрофии, арефлексия, фасцикуляции и мышечная гипотония). Рассмотрены клинические, лабораторные, электрофизиологические и нейровизуализационные особенности данного случая. Окончательный диагноз был верифицирован при проведении полноэкзомного секвенирования – выявлена типичная для СГШШ мутация p.P102L в гене прионного белка PRNP. Обсуждается целесообразность включения СГШШ в дифференциально-диагностический ряд у пациентов с прогрессирующими двигательными нарушениями, положительным семейным анамнезом и неизменной проводящей функцией длинных нервов по данным электронейромиографии.

**Ключевые слова:** синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера; прионный белок; ген PRNP; болезнь двигательного нейрона.

**Контакты:** Мария Николаевна Захарова; [zakharova@neurology.ru](mailto:zakharova@neurology.ru)

**Для ссылки:** Шевчук ДВ, Гришина ДА, Нужный ЕП, Захарова МН. Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера с трансформацией фенотипа в динамике и ошибочной диагностикой болезни двигательного нейрона (клиническое наблюдение). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(4):68–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-68-75

## Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome with phenotypic change in dynamics and misdiagnosis of a motor neurone disease (clinical case)

Shevchuk D.V., Grishina D.A., Nuzhny E.P., Zakharova M.N.

Research Center of Neurology, Moscow

80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

This article presents a clinical case of Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome (GSS) – a progressive inherited prion disease with an extremely rare phenotype that changed dynamically during the course of the disease and eventually led to the misdiagnosis of a motor neurone disease. An important feature of this case is a progressive myelopathy, probably due to the deposition of prion protein plaques, with the development of symptoms of lower motor neuron involvement (muscle atrophy, areflexia, fasciculations and muscle hypotonia). Clinical, laboratory, electrophysiological and neuroradiological features of this case are presented. The final diagnosis was verified by whole-exome sequencing – a typical mutation p.P102L in the prion protein gene PRNP was identified. It is discussed whether GSS should be included in the differential diagnosis in patients with progressive motor disorders, a family history and unchanged long nerve conduction function according to electromyography.

**Keywords:** Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome; prion protein; PRNP gene; motor neurone disease.

**Contact:** Maria Nikolaevna Zakharova; [zakharova@neurology.ru](mailto:zakharova@neurology.ru)

**For reference:** Shevchuk DV, Grishina DA, Nuzhny EP, Zakharova MN. Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome with phenotypic change in dynamics and misdiagnosis of a motor neurone disease (clinical case). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(4):68–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-68-75

Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера (СГШШ; OMIM 137440) является ультраредким прогрессирующим неизбежно фатальным наследственным прионным заболеванием. Прионные болезни могут быть приобретенными, наследственными или возникать спорадически; средняя заболеваемость составляет 1 случай на 1 млн населения в год [1]. Считается, что в основе их патогенеза

лежит дисфункция прионного белка, когда вследствие определенных причин он приобретает патологическую конформацию, что приводит к накоплению его мутантных форм в центральной нервной системе и развитию процессов нейродегенеративного каскада. Доля генетически обусловленных прионных болезней составляет около 10–15% [2]. Генетические формы прионных заболеваний имеют

аутосомно-доминантный тип наследования и связаны с мутациями в гене прионного белка (*PRNP*), приводя к трем основным фенотипам: болезнь Крейтцфельда–Якоба (БКЯ), СГШШ и семейная фатальная бессонница, которые отличаются друг от друга клинической картиной, возрастом дебюта первых симптомов и продолжительностью жизни [1].

В соответствии с первым клиническим описанием СГШШ в австрийской семье в 1936 г., его «классические» отличительные проявления – неуклонно прогрессирующая мозжечковая атаксия в сочетании с когнитивными нарушениями до степени деменции. В отличие от БКЯ и семейной фатальной бессонницы, при СГШШ наблюдается более длительная продолжительность жизни – около 5–8 лет с момента возникновения первых симптомов. Молекулярно-генетическая основа заболевания была определена в 1989 г., когда была выявлена замена пролина в позиции 102 на лейцин (р.Pro102Leu) в гене *PRNP*, что является самой частой мутацией, ассоциированной с развитием СГШШ [3]. Несмотря на имеющиеся описания классических фенотипов СГШШ, заболевание отличается значительной фенотипической гетерогенностью, что часто затрудняет постановку диагноза на ранних стадиях и требует проведения дифференциальной диагностики с широким спектром других нейродегенеративных болезней.

В данной статье представлено описание клинического случая семейного СГШШ с трансформацией фенотипа по мере развития заболевания, что явилось причиной ошибочной диагностики полиневропатии в дебюте болезни, а также прогрессирующей мышечной атрофии в динамике. Пациентом подписано информированное добровольное согласие на проведение исследования, обработку и представление полученных данных.

## Клиническое наблюдение

**Пациент П.**, 54 лет, в ноябре 2022 г. обратился в Консультативно-диагностическое отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии» (далее – ФГБНУ НЦН) с жалобами на выраженную слабость в ногах, трудности при ходьбе и невозможность передвижения без дополнительной опоры (ходунков), похудание мышц рук и в большей степени ног, жжение в стопах. В общем анамнезе – врожденный порок сердца (двустворчатый аортальный клапан с незначительным стенозом и умеренной недостаточностью), иные хронические соматические болезни отрицает; токсикологический и инфекционный анамнез неотягощен.

Первые симптомы заболевания отметил в 51 год, когда исподволь появилась и стала нарастать слабость в ногах. В течение последующих 2 лет присоединились ощущение жжения в стопах и слабость в руках. Пациент неоднократно обследовался в неврологических стационарах. Первично наблюдался с диагнозом «хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия» (ХВДП), который был выставлен на основании результатов электронейромиографии (ЭНМГ), проведенной по месту жительства, и повышенных титров антител к ганглиозидам (антитела к сульфатиду, GM1, GM2, GD1b). Проводилась высокодозная терапия глюкокортикоидами без положительного эффекта, следующим этапом – иммуномодулирующая терапия препаратом моноклональных антител (ритуксимаб), также без эффекта от проводимого лечения. Ввиду отсутствия эффекта от иммуносупрессивной терапии в дальнейшем диагноз был пересмотрен в пользу «наследственной моторно-сенсорной невропатии» (НМСН). Проводилось молекулярно-генетическое обследование: мутаций в гене *GJB1*, а также дупликации/делеции гена *RMP22* выявлено не было. Для уточнения диагноза обратился в ФГБНУ НЦН.

Таблица 1. Результат ЭНМГ-исследования проводящей функции периферических двигательных нервов пациента П.

Table 1. Results of ENMG examination of the conduction of the peripheral motor nerves in patient P.

Нерв (отведение) / точка стимуляции	Латентность, мс		Амплитуда, мкВ		Изменение амплитуды, %		Скорость проведения, м/с		Минимальная латентность F-волн, мс	
	значение	норма	значение	норма	значение	норма	значение	норма	значение	норма
Срединный нерв справа ( <i>m. APB</i> ): запястье	3,12	N<3,5	7,3	N>5,0		N<30		N>50	32,3	N<35
локтевой сгиб	8,30		6,9		-5,5		54,1			
средняя треть плеча	10,7		6,7		-2,9		56,3			
точка Эрба	14,7		5,9		-11,9		57,5			
Глубокий малоберцовый нерв слева ( <i>m. EDB</i> ): голеностоп	4,24	N<4,0	4,9	N>3,0		N<40		N>40	75,5	N<55
ниже головки малоберцовой кости	14,5		2,5		-49,0		33,1			
подколенная ямка	17,2		2,5		0		37,0			
Глубокий малоберцовый нерв справа ( <i>m. EDB</i> ): голеностоп – <i>EDB</i>	4,82	N<4,0	3,3	N>3,0				N>40		
ниже <i>fibula</i> – голеностоп	13,9		0,93		-71,8		41,9			
подколенная ямка – ниже <i>fibula</i>	15,7		0,92		-1,08		50,0			
Большеберцовый нерв слева ( <i>m. AH</i> ): медиальная лодыжка	5,15	N<4,0	4,8	N>4,0				N>40	74,5	N<55
подколенная ямка	16,1		3,6		-25,0		41,1			

**Примечание.** *m. APB* (*musculus abductor pollicis brevis*) – короткая мышца, отводящая большой палец кисти; *m. EDB* (*musculus extensor digitorum brevis*) – мышца – короткий разгибатель пальцев стопы; *m. AH* (*musculus abductor hallucis*) – мышца, отводящая большой палец стопы; N – норма.

Таблица 2. Результат ЭНМГ-исследования проводящей функции периферических чувствительных нервов пациента П.

Table 2. Results of ENMG examination of the conduction of the sensory peripheral nerves in patient P.

Нерв/отведение	Латентность, мс		Амплитуда, мкВ		Скорость проведения, м/с	
	значение	норма	значение	норма	значение	норма
Срединный нерв справа: II палец кисти	2,46	N<3,0	23,6	N>15,0	54,9	N>50
Поверхностный малоберцовый нерв слева: тыл стопы	3,00		7,7	N>6,0	45,0	N>40
Икроножный нерв слева: наружная лодыжка	3,42		8,5	N>6,0	43,9	N>40

При первичном амбулаторном обращении в ФГБНУ НЦН в неврологическом статусе отмечался нижний вялый парапарез без отчетливых чувствительных нарушений, диффузная гипотрофия мышц, гипотония и арефлексия. Пациенту было проведено обследование.

ЭНМГ-исследование (табл. 1, 2; рис. 1): при исследовании глубоких малоберцовых нервов с двух сторон регистрировались «возможные» моторные блоки проведения вне типичных для невралгической компрессии мест — на уровне голени. Проводящая функция исследованных длинных нервов в дистальных отделах не изменена. Все исследованные чувствительные нервы конечностей интактны. Полученные в ходе ЭНМГ-исследования данные не соответствуют электродиагностическим критериям ХВДП (EAN/PNS 2021) и не характерны для НМСН. При исследовании игольчатым электродом в покое в клинически пораженных мышцах ног спонтанная активность мышечных волокон и двигательных единиц не зарегистрирована, отмечена мягкая реиннервационная морфофункциональная перестройка зарегистрированных потенциалов двигательных единиц (ПДЕ): в мышце бедра средняя длительность ПДЕ составила 14,5 мс (+20%), средняя амплитуда ПДЕ — 2823 мкВ; в мышце голени средняя длительность ПДЕ составила 13,0 мс (+13%), средняя амплитуда ПДЕ — 1118 мкВ (рис. 2).

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) периферических нервов по протоколу HRUS (high-resolution ultrasound; входит в дополнительные критерии диагностики ХВДП), площадь поперечного сечения (ППС) срединного нерва на уровне средней трети предплечья составила справа 9,1 мм<sup>2</sup>, слева — 9,5 мм<sup>2</sup> (N<10); на уровне средней трети плеча справа — 11,6 мм<sup>2</sup>, слева — 9,7 мм<sup>2</sup> (N<13); ППС верхнего ствола плечевого сплетения составила справа 6,9 мм<sup>2</sup>, слева — 9,7 мм<sup>2</sup> (N<8); ППС среднего

ствола плечевого сплетения составила справа — 13 мм<sup>2</sup>, слева — 13,9 мм<sup>2</sup> (N<8); ППС нижнего ствола плечевого сплетения составила справа — 10,8 мм<sup>2</sup>, слева — 14,0 мм<sup>2</sup> (N<8). Таким образом, обращало на себя внимание незначительное увеличение ППС среднего и нижнего стволов плечевых сплетений (рис. 3).

На основании данных клинико-нейрофизиологического и нейровизуализационного обследования предполагаемые ранее диагнозы «ХВДП» и «НМСН» были исключены, был предполо-

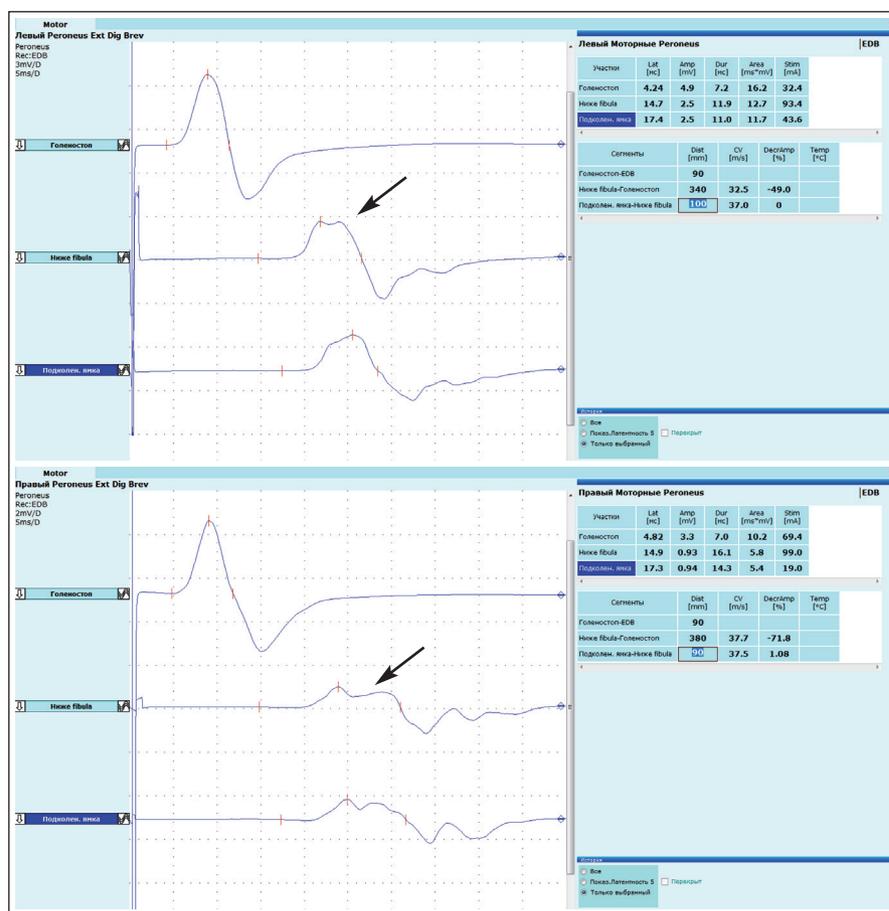


Рис. 1. Блоки проведения, выявляемые при ЭНМГ-исследовании глубоких малоберцовых нервов пациента П. (указаны стрелками)

Fig. 1. Conduction blocks of the deep peroneal nerves identified during ENMG examination of patient P. (marked by arrows)

жен диагноз «вероятная мультифокальная моторная невропатия с блоками проведения» (ММН), рекомендован курс высокодозной внутривенной иммунотерапии (ВВИТ) препаратами человеческого иммуноглобулина в суммарной дозе 2 г на 1 кг массы тела пациента. Терапия была проведена по месту жительства, эффекта от ВВИТ отмечено не было, нарастание симптоматики продолжалось. Учитывая неуклонное прогрессирование вялого тетрапареза, неэффективность иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии, а также присоединение в динамике бульбарных нарушений (указано ниже), дизиммунный генез неврологических нарушений был исключен полностью, заподозрена «болезнь двигательного нейрона, вариант прогрессирующей мышечной атрофии», рекомендовано обследование в условиях стационара ФГБНУ НЦН.

При госпитализации в стационар ФГБНУ НЦН в январе 2023 г., спустя 3 мес после амбулаторной консультации, помимо ранее предъявляемых жалоб, которые в динамике выросли, пациента начали беспокоить сложности при выговаривании слов и эпизоды поперхивания жидкой пищей.

В неврологическом статусе при поступлении в стационар: речевые perseverации; двусторонний экзофтальм и взориндуцированный среднеамплитудный нистагм при взгляде

в стороны и вверх. Отмечались нарушения плавности следящих движений и гиперметрия саккад, гипомимия и легкое снижение силы мимических мышц, умеренные дисфония и дизартрия, повышение глоточного рефлекса. Рефлексы орального автоматизма представлены легким оживлением нижнечелюстного рефлекса Бехтерева и рефлексом Вюрна–Тулуза. Язык по средней линии с легкой краевой гипотрофией. При оценке двигательной сферы – грубый вялый тетрапарез, более выраженный в ногах, слабость аксиальной мускулатуры [сгибатели шеи – 4 балла по Шкале Комитета медицинских исследований (Medical Research Council Scale, MRC)], выгибает спину на 5–7 см], кашлевой толчок ослаблен. Сухожильные рефлексы в руках снижены, в ногах – отсутствуют. Мышечный тонус диффузно снижен. Диффузные гипотрофии мышц конечностей (более выражены в ногах). Отмечались единичные вызванные фасцикуляции в мышцах бедер. При оценке чувствительной сферы определялась гипералгезия стоп при сохранной глубокой чувствительности. Пальце-носовую пробу выполнял с легкой дисметрией с двух сторон, пяточно-коленную не выполнял ввиду выраженности парапареза. В пробе Ромберга не стоял. Походка паретическая, передвигался с помощью ходунков.

Таким образом, развернутая клиническая картина заболевания на момент госпитализации в ФГБНУ НЦН была полисиндромальной и складывалась из симптомов нарушения высших корковых функций, мозжечковых и чувствительных нарушений, псевдобульбарного синдрома, а также доминирующего в клинической картине синдрома поражения нижнего мотонейрона.

В условиях стационара НЦН было проведено дополнительное обследование:

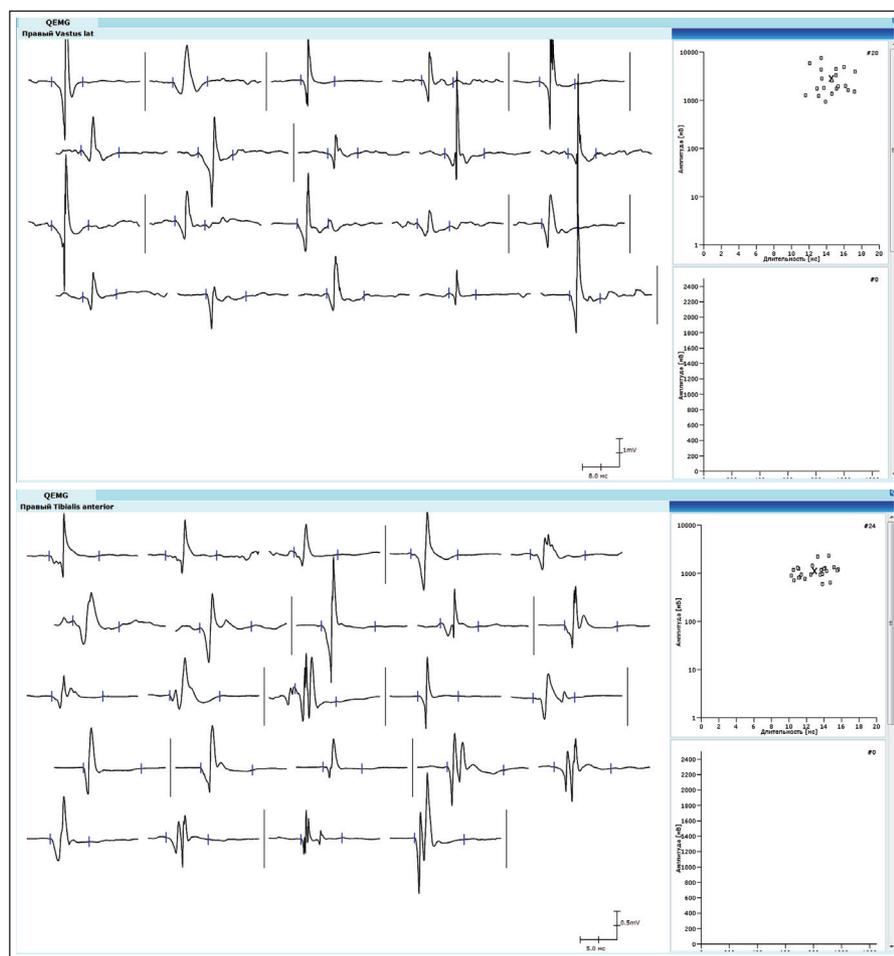
1) общесоматический лабораторный и инструментальный госпитальный комплекс исследований – без существенных отклонений;

2) спирометрия – умеренное снижение жизненной емкости легких до 82% от должного;

3) при нейропсихологическом тестировании с использованием Адденбрукской шкалы: общий балл – 81/100 [Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) – 25/30 баллов, внимание и ориентация – 14/18 баллов, память – 22/26 баллов, речевая активность – 5/14 баллов, речь – 25/26 баллов, зрительно-пространственные функции – 15/16 баллов];

4) электроэнцефалография: регистрируется сохраненный корковый ритм, отмечается легкая его дезорганизация. Локальных изменений и эпилептиформной активности в фоне и при функциональных нагрузках не выявлено;

5) МРТ головного мозга: в белом веществе обоих полушарий большого мозга (преимущественно в левом) опре-



**Рис. 2.** Результат ЭМГ-исследования мышц нижних конечностей пациента П.

**Fig. 2.** The result of an EMG examination of the muscles of the lower extremities of patient P.

деляются единичные мелкие очаги, вероятнее всего, сосудистого генеза (микроангиопатия; рис. 4).

Обращал на себя внимание семейный анамнез пациента (рис. 5): у матери пробанда с 55 лет отмечались прогрессирующие нарушения ходьбы, через 3 года она была прикована к инвалидному креслу, явных когнитивных нарушений не было, умерла в 61 год, предположительным диагнозом по месту жи-

тельства было «острое нарушение мозгового кровообращения». У пробанда два совершеннолетних сына — клинически здоровы.

Во время госпитализации были получены результаты полноэкзомного секвенирования: выявлен описанный ранее патогенный вариант с.305C>T (p.P102L) в гене PRNP в гетерозиготном состоянии, ассоциированный с развитием СГШШ. Проведена валидация выявленного варианта методом прямого секвенирования гена PRNP по Сэнгеру, что позволило окончательно верифицировать диагноз. Кроме того, был выявлен частый полиморфизм p.Met129Val (p.M129V) в гене PRNP в гетерозиготном состоянии.

## Обсуждение

Приведенный клинический случай демонстрирует сложности проведения дифференциальной диагностики СГШШ с болезнью двигательного нейрона, а также с наследственными и дизиммунными невропатиями.

В большинстве случаев СГШШ дифференцируют с наследственными мозжечковыми атаксиями [4, 5], БКЯ [6], наследственными спастическими параплегиями [7, 8], рассеянным склерозом [9], синдромами атипичного паркинсонизма и быстро прогрессирующими деменциями [10].



Рис. 3. УЗИ стволов левого плечевого сплетения (а) и срединных нервов (б, в) пациента П.

Fig. 3. Ultrasound of the trunks of the left brachial plexus (a) and median nerve (b, c) of patient P.

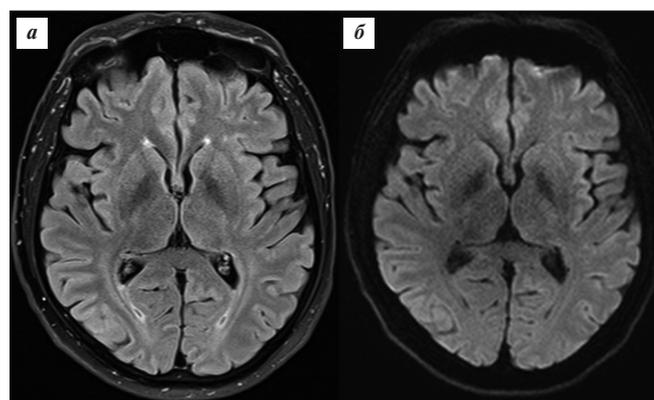


Рис. 4. МРТ головного мозга пациента П.

в режимах T2 FLAIR (а) и DWI (б)

Fig. 4. MRI of the brain of patient P. in T2-FLAIR (a) and DWI mode (b)

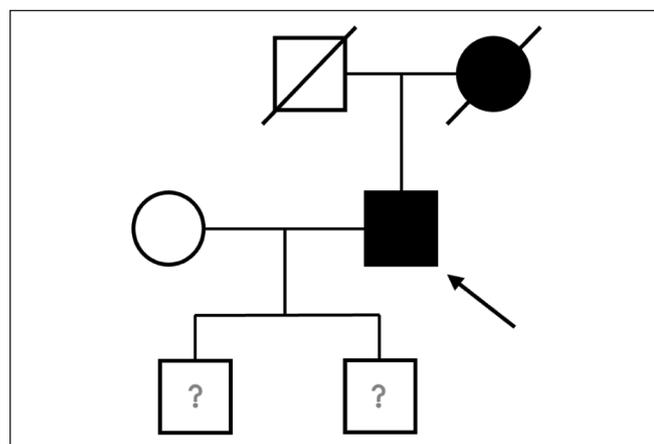


Рис. 5. Родословная пациента П.

Fig. 5. Genealogic tree of patient P.

Описания случаев с трудностями дифференциальной диагностики СГШШ с БДН и полиневропатиями встречаются редко, что подчеркивает ценность нашего наблюдения.

Несмотря на наличие «классического» фенотипа СГШШ, в литературе также имеются описания других вариантов данного заболевания: БКЯ-подобный, фенотип с «чистой» деменцией и поздним присоединением атаксии, а также достаточно редкий вариант «СГШШ с арефлексией и парестезиями».

СГШШ, ассоциированный с мутацией р.Р102L (СГШШ-р.Р102L), является неуклонно прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, причем данная мутация является наиболее распространенной среди всех случаев СГШШ в мире [11, 12]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, заболеваемость СГШШ в мире составляет от 1 до 100 случаев на 100 млн населения в год [13], возраст возникновения первых симптомов варьирует от 30 до 60 лет, а продолжительность заболевания составляет от 3,5 до 9,5 года [14].

СГШШ-р.Р102L обычно характеризуется дебютом симптомов с мозжечковой атаксии в среднем возрасте и поздним присоединением когнитивных нарушений, что существенно затрудняет постановку диагноза на ранних стадиях заболевания. Несмотря на единый генотип — мутацию р.Р102L — заболевание характеризуется значительной фенотипической гетерогенностью [15]: в литературе существуют описания дебюта СГШШ-р.Р102L с симптомов гипорефлексии, фасцикуляций и амиотрофий [16, 17], болезненных дизестезий, сопровождающихся паркинсонизмом и спастичностью в нижних конечностях [18], атрофией зрительных нервов, а также крайне редких атипичных случаев, имитирующих прогрессирующий надъядерный паралич [19, 20]. В некоторых случаях СГШШ-р.Р102L может быть клинически неотличим от спорадической формы БКЯ [21]. Причины такого разнообразия симптомов до сих пор остаются неясными, однако предполагается, что полиморфизм в кодоне 129 гена *PRNP* (р. Met129Val) или особенности распределения атипичных форм прионного белка (PrP) в различных областях головного мозга могут играть роль в возникновении многообразных клинических проявлений [15].

У нашего пациента мы наблюдали гипорефлексию в руках и полное отсутствие глубоких рефлексов в ногах, наличие диффузных гипотрофий мышц конечностей и гипералгезию стоп, однако при проведении ЭНМГ не было выявлено изменений проводящей функции длинных нервов в дистальных отделах конечностей, а исследованные чувствительные нервы были интактны. Согласно исследованию E. Salsano и соавт. [22], СГШШ-р.Р102L является единственным заболеванием, при котором арефлексия и амиотрофии в нижних конечностях ассоциируются с нормальными параметрами ЭНМГ и соматосенсорных вызванных потенциалов. Такая необычная диссоциация клинической картины и данных нейрофизиологического исследования может быть объяснена селективным вовлечением задних рогов поясничных сегментов спинного мозга с сохранностью сенсорных спинальных ганглиев и периферических нервов. Предполагается, что симптомы в основном могут быть обусловлены прогрессирующей миелопатией вследствие отложения бляшек прионного белка в спинном мозге у пациентов с СГШШ [22]. Данное предположение было

подтверждено в исследовании M. Yamada и соавт. [18] на аутопсийном материале спинного мозга. Кроме того, у одного пациента с СГШШ-р.Р102L при проведении МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника была выявлена атрофия спинного мозга на данном уровне [22].

Считается, что прогрессирующий вялый нижний парапарез с арефлексией, парестезиями при сохранной проводящей функции нервов по данным ЭНМГ могут быть патогномоничными диагностическими признаками этого варианта СГШШ [22].

Наблюдавшаяся у нашего пациента гипералгезия стоп не исключала диагноз БДН. Известно, что у пациентов с БДН изменения в соматосенсорной системе нередки, хотя признаки нарушения проведения по чувствительным нервам рассматриваются как основание для пересмотра диагноза. Правильная интерпретация сенсорных симптомов имеет важное значение для понимания этиопатогенетических и клинических особенностей БДН. Существуют общие связи между сенсорными афферентами и моторными симптомами заболевания, поскольку фасцикуляции, характерная особенность БДН, могут быть вызваны сенсорными стимулами [23]. Эта особенность подчеркивает тот факт, что сенсорные пути играют важную роль в клинических проявлениях заболевания и поэтому не следует рассматривать их как изолированный компонент, обособленный от патофизиологических механизмов, происходящих в двигательной системе [24].

Признаки вовлечения верхнего мотонейрона (умеренные дисфония и дизартрия, повышение глоточного рефлекса и рефлексы орального автоматизма), которые были выявлены у нашего пациента, свидетельствовали в пользу псевдобульбарного синдрома, который часто сопровождает БДН на стадии вторичной генерализации нейродегенеративного процесса. Имеющиеся у пациента когнитивные нарушения (преимущественное снижение речевой активности, внимания и ориентации) в сочетании с клиническими признаками вовлеченности мотонейрона на стволовом уровне требуют включения в дифференциально-диагностический ряд наследственных форм БДН с когнитивными и поведенческими нарушениями (комплекс «боковой амиотрофический склероз и лобно-височная деменция» — БАС-ЛВД). Важным аспектом диагностики БАС-ЛВД является тот факт, что экспансия гексануклеотидных GGGGCC-повторов в гене *c9orf72*, ответственном за развитие большинства случаев БАС-ЛВД, не выявляется методом панельного и экзомного секвенирования и требует проведения таргетной ДНК-диагностики методом фрагментного анализа.

При оценке координаторной сферы обращали на себя внимание признаки легко выраженной мозжечковой атаксии — нистагм, нарушение плавности следящих движений глаз и гиперметрия саккад, дисметрия при проведении пальценосовой пробы. Данные проявления являются ценными для диагностики и типичными для СГШШ, однако не характерны для БДН.

Кроме того, важное значение имеет отягощенный семейный анамнез. В нашем клиническом случае у матери пациента были сходные симптомы, но, несмотря на положительный семейный анамнез, пациент длительное время наблюдался с диагнозом идиопатической дизиммунной невропатии при отсутствии нейрофизиологических диагностических критериев и эффекта от проводимой терапии.

Положительный результат исследования на антитела к ганглиозидам в крови пациента, а также регистрация моторных блоков проведения вне типичных для невралной компрессии местах по данным ЭНМГ-исследования носят неоднозначный характер. Указанные изменения позволили на одном из этапов диагностики ошибочно предположить наличие у пациента ММН. Отсутствие эффекта от ВВИТ исключило предполагаемый диагноз, в том числе в рамках double trouble и СГШШ+. Тем не менее наличие вышеуказанных лабораторных и нейрофизиологических изменений до сих пор остается предметом дискуссий.

Таким образом, в настоящее время прижизненная диагностика СГШШ основывается главным образом на наличии положительного семейного анамнеза, клинических проявлений и генетического тестирования. Коварным является тот факт, что развернутая клиническая картина может наблюдаться уже на финальной стадии болезни. МРТ головного мозга и электроэнцефалография остаются малоинформативными, особенно на ранних стадиях заболевания, а многочисленные лабораторные обследования и оператор-зависимое ЭНМГ-исследование и вовсе могут запутать. «Золотым стандартом» диагностики является генетическое исследование – поиск мутаций в гене *PRNP*. В связи с низкой частотой встречаемости данного заболевания вопрос его диагностики оставался бы длительное время нерешенным без использования генетических панелей, включающих большое число генов, ассоциированных с наследственными нейродегенеративными заболеваниями, либо проведения экзомного секвенирования.

К сожалению, на сегодняшний день не существует эффективных методов лечения СГШШ, в связи с этим ранняя диагностика является ключевым фактором для принятия мер по обеспечению своевременной паллиативной помощи и медико-генетического консультирования пробанда и его родственников, а также для предупреждения ненужных терапевтических вмешательств с использованием дорогостоящих видов лечения.

## Заключение

СГШШ является крайне редким наследственным прионным заболеванием с варибельной и полисиндромальной симптоматикой на развернутых стадиях болезни. Ядром фенотипа в дебюте заболевания могут выступать признаки поражения нижнего мотонейрона как проявления прогрессирующей миелопатии, имитирующие клиническую картину наследственных и дизиммунных невропатий, а также БДН. Заподозрить СГШШ позволяет диссоциация между значительной степенью выраженности симптомов и данными электрофизиологических исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wadsworth JD, Hill AF, Beck JA, Collinge J. Molecular and clinical classification of human prion disease. *Br Med Bull*. 2003;66:241-54. doi: 10.1093/bmb/66.1.241
- Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, et al. Mortality from Creutzfeldt–Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology*. 2005 May 10;64(9):1586-91. doi: 10.1212/01.WNL.0000160117.56690.B2
- Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, et al. Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome. *Nature*. 1989 Mar 23;338(6213):342-5. doi: 10.1038/338342a0
- Stephen CD, de Gusmao CM, Srinivasan SR, et al. Gerstmann–Sträussler–Scheinker Disease Presenting as Late-Onset Slowly Progressive Spinocerebellar Ataxia, and Comparative Case Series with Neuropathology. *Mov Disord Clin Pract*. 2024 Apr;11(4):411-23. doi: 10.1002/mdc3.13976. Epub 2024 Jan 23. Erratum in: *Mov Disord Clin Pract*. 2024 May 2. doi: 10.1002/mdc3.14058
- Нужный ЕП, Абрамычева НЮ, Федотова ЕЮ, Иллариошкин СН. Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера с фенотипом ранней спиноцереbellарной атаксии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):63-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-63-66 [Nuzhnyi EP, Abramychyeva NYu, Fedotova EYu, Illarioshkin SN. Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome with early-onset spinocerebellar ataxia phenotype. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):63-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-63-66 (In Russ.)].
- Smid J, Neto AS, Landemberger MC, et al. High phenotypic variability in Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Jun;75(6):331-8. doi: 10.1590/0004-282X20170049
- Руденская ГЕ, Коновалов ФА, Иллариошкин СН, Шагина ОА. Болезнь Герстманна–Штраусслера: семейный случай с частой мутацией гена PRNP и атипичными проявлениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(2):138-43. doi: 10.17116/jnevro2023123021138 [Rudenskaya GE, Kononov FA, Illarioshkin SN, Shchagina OA. Gerstmann–Sträussler disease: a familial case with common PRNP mutation and atypical features. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(2):138. doi: 10.17116/jnevro2023123021138 (In Russ.)].
- Kitamoto T, Amano N, Terao Y, et al. A new inherited prion disease (PrP–P105L mutation) showing spastic paraparesis. *Ann Neurol*. 1993 Dec;34(6):808-13. doi: 10.1002/ana.410340609
- Karmon Y, Kurzweil A, Lindzen E, et al. Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome masquerading as multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011 Oct 15;309(1-2):55-7. doi: 10.1016/j.jns.2011.07.028. Epub 2011 Aug 11.
- Baiardi S, Rizzi R, Capellari S, et al. Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease (PRNP p.D202N) presenting with atypical parkinsonism. *Neurol Genet*. 2020 Feb 14;6(2):e400. doi: 10.1212/NXG.0000000000000400
- Riudavets MA, Sraka MA, Schultz M, et al. Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome with variable phenotype in a new kindred with PRNP–P102L mutation. *Brain Pathol*. 2014 Mar;24(2):142-7. doi: 10.1111/bpa.12083. Epub 2013 Sep 19.
- Jansen C, Parchi P, Capellari S, et al. Prion protein amyloidosis with divergent phenotype associated with two novel nonsense mutations in PRNP. *Acta Neuropathol*. 2010 Feb;119(2):189-97. doi: 10.1007/s00401-009-0609-x. Epub 2009 Nov 13.
- Araujo AQ. Prionic diseases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Sep;71(9B):731-7. doi: 10.1590/0004-282X201301461
- Imran M, Mahmood S. An overview of human prion diseases. *Viral J*. 2011 Dec 24;8:559. doi: 10.1186/1743-422X-8-559
- Webb TE, Poulter M, Beck J, et al. Phenotypic heterogeneity and genetic modification of P102L inherited prion disease in an international series. *Brain*. 2008 Oct;131(Pt 10):2632-46. doi: 10.1093/brain/awn202. Epub 2008 Aug 30.

16. Kretzschmar HA, Kufer P, Riethmüller G, et al. Prion protein mutation at codon 102 in an Italian family with Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome. *Neurology*. 1992 Apr;42(4):809–10. doi: 10.1212/wnl.42.4.809
17. Tesar A, Matej R, Kukul J, et al. Clinical Variability in P102L Gerstmann–Sträussler–Scheinker Syndrome. *Ann Neurol*. 2019 Nov;86(5):643–52. doi: 10.1002/ana.25579. Epub 2019 Sep 4.
18. Yamada M, Tomimitsu H, Yokota T, et al. Involvement of the spinal posterior horn in Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease (PrP P102L). *Neurology*. 1999 Jan 15;52(2):260–5. doi: 10.1212/wnl.52.2.260
19. Sugai F, Nakamori M, Nakatsuji Y, et al. A case of Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome (P102L) accompanied by optic atrophy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2000;40(9):926–8.
20. Rowe DB, Lewis V, Needham M, et al. Novel prion protein gene mutation presenting with subacute PSP-like syndrome. *Neurology*. 2007 Mar 13;68(11):868–70. doi: 10.1212/01.wnl.0000256819.61531.98
21. Majtenyi C, Brown P, Cervenakova L, et al. A three-sister sibship of Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease with a CJD phenotype. *Neurology*. 2000 Jun 13;54(11):2133–7. doi: 10.1212/wnl.54.11.2133
22. Salsano E, Fancellu R, Di Fede G, et al. Lower limb areflexia without central and peripheral conduction abnormalities is highly suggestive of Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease Pro102Leu. *J Neurol Sci*. 2011 Mar 15;302(1–2):85–8. doi: 10.1016/j.jns.2010.11.019. Epub 2010 Dec 16.
23. De Carvalho M, Turkman A, Swash M. Sensory modulation of fasciculation discharge frequency. *Muscle Nerve*. 2019 Jun;59(6):688–93. doi: 10.1002/mus.26456. Epub 2019 Mar 24.
24. Rubio MA, Herrando-Grabulosa M, Navarro X. Sensory Involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 8;23(24):15521. doi: 10.3390/ijms232415521

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
14.02.2024/02.05.2024/03.05.2024

### 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.

Шевчук Д.В. <https://orcid.org/0009-0002-1334-9730>  
Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>  
Нужный Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>  
Захарова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

# Хроническая боль в шее и сочетанная головная боль напряжения: единый эффективный подход к лечению



Головачева В.А., Головачева А.А.

Кафедра 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  
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Описан клинический случай пациента с хронической скелетно-мышечной болью в шее (БШ) в сочетании с головной болью напряжения (ГБН) и повышенной тревожностью. Сочетание данных расстройств распространено в неврологической практике. Перечисленные нарушения патогенетически взаимосвязаны и отягощают влияние друг друга. В связи с этим для успешного ведения пациентов данной категории необходим единый комплексный подход, который продемонстрирован на клиническом случае из собственной практики. Показаны факторы развития и хронизации БШ, ГБН: неправильные представления о заболевании, катастрофизация боли, повышенная тревожность, стресс, малоподвижный образ жизни, длительное пребывание за компьютером, длительные статические позы. До обращения в Клинику нервных болезней Сеченовского Университета (КНБ) не отмечалось эффекта от проводимой терапии, так как не оценивались и не корректировались факторы развития и хронизации боли, использовались фармакотерапия (обезболивающие препараты, витамины группы В) в сочетании с неэффективными нелекарственными методами лечения (массажем, физиотерапией), не проводилась образовательная беседа о причинах заболевания и прогнозе, пациенту не рекомендовались занятия по лечебной гимнастике, когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), пациент не получал рекомендаций по эргономике и двигательной активности в течение дня. В КНБ пациенту был предложен комплексный подход к лечению, включающий образовательные беседы, КПТ, кинезиотерапию, тейпирование, курс препарата Нимесил (нимесулид). КПТ — доказанно эффективный психологический метод лечения БШ и ГБН, направленный на формирование у пациента правильных, реалистичных представлений о заболевании и адаптивного поведения, на обучение навыкам преодоления боли и повышенной тревоги. При лечении хронической БШ рекомендуется сочетать КПТ с кинезиотерапией — научно доказанным, эффективным нелекарственным методом лечения. Кинезиотерапия включает лечебную гимнастику, тренинг правильных поз, рекомендации по эргономике и образу жизни. В качестве фармакотерапии препаратом выбора стал Нимесил (нимесулид) — нестероидное противовоспалительное средство, широко применяемое в российской неврологической практике и обладающее доказанной эффективностью и безопасностью в терапии скелетно-мышечных болей. Важно отметить, что нимесулид был назначен пациенту с первых дней лечения одновременно с началом занятий по кинезиотерапии и КПТ. На фоне фармакотерапии у пациента наблюдалось быстрое облегчение болевого синдрома, что способствовало формированию приверженности рекомендациям по повышению физической активности, эргономике и занятиям по лечебной гимнастике, КПТ. В результате комплексного лечения удалось относительно быстро и эффективно помочь пациенту. Через 10 дней лечения он сообщил о снижении болевого синдрома на 50% и повышении функциональной активности. Через 2 мес боль полностью регрессировала, повысились повседневная активность и качество жизни. Наблюдение за пациентом в течение 6 мес показало устойчивость достигнутых терапевтических результатов.

**Ключевые слова:** боль в шее; головная боль напряжения; скелетно-мышечная боль; тревога; факторы хронизации; желтые флаги; лечение; кинезиотерапия; лечебная гимнастика; эргономика; тейпирование; когнитивно-поведенческая терапия; фармакотерапия; нимесулид.

**Контакты:** Вероника Александровна Головачева; [xoxo.veronicka@gmail.com](mailto:xoxo.veronicka@gmail.com)

**Для ссылки:** Головачева ВА, Головачева АА. Хроническая боль в шее и сочетанная головная боль напряжения: единый эффективный подход к лечению. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(4):76–84. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-76-84

## Chronic neck pain and combined tension headache: a unified effective treatment approach

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.

Department 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  
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

A clinical case of a patient with chronic musculoskeletal neck pain (CNP) in combination with tension headache (TH) and increased anxiety is described. The combination of these conditions is common in neurological practice. The disorders mentioned are pathogenetically related and mutually reinforce each other. In this respect, a unified comprehensive approach is required for the successful treatment of patients of this category, which is demonstrated using a clinical case from our own practice. The factors for the development and chronicity of CNP, TH are shown: misconceptions about the disease, catastrophizing the pain, increased anxiety, stress, a sedentary lifestyle, prolonged time spent at the computer, long static postures. Before contacting the Clinic for Nervous Diseases of Sechenov University (CNB), no effect of the therapy was observed,

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(4):76–84

as the factors for the development and chronicity of the pain were not assessed and not corrected, pharmacotherapy (painkillers, group B vitamins) was used in combination with ineffective non-drug treatment methods (massage, physiotherapy). An educational programme for the patient about the causes of the disease and its prognosis was not implemented, and the patient was not suggested to undergo a course of therapeutic exercise or cognitive behavioural therapy (CBT), the patient was not given any recommendations on ergonomics and physical activity during the day. In the CNB, the patient was offered a comprehensive treatment approach that included educational talks, CBT, kinesiotherapy, taping and Nimesil (nimesulide) administration. CBT is a proven effective psychological method for the treatment of CNP and TH that aims to develop accurate, realistic beliefs about the disease and adaptive behaviour in a patient, as well as skills to overcome pain and increased anxiety. In the treatment of chronic NP, it is recommended to combine CBT with kinesiotherapy, a scientifically proven effective non-pharmacological treatment method. Kinesiotherapy includes therapeutic exercises, education on correct posture and recommendations on ergonomics and lifestyle. Nimesil (nimesulide), a non-steroidal anti-inflammatory drug that is widely used in Russian neurological practice and has proven efficacy and safety in the treatment of musculoskeletal pain, was chosen as pharmacotherapy. It is important to mention that nimesulide was prescribed to the patient from the first days of treatment simultaneously with the start of kinesiotherapy and CBT. Against the background of pharmacotherapy, the patient experienced rapid pain relief, which contributed to adherence to recommendations to increase physical activity, ergonomics and therapeutic exercise, as well as CBT. The complex treatment helped the patient relatively quickly and effectively. After 10 days of treatment, he reported a 50% reduction in pain and an increase in functional activity. After 2 months, the pain had completely subsided and daily activity and quality of life increased. Six months of follow-up showed the sustainability of therapeutic results achieved.

**Keywords:** neck pain; tension headache; musculoskeletal pain; anxiety; chronicity factors; yellow flags; treatment; kinesiotherapy; therapeutic exercises; ergonomics; taping; cognitive behavioural therapy; pharmacotherapy; nimesulide.

**Contact:** Veronika Aleksandrovna Golovacheva; [xoxo.veronicka@gmail.com](mailto:xoxo.veronicka@gmail.com)

**For reference:** Golovacheva VA, Golovacheva AA. Chronic neck pain and combined tension headache: a unified effective treatment approach. *Nevrologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(4):76–84. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-76-84

Распространенность боли в шее (БШ) среди взрослого населения варьирует от 5,9 до 38,7%; БШ является четвертой по значимости причиной инвалидизации [1]. Возрастает заболеваемость БШ среди лиц молодого возраста (от 18 до 29 лет) [2]. БШ распространена у людей с малоактивным образом жизни, длительно находящихся в статических позах. Ей подвержены офисные работники, которые много времени проводят за компьютером [3]. Повышенная тревога, стресс способствуют хронизации БШ [4]. В общей популяции БШ чаще встречается у людей с головной болью напряжения (ГБН), чем у людей без ГБН (88,4 и 56,7% соответственно) [5]. Такой феномен объясняется тем, что из-за БШ возникает частое и длительное возбуждение болевых путей на уровне шейного отдела спинного мозга. Это в свою очередь формирует периферическую сенситизацию болевых рецепторов во всех мышцах головы и шеи, а также центральную сенситизацию болевых путей в центральной нервной системе, что способствует развитию и хронизации ГБН [6–8]. Становится очевидным, что БШ, ГБН и повышенная тревога — это взаимосвязанные нарушения, для лечения которых необходим единый, системный, комплексный подход. В соответствии с современными рекомендациями ведущих мировых экспертов, для лечения БШ, сочетающейся с ГБН и повышенной тревогой, эффективны лечебная гимнастика, соблюдение правил эргономики, рациональная двигательная активность в течение дня (кинезиотерапия), а также когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), образовательные беседы о причинах, прогнозе боли и образе жизни, оптимальная фармакотерапия [9–12].

Представляем собственный опыт ведения пациента с хронической скелетно-мышечной БШ в сочетании с ГБН и повышенной тревогой с помощью эффективного комплексного подхода, включающего образовательные беседы, КПТ, кинезиотерапию и оптимальную фармакотерапию нimesулидом.

### Клиническое наблюдение

**Пациент К.**, 27 лет, обратился за амбулаторной консультацией в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета (КНБ) с жалобами на БШ, головную боль (ГБ), тревожность, повышенную утомляемость, сниженную работоспособность, общую слабость.

Из анамнеза известно, что с последнего курса обучения в институте (на степень бакалавра) — с возраста 21 года — у пациента появились эпизодическая ГБ и эпизоды БШ. ГБ по характеру сжимающая и давящая, умеренной интенсивности (5–6 баллов по числовой рейтинговой шкале — ЧРШ), височно-теменно-затылочной локализации, двусторонняя, с частотой 3–4 дня в месяц, продолжительностью от нескольких часов до 2 сут, купируется безрецептурным комбинированным анальгетиком или нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП). БШ тупого, ноющего характера, умеренной интенсивности (5–6 баллов по ЧРШ), продолжительностью от 3 до 7 дней, обострения БШ возникали с частотой 2–4 раза в год. Пациент отмечает, что ГБ и БШ провоцируются длительной работой за компьютером, эмоциональным и физическим перенапряжением. Для купирования ГБН и облегчения БШ пациент применял безрецептурные комбинированные анальгетики или НПВП. Последнее обострение БШ возникло 6 мес назад, она продолжает беспокоить ежедневно. За последние 6 мес описанные выше приступы ГБ участились и стали возникать с частотой 6–7 раз в месяц.

Важно отметить, что хронизация БШ и учащение приступов ГБ возникли на фоне актуальной стрессовой ситуации, повышенной тревоги. На момент обращения в КНБ пациент совмещал заочную учебу в магистратуре и работу в офисе. Пациент работает инженером, 5 дней в неделю по 8 ч в день — в течение всего рабочего дня — сидит за компьютером. Дома в нерабочие часы по будням и в выходные дни пациент продолжает проводить время за компьютером: выполняет рабочие задачи, которые не успел сделать на работе, смотрит фильмы

и видео, общается в социальных сетях. В течение последних 6 мес ищет информацию в интернете о причинах боли, методах диагностики, лечении и прогнозе. При работе за компьютером пациент часто сидит в неправильной позе: с «согнутой» спиной и наклоненной вперед головой. Из-за повышенной утомляемости на работе, недостаточной дисциплинированности в распределении времени в течение дня у пациента образовались задолженности по зачетам в магистратуре и не получалось написать магистерскую диссертацию, хотя сроки ее сдачи истекали. Пациент сообщает, что в течение последних нескольких месяцев испытывает повышенную тревогу, сниженную работоспособность, общую слабость.

В течение последних 6 мес по поводу боли в шее и спине пациент обращался в поликлинику по месту жительства и в частную клинику. Был консультирован врачом-неврологом и врачом-терапевтом, выполнялись исследования крови для исключения ревматологической патологии, рентгенография и магнитно-резонансная томография (МРТ) головы и шейного отдела позвоночника. Был поставлен диагноз «остеохондроз позвоночника». В качестве лечения пациенту ранее предлагалась фармакотерапия (безрецептурные обезболивающие препараты, витамины группы В), массаж и физиотерапия, не были рекомендованы занятия лечебной гимнастикой, пациент не получал рекомендаций по эргономике и двигательной активности в течение дня. У пациента сложились неправильные представления о причинах БШ и ГБ, он считал, что болевой синдром связан с «необратимой», «возрастной» органической патологией позвоночника. Неправильные представления о боли значительно повысили уровень тревоги у пациента; в свою очередь, тревога негативно влияла на работоспособность и общее самочувствие в течение дня.

На амбулаторной консультации в КНБ с пациентом была проведена подробная клиническая беседа, в ходе которой были обнаружены факторы развития и хронизации болевого синдрома — длительные статические позы в течение дня, неправильная организация рабочего места, неправильные позы при работе за компьютером, малоподвижный образ жизни, тревога, катастрофизация боли. При осмотре в соматическом и неврологическом статусе пациента патологии не обнаружено. При нейроортопедическом осмотре выявлены напряжение и болезненность при пальпации перикраниальных мышц, в частности верхней и средней части трапецевидной мышцы, мышцы, поднимающей лопатку, задней группы мышц шеи. По результатам тестирования выявлены выраженные катастрофизация боли (29 баллов по Шкале катастрофизации боли), выраженная тревога (24 балла по Шкале тревоги Бека).

Учитывая хронический характер течения болевого синдрома, для исключения специфических причин боли в шее («красных флажков») были оценены результаты уже проведенных ранее МРТ головы и шейного отдела позвоночника, рентгенографии шейного отдела позвоночника, общего анализа крови, анализа крови на С-реактивный белок, ревматоидный фактор. По данным обследований специфической патологии не выявлено. У пациента отсутствовали «красные флаги» по ГБ, поэтому дополнительных методов исследования для установления диагноза ГБ не требовалось. На основании жалоб, клинической картины заболевания, данных осмотра, отсутствия «красных флажков» (симптомов и признаков специфической боли), российских рекомендаций по БШ пациенту поставлен диагноз «хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) БШ» [9]. В соответствии с диагностическими

критериями Международной классификации головных болей 3-го пересмотра ГБ пациента соответствовала диагнозу «эпизодическая головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц» [13].

Клинический диагноз пациента К.: основное заболевание — хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) БШ; сочетанные заболевания — эпизодическая ГБН с вовлечением перикраниальных мышц, тревожно-астенический синдром.

На основании российских рекомендаций по БШ [9] и ГБН [10] с учетом наличия тревожно-астенического синдрома был составлен план лечения пациента, включающий лекарственные и нелекарственные методы:

1) образовательная беседа о причинах боли, факторах ее хронизации, методах лечения и прогнозе, роли КПТ и лечебной гимнастики в лечении боли;

2) лекарственная терапия — Нимесил (нимесулид) по 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней;

3) индивидуальные сессии по КПТ, направленные на формирование правильных представлений о состоянии пациента, коррекцию тревоги и катастрофизации боли, на формирование адаптивного поведения в отношении боли, на обучение эффективным навыкам преодоления боли. Также сессии КПТ были направлены на решение текущих актуальных проблем в учебной и профессиональной сферах жизни пациента: создание оптимальных условий, разработка эффективного подхода для подготовки к зачетам и экзаменам, для написания магистерской диссертации. Сессии по КПТ проводились со специалистом в клинике с частотой 1 раз в неделю в течение 10 нед. Между сессиями со специалистом пациент выполнял домашние задания, направленные на преодоление боли, тревоги и проблем с организацией учебной и рабочей деятельности;

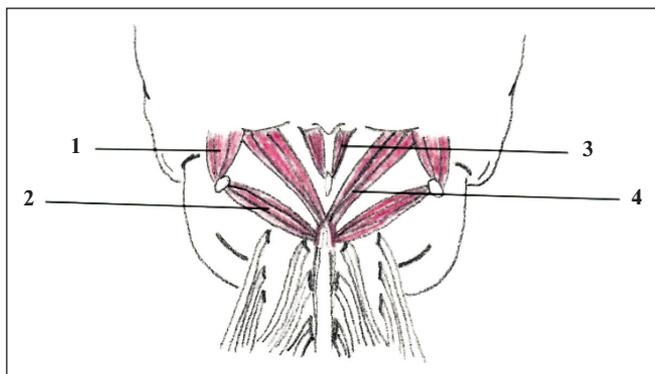
4) индивидуальные занятия по кинезиотерапии, включающей эргономику, рекомендации по организации рабочего места, тренинг правильных поз, рекомендации по физической активности в течение дня, лечебную гимнастику, кинезиотерапию шейного отдела позвоночника. Занятия по кинезиотерапии проводились со специалистом в клинике с частотой 1 раз в неделю в течение 10 нед. Между занятиями со специалистом пациент занимался лечебной гимнастикой дома самостоятельно по 15 мин 3 раза в день и придерживался рекомендаций по эргономике, физической активности, соблюдал правильные позы при работе за компьютером, делал перерывы в работе за компьютером каждые 30 мин.

Перечисленные методы лечения применялись комплексно с первого дня терапии пациента. Пациент сообщил о страхе усиления боли при занятиях лечебной гимнастикой и при повышении физической активности. Данный страх обсуждался с пациентом на сессии по КПТ. Пациенту было разъяснено, что в краткосрочной перспективе риск усиления боли от лечебной гимнастики минимален, так как на занятиях по кинезиотерапии будут применяться индивидуально подобранные специальные «щадящие» упражнения (стрейчинг, пилатес и йога) в сочетании с НПВП — Нимесилом (нимесулидом). Такой подход позволил уже в первые дни облегчить пациенту БШ, ГБН в покое и при движениях. Пациент был информирован, что в долгосрочной перспективе приверженность вышеперечисленным методам лечения позволит ему справиться с болевым синдромом, нормализовать эмоциональное состояние и повысить работоспособность.

По данным нейроортопедического обследования у пациента К. определялись болезненность и напряжение при пальпа-

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ции подзатылочных мышц (рис. 1), трапецевидной мышцы (рис. 2), мышцы, поднимающей лопатку (рис. 3). Именно с мышечно-тоническим синдромом данных мышц были связаны БШ и ГБН у пациента. Нормализация состояния данных мышц была одной из ключевых задач кинезиотерапии. Поэтому упражнения по лечебной гимнастике были направлены на расслабление перечисленных мышц (рис. 4–6). Упражнения для улучшения осанки проводились на специальном гладком ролле (валике; рис. 7, 8).

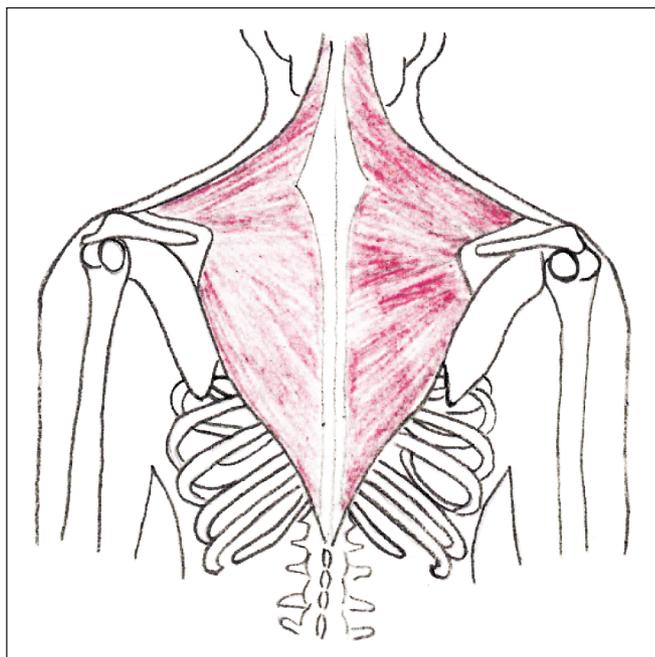


**Рис. 1.** Подзатылочные мышцы.

1 – верхняя косая мышца головы; 2 – нижняя косая мышца головы; 3 – малая задняя прямая мышца головы; 4 – большая задняя прямая мышца головы

**Fig. 1.** Suboccipital muscles.

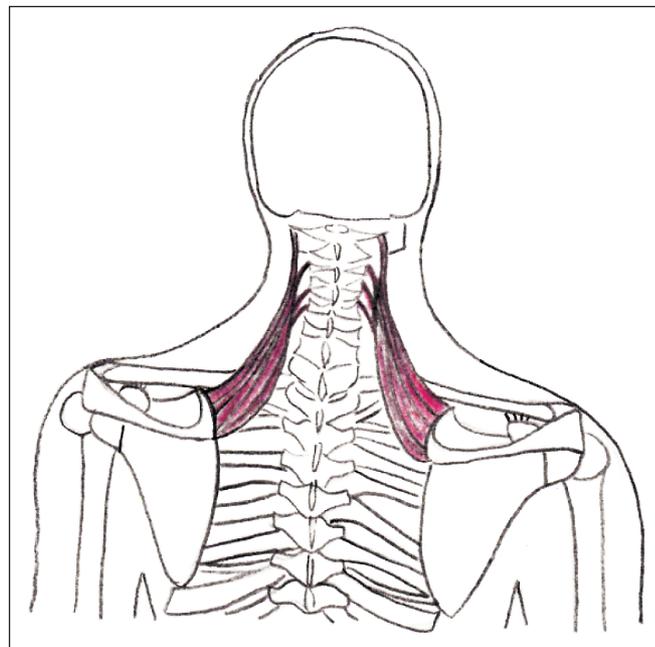
1 – obliquus capitis superior muscle; 2 – obliquus capitis inferior muscle; 3 – rectus capitis posterior minor; 4 – rectus capitis posterior major



**Рис. 2.** Трапецевидная мышца

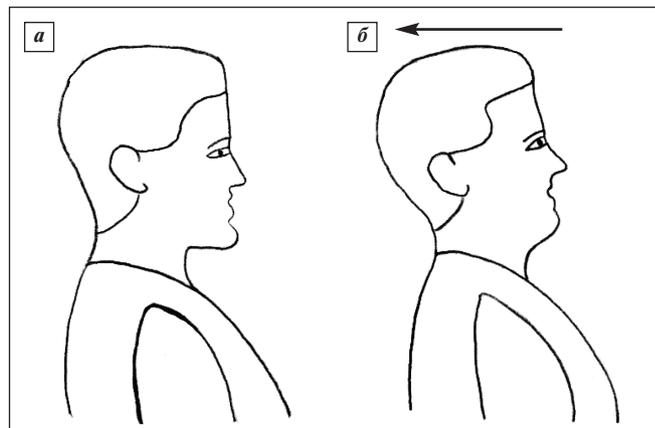
**Fig. 2.** Trapezius muscle

Через 10 дней курсового приема препарата Нимесил (нимесулид), занятий по кинезиотерапии и КПТ у пациента уменьшилась интенсивность БШ и ГБН с 6 до 2–3 баллов по



**Рис. 3.** Мышца, поднимающая лопатку

**Fig. 3.** Levator scapulae muscle



**Рис. 4.** Упражнение на растяжение подзатылочных мышц.

Исходное положение: пациент сидит или стоит, голова находится в срединном положении, уши располагаются над плечами, грудь направлена вперед, плечи расправлены (а). Не поворачивая головы и не запрокидывая ее, пациент тянет затылок назад (б). В таком положении пациент находится 3–5 с. Затем возвращается в исходное положение (а).

Пациент выполняет данное упражнение 10 раз

**Fig. 4.** Stretching exercise of the suboccipital muscle.

Starting position: a patient is sitting or standing, the head is in the middle position, the ears are above the shoulders, the chest is facing forwards, the shoulders are stretched (a). Without turning the head or throwing it back, a patient pulls the back of the head backwards (б). A patient remains in this position for 3–5 seconds. Then returns to the starting position (a).

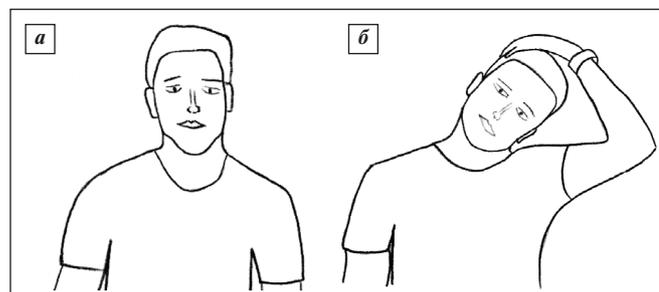
Patient performs this exercise 10 times

Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: [npr.ima-press.net](http://npr.ima-press.net)

**ЧРШ.** Пациент отметил хорошую переносимость проводимого лечения, улучшение функциональной активности в течение дня: повысилась физическая и умственная активность. Благодаря снижению болевого синдрома на фоне терапии нимесулидом пациенту стало легче заниматься лечебной гимнастикой и выполнять врачебные рекомендации по повседневной активности. У пациента сформировались правильные представления о БШ и ГБ, их связи с тревогой и малоподвижным образом жизни. Через 2 мес лечения у пациента регрессировали БШ и ГБН, нормализовалось эмоциональное состояние (отсутствовала тревога по данным Шкалы тревоги Бека), повысилась работоспособность, пациент сумел эффективно организовать деятельность в течение дня и смог подготовиться и успешно сдать зачеты и экзамены, написал магистерскую диссертацию. К 3-му месяцу от начала лечения он успешно защитил магистерскую диссертацию. Наблюдение в течение 6 мес показало устойчивость достигнутых терапевтических результатов.

### Обсуждение

Пациенты молодого, трудоспособного возраста с сочетанием скелетно-мышечной боли и тревоги часто встречаются в неврологической практике [14–18]. За по-



**Рис. 5.** Упражнение на растяжение трапецевидной мышцы.

Исходное положение: пациент сидит или стоит, голова находится в срединном положении, уши располагаются над плечами, грудь направлена вперед, плечи расправлены (а). Пациент наклоняет голову влево к левому плечу, левой рукой обхватывает голову (ладонь левой руки располагает у правого виска), при этом правую руку заводит за спину, располагая тыльную сторону ладони на уровне поясницы (б). В таком положении пациент находится 20 с. Затем пациент возвращается в исходное положение (а). Пациент повторяет те же самые движения, но уже с наклоном головы вправо, с правой рукой и правым плечом. Данное упражнение пациент выполняет по 3 раза с каждой стороны

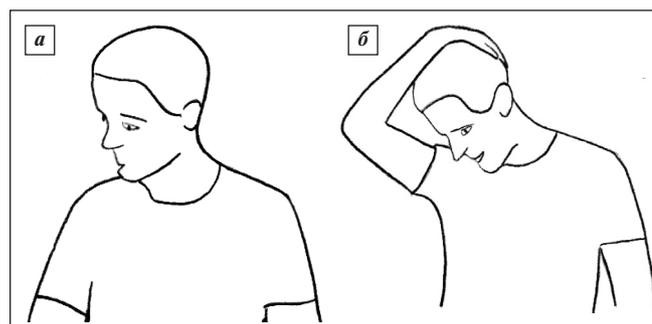
**Fig. 5.** Stretching exercise for the trapezius muscle.

Starting position: a patient is sitting or standing, the head is in the middle position, the ears are above the shoulders, the chest is facing forwards and the shoulders are stretched (a). The patient tilts the head to the left towards the left shoulder, clasps the head with the left hand (the palm of the left hand is placed on the right temple), while the right hand is placed behind the back, with the back of the palm at the level of the lower back (b). The patient remains in this position for 20 seconds.

Then the patient returns to the starting position (a). The patient repeats the same movements, tilting the head to the right with the right hand and the right shoulder. The patient performs this exercise 3 times on each side

следние 30 лет эксперты отмечают возрастающее увеличение заболеваемости и распространенности скелетно-мышечной боли в общей популяции в связи с нарастанием уровня тревоги и стресса в обществе, чрезмерным использованием гаджетов и компьютеров и форматов малоподвижного образа жизни [19]. Во многих случаях при обращении за медицинской помощью пациенты с хронической скелетно-мышечной БШ, болью в спине, первичной головной болью (ГБН, мигрень) не получают устойчивого терапевтического эффекта от проводимого лечения [14–20]. Поэтому представление и обсуждение клинического примера эффективного лечения пациента К. со скелетно-мышечной БШ и ГБН актуально и практически значимо.

Продемонстрирован клинический случай эффективного лечения пациента молодого, трудоспособного возраста, работающего за компьютером в офисе, с хронической БШ и сочетанной эпизодической ГБН с вовлечением перикраниальных мышц, тревожно-астеническим синдромом. До обращения в КНБ пациенту был поставлен ошибочный диагноз «остеохондроз позвоночника» и применялся неэффективный подход к лечению, при котором не учитывалась тревога, не применялись правила эргономики и не была рекомендована лечебная гимнастика. В представленном клиническом случае ранее не уделялось внимание факторам развития БШ и «желтым флажкам» – факторам хронизации БШ, что распространено в отечественной



**Рис. 6.** Упражнение на растяжение мышцы, поднимающей лопатку.

Исходное положение: пациент сидит, из срединного положения поворачивает голову на 45° вправо, наклоняет голову вниз, подбородок приближается к латеральному краю правой ключицы, нос направлен к правой подмышечной ямке (а). Пациент обхватывает голову правой рукой, ладонь располагает на затылке (б). В таком положении пациент находится 20 с. Пациент повторяет те же самые движения, но уже с наклоном головы влево, с левой рукой. Данное упражнение пациент выполняет по 3 раза с каждой стороны

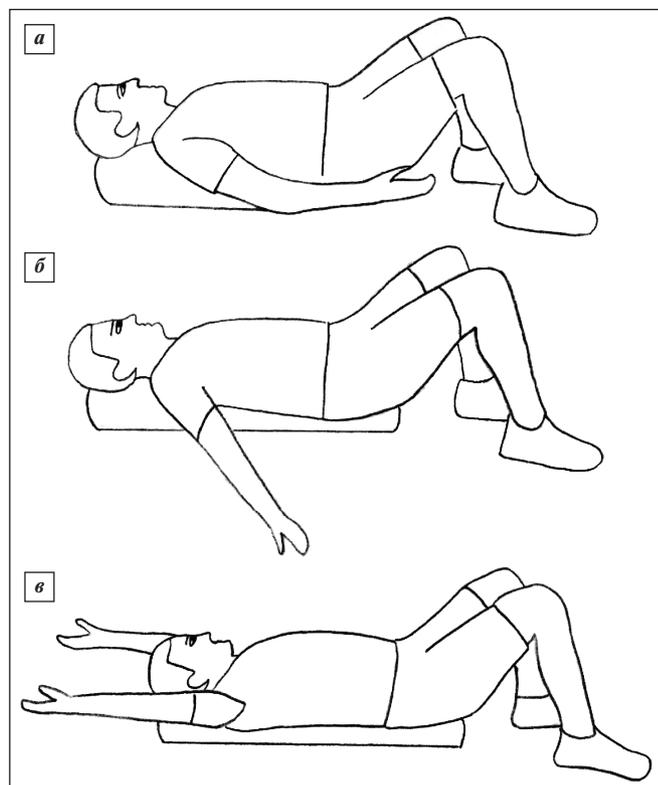
**Fig. 6.** Stretching exercise for the levator scapulae muscle.

Starting position: a patient sits, turns the head 45° to the right from the middle position, tilts the head downwards, the chin approaches the lateral edge of the right collarbone, the nose is directed towards the right armpit (a). The patient clasps the head with the right hand, the palm of the hand is placed on the back of the head (b). The patient remains in this position for 20 seconds.

The patient repeats the same movements, tilting the head to the left. The patient performs this exercise 3 times on each side

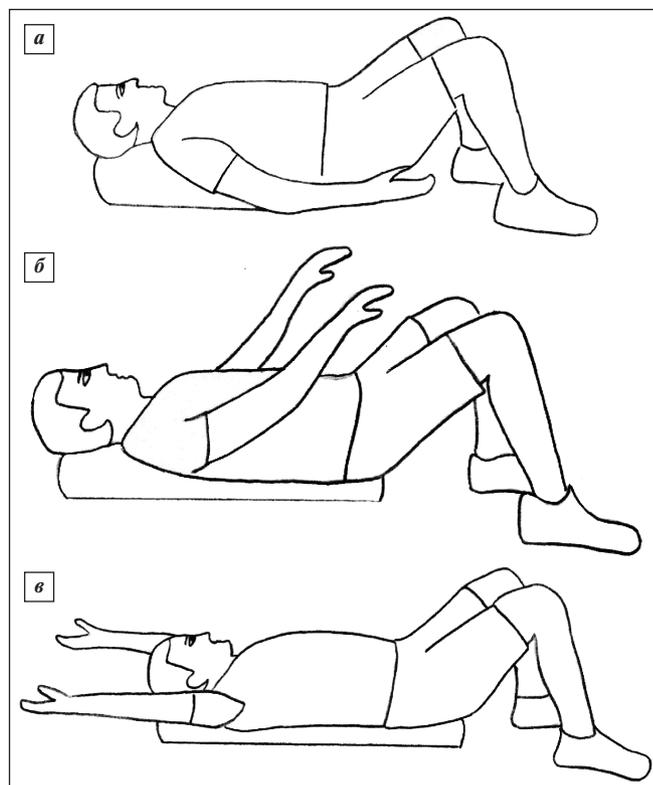
## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

медицинской практике, по данным других публикаций [14–18]. В КНБ с пациентом проводилась клиническая беседа, направленная на выявление и оценку степени тяжести факторов развития и хронизации БШ, ГБ. Выявление и коррекция данных факторов – важные составляющие эффективного лечения хронического болевого синдрома [9, 12, 14–20].



**Рис. 7.** Упражнение на улучшение осанки, вариант 1. Исходное положение: пациент лежит на фитнес-валике (фитнес-ролле) диаметром 15 см и длиной 60–90 см (в зависимости от роста пациента), фитнес-ролл располагается между лопатками, руки расположены вдоль туловища, ноги согнуты в коленях (а). Пациент совершает двумя руками одновременно плавные круговые движения в плоскости, параллельной полу (б), и завершает круговое движение руками, вытянув обе руки за головой (в). Затем пациент снова совершает круговое движение руками, но уже в обратную сторону до исходной позиции (а). Пациент повторяет данный цикл движений несколько раз в течение 1 мин

**Fig. 7.** Exercise to improve posture, variation 1. Starting position: a patient lies on a fitness roller with a diameter of 15 cm and a length of 60–90 cm (depending on the patient's height), the fitness roller is between the shoulder blades, the arms are along the body, the legs are bent at the knees (a). The patient performs gentle circular movements with both hands simultaneously in a plane parallel to the floor (б) and completes the circular movement with the hands, stretching both hands behind the head (в). The patient then performs another circular movement with the hands, but in the opposite direction to the starting position (a). The patient repeats this movement cycle several times for 1 minute



**Рис. 8.** Упражнение на улучшение осанки, вариант 2. Исходное положение: пациент лежит на фитнес-валике (фитнес-ролле) диаметром 15 см и длиной 60–90 см (в зависимости от роста пациента), фитнес-ролл располагается между лопатками, руки расположены вдоль туловища, ноги согнуты в коленях (а). Пациент совершает двумя руками одновременно плавные круговые движения в плоскости, перпендикулярной полу, описывая полукруг (б), и завершает круговое движение руками, вытянув обе руки за головой (в). Затем пациент снова совершает круговое движение руками, но уже в обратную сторону до исходной позиции (а). Пациент повторяет данный цикл движений несколько раз в течение 1 мин

**Fig. 8.** Exercise to improve posture, variation 2. Starting position: a patient lies on a fitness roller with a diameter of 15 cm and a length of 60–90 cm (depending on the patient's height), the fitness roller is between the shoulder blades, the arms are along the body, the legs are bent at the knees (a). The patient performs gentle circular movements with both hands simultaneously in a plane perpendicular to the floor, describing a semicircle (б), and completes the circular movement with the hands, extending both arms behind the head (в). The patient then performs another circular movement with the hands, but in the opposite direction to the starting position (a). The patient repeats this movement cycle several times for 1 minute

лись хроническое течение боли, неправильные представления о боли, катастрофизация боли, высокий уровень тревоги. КПТ включает когнитивные методы, направленные на нормализацию представлений пациента о причинах боли, способах ее преодоления, и поведенческие методы, направленные на нормализацию образа жизни и повседневной активности. С помощью КПТ удается снизить интенсивность боли, повысить функциональную активность и улучшить эмоциональное состояние. Составители российских рекомендаций по БШ, а также авторы зарубежных систематических обзоров и метаанализов сообщают о необходимости сочетания образовательных бесед, психологических методов с кинезиотерапией / лечебной гимнастикой для эффективного лечения пациентов со скелетно-мышечной БШ [9, 11]. Так, авторы систематического обзора 17 европейских руководств по скелетно-мышечной боли заключили, что образовательные беседы с пациентом о причинах и прогнозе заболевания и рекомендации по образу жизни, по физической активности в сочетании с лечебной гимнастикой эффективны в лечении БШ, боли в нижней части спины [11]. Авторы подчеркивают, что для специфической подгруппы пациентов (с хронической болью, частыми рецидивами, катастрофизацией, кинезиофобией, симптомами тревоги и депрессии) эффективно добавление психологических методов — КПТ. Пациенту ранее не предлагались и не назначались данные методы лечения. При этом до обращения в КНБ пациенту назначались физиотерапия и массаж, которые не имеют доказанной эффективности в лечении скелетно-мышечной БШ и боли в нижней части спины. К другим методам, не имеющим доказанной эффективности в лечении данных расстройств, относят акупунктуру и мануальную терапию. Категорически не рекомендуются ношение ортеза и тракции при БШ и боли в нижней части спины [11]. Важно отметить, что имеющаяся у пациента К. сочетанная ГБН также эффективно лечилась с помощью КПТ и лечебной гимнастики [10, 12].

Для пациента К. был составлен индивидуальный план лечебной гимнастики, направленной на лечение БШ и ГБН с вовлечением перикраниальных мышц. Использовались ведущие методики, доказавшие свою эффективность в лечении БШ и ГБН: упражнения на растяжение, упражнения по методу пилатес, упражнения на цервикальную стабилизацию, сгибательные упражнения для шеи, упражнения с отягощением, упражнения с элементами йоги, постизометрическая релаксация [10, 12, 21–27]. Выяснено, что у пациентов с хронической БШ и ГБН определяются болезненность при пальпации и напряжение подзатылочных мышц, трапециевидной мышцы, мышцы, поднимающей лопатку [27–29]. Поэтому для лечения данной категории пациентов необходимо использовать упражнения, направленные на расслабление этих мышц, что и было учтено при планировании кинезиотерапии с пациентом К. В сочетании с лечебной гимнастикой пациенту проводилось тейпирование — наклеивание тейпов на болезненные мышцы по специальным техникам. Тейпирование рекомендуется как дополнительный метод лечения скелетно-мышечной БШ, который целесообразно сочетать с лечебной гимнастикой [9, 30, 31].

Среди факторов, провоцирующих БШ, у пациента К. были выявлены длительные статические позы, малоподвижный образ жизни и неправильно организованное рабочее место с компьютером. В связи с этим при ведении пациента большое внимание уделялось коррекции физической активности в течение дня и правилам эргономики. Авторы исследования, включившего 96 офисных работников с хронической БШ, показали, что сочетание правил эргономики и упражнений на растяжение мышц шеи значительно эффективнее, чем только соблюдение правил эргономики. Авторы подчеркнули важность регулярности выполнения упражнений по лечебной гимнастике. Значимое снижение интенсивности БШ и повышение функциональной активности достигаются в тех случаях, когда офисные работники занимаются лечебной гимнастикой по 2 раза в день более 3 дней в неделю (желательно не менее 5 дней в неделю) в течение 4 нед [22]. В исследовании, в котором приняли участие 740 офисных работников с БШ, также оценивалась эффективность эргономики и лечебных упражнений. Значимые улучшения были в группе, которая соблюдала правила эргономики и выполняла специализированные упражнения для шеи, чем в группе, которая получала рекомендации по эргономике, образовательные беседы о здоровом образе жизни без упражнений для шеи. Комплекс состоял из упражнений для улучшения осанки, упражнения на сгибание верхней части шеи (разминка для каждого занятия) и пяти основных упражнений с отягощением, выполняемых в циклах по три упражнения на занятии в течение 20 мин 3 раза в неделю на протяжении 12 нед [3].

Препаратом выбора для лечения пациента К. стал Нимесил (нимесулид). НПВП являются препаратами выбора для лечения скелетно-мышечной БШ [9]. Нимесулид входит в число препаратов, которые наиболее часто и успешно назначаются для купирования болевого синдрома различной локализации [32]. Он назначается при умеренной или выраженной скелетно-мышечной боли перорально, в форме таблеток или порошка для разведения по 100 мг 2 раза в день в течение 7–14 дней. Препарат широко используется в медицинской практике и зарегистрирован более чем в 50 странах мира. Нимесулид относится к селективным ингибиторам циклооксигеназы 2, благодаря чему обладает хорошим профилем безопасности как для сердечно-сосудистой системы, так и для желудочно-кишечного тракта. По результатам многоцентрового контролируемого исследования, риск кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта оказался минимальным на фоне приема нимесулида, ибупрофена и ацеклофенака по сравнению с другими НПВП [33]. Преимущества нимесулида продемонстрированы в эпидемиологическом исследовании, в котором было проанализировано 10 608 сообщений о серьезных нежелательных явлениях при применении НПВП в период с 1988 по 2000 г. в одном из регионов Италии [34]. Авторы обнаружили, что нимесулид оказался самым назначаемым НПВП. Количество желудочно-кишечных осложнений на фоне приема нимесулида было в два раза меньше (10,4%), чем при назначении диклофенака (21,2%), кетопрофена (21,7%) и пироксикама (18,6%). Кроме того, у пожилых пациентов диклофенак и пироксикам демонстрировали высокую токсичность, что не обнаружилось при применении нимесулида.

## Заключение

Как показывает приведенное клиническое наблюдение, формирование у пациента правильных представлений о причинах и прогнозе хронической скелетно-мышечной БШ и ГБН, применение оптимальной и безопасной фармакотерапии (Нимесил), обучение правилам эргономики, рациональной физической активности в течение дня, упражнения по лечебной гимнастике в сочетании с тейпировани-

ем, КПТ, приверженность пациента соблюдению врачебных рекомендаций позволили успешно справиться с болевыми синдромами. Важно отметить, что снижение интенсивности боли на 50% и повышение функциональной активности было достигнуто уже через 10 дней от начала лечения, полный регресс произошел через 2 мес лечения. Наблюдение за пациентом в течение 6 мес показало устойчивость достигнутых терапевтических результатов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Popescu A, Lee H. Neck Pain and Lower Back Pain. *Med Clin North Am*. 2020 Mar;104(2):279-92. doi: 10.1016/j.mcna.2019.11.003. Epub 2019 Dec 20.
- Jahre H, Grotle M, Smedbraten K, et al. Risk factors for non-specific neck pain in young adults. A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Jun 9;21(1):366. doi: 10.1186/s12891-020-03379-y
- Johnston V, Chen X, Welch A, et al. A cluster-randomized trial of workplace ergonomics and neck-specific exercise versus ergonomics and health promotion for office workers to manage neck pain – a secondary outcome analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Jan 12;22(1):68. doi: 10.1186/s12891-021-03945-y
- Elbinoune I, Amine B, Shyen S, et al. Chronic neck pain and anxiety-depression: prevalence and associated risk factors. *Pan Afr Med J*. 2016 May 27;24:89. doi: 10.11604/pamj.2016.24.89.8831
- Kalmanson OA, Khayatzadeh S, Germanwala A, et al. Anatomic considerations in headaches associated with cervical sagittal imbalance: A cadaveric biomechanical study. *J Clin Neurosci*. 2019 Jul;65:140-4. doi: 10.1016/j.jocn.2019.02.003. Epub 2019 Mar 12.
- Liang Z, Galea O, Thomas L, et al. Cervical musculoskeletal impairments in migraine and tension type headache: A systematic review and meta-analysis. *Musculoskelet Sci Pract*. 2019 Jul;42:67-83. doi: 10.1016/j.msksp.2019.04.007. Epub 2019 Apr 25.
- Pickar JG, Bolton PS. Spinal manipulative therapy and somatosensory activation. *J Electromyogr Kinesiol*. 2012 Oct;22(5):785-94. doi: 10.1016/j.jelekin.2012.01.015. Epub 2012 Feb 19.
- Corum M, Aydin T, Medin Ceylan C, Kesiktas FN. The comparative effects of spinal manipulation, myofascial release and exercise in tension-type headache patients with neck pain: A randomized controlled trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2021 May;43:101319. doi: 10.1016/j.ctcp.2021.101319. Epub 2021 Jan 24.
- Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Неспецифическая боль в шее (цервикалгия). Рекомендации Российского обще-
- ства по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):4-12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Non-specific neck pain (cervicalgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):4-12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12 (In Russ.)].
- Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al; EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010 Nov;17(11):1318-25. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x
- Corp N, Mansell G, Stynes S, et al. Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: A systematic review of guidelines. *Eur J Pain*. 2021 Feb;25(2):275-95. doi: 10.1002/ejp.1679. Epub 2020 Nov 12.
- Азимова ЮЭ, Алферова ВВ, Амелин АВ и др. Клинические рекомендации «Головная боль напряжения (ГБН)». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(2-3):4-28. doi: 10.17116/jnevro20221220234 [Azimova YuE, Alferova VV, Amelin AV, et al. Clinical Guidelines for Headache Stress (HBS). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(2-3):4-28. doi: 10.17116/jnevro20221220234 (In Russ.)].
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> ed. *Cephalgia*. 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
- Головачева АА, Головачева ВА. Кинезиотерапия при хронической боли в спине и сочетанной головной боли напряжения. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(3):61-8. doi: 10.30629/2658-7947-2023-28-3-61-68 [Golovacheva AA, Golovacheva VA. Kinesiotherapy in chronic back pain and combined tension type headache. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2023;28(3):61-8. doi: 10.30629/2658-7947-2023-28-3-61-68 (In Russ.)].
- Головачева ВА, Табеева ГР, Фатеева ТГ. Ведение пациентов со скелетно-мышечной болью в спине и коморбидной тревогой. *Медицинский Совет*. 2022;(23):60-6. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66 [Golovacheva VA, Tabeeva GR, Fateeva TG. Management of patients with musculoskeletal back pain and comorbid anxiety. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(23):60-6. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66 (In Russ.)].
- Головачева ВА, Головачева АА, Голубев ВЛ. Практические принципы лечения хронической неспецифической боли в нижней части спины и коморбидной хронической инсомнии: клиническое наблюдение. *Медицинский Совет*. 2021;(10):164-70. doi: 10.21518/2079-701X-2021-10-164-170 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Golubev VL. Practical guidelines for the treatment of chronic nonspecific low back pain and comorbid chronic insomnia: clinical observation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):164-70. doi: 10.21518/2079-701X-2021-10-164-170 (In Russ.)].
- Головачева ВА, Табеева ГР, Головачева АА. Неспецифическая боль в нижней части спины: принципы и алгоритмы успешного ведения пациентов в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):85-94. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-85-94 [Golovacheva VA, Tabeeva GR, Golovacheva AA. Non-specific low back pain: principles and algorithms for successful management of patients in real clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):85-94. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-85-94 (In Russ.)].
- Головачева ВА, Головачева АА. Успешные комбинации лекарственной и нелекарственной терапии при болях в нижней части спины. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):57-67. doi: 10.17116/pain20242201157 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Successful combinations of drug and non-drug therapy for low back pain. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):57-67. doi: 10.17116/pain20242201157 (In Russ.)].

19. Головачева ВА. Междисциплинарное лечение, включающее когнитивно-поведенческую терапию и майндфулнесс, при хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли. *Медицинский Совет*. 2023;(10):80-8. doi: 10.21518/ms2023-216 [Golovacheva VA. Interdisciplinary treatment including cognitive behavioral therapy and mindfulness for chronic migraine and drug-induced headache. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(10):80-8. doi: 10.21518/ms2023-216 (In Russ.)].
20. 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.)].
21. Rasmussen-Barr E, Halvorsen M, Bohman T, et al. Summarizing the effects of different exercise types in chronic neck pain – a systematic review and meta-analysis of systematic reviews. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 Oct 12;24(1):806. doi: 10.1186/s12891-023-06930-9
22. Khan ZK, Ahmed SI, Baig AAM, Farooqui WA. Effect of post-isometric relaxation versus myofascial release therapy on pain, functional disability, rom and qol in the management of non-specific neck pain: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 Jun 13;23(1):567. doi: 10.1186/s12891-022-05516-1
23. Akodu AK, Nwanne CA, Fapojuwo OA. Efficacy of neck stabilization and Pilates exercises on pain, sleep disturbance and kinesiophobia in patients with non-specific chronic neck pain: A randomized controlled trial. *J Bodyw Mov Ther*. 2021 Apr;26:411-9. doi: 10.1016/j.jbmt.2020.09.008. Epub 2020 Oct 3.
24. Leite A, Matignon A, Marlot L, et al. The Impact of Clinical Pilates Exercises on Tension-Type Headaches: A Case Series. *Behav Sci (Basel)*. 2023 Jan 27;13(2):105. doi: 10.3390/bs13020105
25. Varangot-Reille C, Suso-Marti L, Romero-Palau M, et al. Effects of Different Therapeutic Exercise Modalities on Migraine or Tension-Type Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis with a Replicability Analysis. *J Pain*. 2022 Jul;23(7):1099-122. doi: 10.1016/j.jpain.2021.12.003. Epub 2021 Dec 18.
26. Martin-Vera D, Sanchez-Sierra A, Gonzalez-de-la-Flor A, et al. Efficacy of a strength-based exercise program in patients with chronic tension type headache: a randomized controlled trial. *Front Neurol*. 2023 Sep 18;14:1256303. doi: 10.3389/fneur.2023.1256303
27. Cho SH. The effect of suboccipital muscle inhibition and posture correction exercises on chronic tension-type headaches. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2021;34(6):989-96. doi: 10.3233/BMR-191667
28. Brandt M, Sundstrup E, Jakobsen MD, et al. Association between Neck/Shoulder Pain and Trapezius Muscle Tenderness in Office Workers. *Pain Res Treat*. 2014;2014:352735. doi: 10.1155/2014/352735. Epub 2014 Mar 27.
29. Varol U, Valera-Calero JA, Sanchez-Jimenez E, et al. Levator Scapulae Stiffness Measurement Reliability in Individuals with and without Chronic Neck Pain by Experienced and Novel Examiners. *Sensors (Basel)*. 2024 Jan 3;24(1):277. doi: 10.3390/s24010277
30. Toprak Celenay S, Mete O, Sari A, Ozer Kaya D. A comparison of kinesio taping and classical massage in addition to cervical sta-
- bilization exercise in patients with chronic neck pain. *Complement Ther Clin Pract*. 2021 May;43:101381. doi: 10.1016/j.ctcp.2021.101381. Epub 2021 Apr 2.
31. Ay S, Konak HE, Evcik D, Kibar S. The effectiveness of Kinesio Taping on pain and disability in cervical myofascial pain syndrome. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017 Mar-Apr;57(2):93-9. doi: 10.1016/j.rbre.2016.03.012. Epub 2016 May 10.
32. Алексеева ЛИ, Каратеев АЕ, Попкова ТВ и др. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-и месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(4):64-72. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1152 [Alexeeva LI, Karateev AE, Popkova TV, et al. Efficacy and safety of nimesulide long term administration in patients with osteoarthritis: results of 12-months open controlled study DINAMO (long term administration of nimesulide in osteoarthritis multifactor assessment). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(4):64-72. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1152 (In Russ.)].
33. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411-20. doi: 10.2165/00002018-200427060-00005
34. Conforti A, Leone R, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf*. 2001;24(14):1081-90. doi: 10.2165/00002018-200124140-00006

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.04.2024/24.07.2024/25.07.2024

#### 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.

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

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

# Головокружение у пожилых пациентов: обсуждение на примере клинического наблюдения



Косивцова О.В., Старчина Ю.А., Урtenов К.А., Белкина В.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11

У пожилых пациентов вестибулярные расстройства часто сочетаются с сопутствующими заболеваниями и приводят к падениям и травмам. При ведении пожилых пациентов необходимо определить основную причину головокружения, сопутствующие заболевания и принимаемые лекарственные препараты, а также оценить их возможное влияние на течение основного заболевания. У пожилых пациентов часто ошибочно диагностируется сосудистое головокружение, при этом не определяются периферические причины головокружения, не проводится эффективная терапия. Раннее выявление и быстрое лечение острого головокружения имеют важное значение для снижения частоты остаточного головокружения, особенно у пожилых пациентов, подверженных риску падения. Представлено наблюдение пожилой пациентки с острым развитием вестибулярного головокружения в результате доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения (ДППГ) на фоне коморбидной ортостатической гипотензии. У пациентки головокружение длительное время ошибочно расценивалось как проявление цереброваскулярного заболевания. Сочетание периферической вестибулопатии с ортостатической гипотензией привело к падению и травме. Выявление и эффективное лечение ДППГ (маневр Эпли), устранение гипотензии на основе оптимизации антигипертензивной терапии, применение препарата Арлеверт привели к стойкому положительному эффекту. Обсуждаются вопросы эффективности Арлеверта у пожилых пациентов.

**Ключевые слова:** головокружение; лечение; вестибулосупрессивная терапия; доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; болезнь (синдром) Меньера; вестибулярный нейронит; полиморбидность; дименгидринат; циннаризин; Арлеверт; вестибулярная реабилитация.

**Контакты:** Ольга Владимировна Косивцова; [kosivtsova\\_o\\_v@sechenov.ru](mailto:kosivtsova_o_v@sechenov.ru)

**Для ссылки:** Косивцова ОВ, Старчина ЮА, Урtenов КА, Белкина ВВ. Головокружение у пожилых пациентов: обсуждение на примере клинического наблюдения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(4):85–89. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-85-89

## Dizziness in elderly patients: discussion based on a clinical observation

Kosivtsova O.V., Starchina Yu.A., Urtenov K.A., Belkina V.V.

Department 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 11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

In elderly patients, vestibular disorders are often associated with concomitant diseases and lead to falls and injuries. When treating elderly patients, it is necessary to determine an underlying cause of dizziness, and assess concomitant diseases, medications taken and their possible impact on the course of the underlying disease. In elderly patients, vascular dizziness is often misdiagnosed, while peripheral causes of dizziness are not identified, and effective treatment is not provided. Early recognition and prompt treatment of acute dizziness are important to reduce the incidence of residual dizziness, especially in elderly patients at risk of falling. In this article, we present a case of an elderly patient with acute vestibular dizziness due to benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) against a background of comorbid orthostatic hypotension. For a long time, the patient's vertigo was mistakenly recognized as a manifestation of cerebrovascular disease. The combination of peripheral vestibulopathy with orthostatic hypotension led to a fall and injury. Recognition and effective treatment of BPPV (Epley maneuver), elimination of hypotension by optimizing anti-hypertensive therapy and the use of Arlevret resulted in a sustained positive effect. The efficacy of Arlevret in elderly patients is discussed.

**Keywords:** vertigo; dizziness; treatment; vestibular suppressive therapy; benign paroxysmal positional vertigo; Meniere's disease (syndrome); vestibular neuronitis; polymorbidity; dimenhydrinate; cinnarizine; Arlevret; vestibular rehabilitation.

**Contact:** Olga Vladimirovna Kosivtsova; [kosivtsova\\_o\\_v@sechenov.ru](mailto:kosivtsova_o_v@sechenov.ru)

**For reference:** Kosivtsova OV, Starchina YuA, Urtenov KA, Belkina VV. Dizziness in elderly patients: discussion based on a clinical observation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):85–89. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-85-89

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в последнее время увеличивается число пациентов старшего возраста, имеющих два и более хрониче-

ских заболеваний, принимающих более пяти лекарственных препаратов ежедневно на регулярной основе. Полиморбидность и полипрагмазия значительно повышают

трудности ведения таких пациентов — заболевания могут отягощать друг друга, а медикаментозное лечение одного заболевания может вызвать обострение другого [1]. До 48% всех пожилых пациентов предъявляют жалобы на головокружение, которое может сопровождаться неустойчивостью и часто приводит к падениям и травмам [2]. Основными причинами головокружения у пожилых людей, как и у пациентов более молодого возраста, в большинстве случаев являются патология периферического вестибулярного аппарата (доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение — ДППГ, вестибулярный нейронит, болезнь Меньера и др.), реже патология ствола головного мозга и/или мозжечка в результате острой сосудистой патологии, объемных образований задней черепной ямки и др.), а также функциональные расстройства (постуральное перцептивное персистирующее головокружение) [3–7]. При ведении пациентов пожилого возраста с головокружением необходимо учитывать наличие сопутствующих заболеваний, которые могут оказывать негативное влияние на выраженность головокружения и неустойчивости. Например, сахарный диабет приводит к развитию диабетической полиневропатии и усилению неустойчивости при ходьбе, ортостатическая гипотензия усиливает головокружение и неустойчивость при перемене положения тела и может привести к падениям и травмам. Следует отметить, что среди пожилых людей широко распространена ортостатическая гипотензия, которая может возникать на фоне неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний, а также при приеме некоторых лекарственных препаратов, таких как диуретики, блокаторы альфа-адренорецепторов, антигипертензивные препараты и блокаторы кальциевых каналов [8].

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пожилых людей часто выявляется лейкоареоз — диффузное поражение белого вещества головного мозга в результате липогиалиноза и атероматоза на фоне артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперхолестеринемии. Основные клинические проявления, ассоциированные с лейкоареозом, представлены когнитивными расстройствами, а также нарушениями походки, неустойчивостью и падениями [9, 10]. В одном из исследований была установлена прямая корреляция между выраженностью головокружения и неустойчивости у пациентов без конкретной причины и степенью лейкоареоза [11]. По мнению авторов, вероятно, это связано с корково-подкорковым разобщением у пациентов пожилого возраста. Таким образом, острое вестибулярное головокружение у пожилых пациентов с наличием хронического сосудистого повреждения головного мозга протекает с более выраженными головокружениями и неустойчивостью с падениями. С другой стороны, в условиях реальной клинической практики пациентам старшего возраста с остро развившимся вестибулярным головокружением нередко ошибочно устанавливается диагноз острого инсульта при обнаружении лейкоареоза на МРТ или компьютерной томографии (КТ). При этом не диагностируется периферическая вестибулопатия, пациенты не получают эффективной терапии, что значительно снижает их качество жизни и приводит к развитию тревожно-депрессивных расстройств [4, 5, 12].

В качестве примера приводим собственное клиническое наблюдение.

## Клиническое наблюдение

**Пациентка А., 84 лет, поступила в неврологическое отделение с жалобами на головокружение в виде ощущения падения и иллюзии движения предметов, возникающее при поворотах головы, длящееся несколько секунд; неуверенность при ходьбе, страх падения; чувство страха, тревоги, периодически возникающее ощущение сердцебиения.**

Со слов пациентки известно, что пять дней назад утром после сна при попытке встать возникло сильное головокружение в виде иллюзии вращения предметов перед глазами, пациентка упала, ударилась головой о подлокотник кресла; была тошнота и общая слабость. По неотложным показаниям госпитализирована в стационар. В приемном отделении были выполнены КТ и МРТ головного мозга. При КТ головы данных, свидетельствующих о наличии костно-травматических изменений, не получено. При проведении МРТ обнаружена выраженная церебральная микроангиопатия (3-я степень по шкале Фазекас). После проведенного лечения, которое включало винпоцетин, пирацетам, зуфиллин, беллатаминал, больная была выписана на третий день по собственному желанию с диагнозом «пребывающее нарушение мозгового кровообращения в вертебробазилярной системе». В стационаре были назначены антиагреганты, увеличена доза гипотензивного препарата, так как при поступлении фиксировались повышенные значения артериального давления (АД). Из анамнеза известно, что впервые приступ вращательного головокружения возник два года назад. Головокружение было связано с изменением положения тела и длилось несколько секунд, сопровождалось тошнотой и однократной рвотой. За два года пациентка пять раз была госпитализирована в различные стационары с диагнозами: транзиторная ишемическая атака, дорсопатия шейного отдела позвоночника, астено-ипохондрический синдром, дисциркуляторная энцефалопатия, вертебробазилярная недостаточность, вестибулярные кризы, межпозвоноковый остеохондроз шейного отдела позвоночника с задними протрузиями дисков  $C_{VI-VII}$  с вертебробазилярной недостаточностью. Около месяца назад у пациентки появились ощущения головокружения невражательного характера и неустойчивость при ходьбе, возникающие при переходе из горизонтального положения в вертикальное; вышеуказанные проявления длятся около 2–3 мин и самостоятельно регрессируют.

Во всех стационарах проводились сосудистая, ноотропная, метаболическая терапия, физиотерапия. Пациентка получила инвалидность III группы.

Из перенесенных заболеваний отмечает детские инфекции, туберкулез легких в детстве, простудные заболевания. На протяжении примерно 5 лет отмечаются умеренные подъемы АД, максимум до 140/90 мм рт. ст., больная принимала атенолол, который около месяца назад был заменен на комбинированный лекарственный препарат (сартан + диуретик).

Соматический осмотр: кожные покровы нормальной окраски, в правой лобно-височной области подкожная гематома диаметром около 15 см. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыханий — 17 в минуту, тоны сердца ясные, ритмичные. АД — 104/58 мм рт. ст., пульс — 64 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Мочиспускание в норме, симптом поколачивания по поясничной области — отрицательный.

Пациентка в сознании, правильно ориентирована в месте и времени, нет выраженных когнитивных нарушений. Отмечается вынужденное положение головы, чуть с наклоном в сторону, больная ограничивает движения головой. Со сторо-

ны черепных нервов патологии не выявлено Зрачки  $D=S$ , фотореакции сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме. При выполнении пробы Дикса—Холлпайка и при повороте головы влево возникает нистагм с ротаторным компонентом, направленный вверх в сторону левого уха, сопровождающийся системным головокружением длительностью до нескольких секунд. Симптомы орального автоматизма. Сила в конечностях удовлетворительная. Сухожильные рефлексы равномерные. Патологических знаков нет. Чувствительных расстройств не выявлено. Пальценосовую пробу, коленно-пяточную пробу выполняют удовлетворительно. В пробе Ромберга устойчива. Походка осторожная, просит ее поддерживать, так как боится упасть.

Данные дополнительных методов обследования: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови — в пределах нормы. Триплексное сканирование магистральных артерий головы на шее — признаки нестенозирующего атеросклероза, комплекс интима—медиа утолщен (1,8 мм). ЭКГ — ритм синусовый, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Ортостатическая проба: после 5 мин в положении лежа на спине АД — 105/64 мм рт. ст., пульс — 64 уд/мин. Через 2 мин после вертикализации — 82/46 мм рт. ст., пульс — 76 уд/мин.

По Монреальской шкале оценки когнитивного статуса — 26 баллов.

Диагноз: ДППГ с поражением левого заднего полукружного канала. Ортостатическая гипотензия. Ушиб мягких тканей головы. Постуральное персистирующее перцептивное головокружение.

Для купирования приступа вестибулярного головокружения и вегетативных расстройств в виде тошноты и рвоты на три дня пациентке был назначен Арлеверт по 1 таблетке 3 раза в день. Пациентке был выполнен реабилитационный маневр Эпли с положительным эффектом в виде регресса вращательного головокружения и нистагма. Терапевтом подобрана оптимальная антигипертензивная терапия, которая привела к регрессу ортостатической гипотензии. С пациенткой была проведена разъяснительная беседа, продемонстрирован комплекс вестибулярной гимнастики. Наблюдение пациентки в течение месяца показало стойкий положительный эффект.

### Обсуждение

Анализируя анамнестически эпизод вестибулярного головокружения, который был расценен как проходящее нарушение мозгового кровообращения в вертебробазиллярной системе, можно рассуждать о неправомерности данного диагноза. С большой степенью вероятности у пациентки на протяжении двух лет наблюдались эпизоды ДППГ. Пациентка пять раз за последние два года была госпитализирована в разные стационары, где ей выставлялись различные диагнозы и назначалось большое количество различной медикаментозной терапии. Ни в одном из стационаров пациентке не был проведен отоневрологический осмотр и не диагностирована периферическая вестибулопатия, не разъяснена суть ее заболевания, что привело к формированию тревожно-депрессивного расстройства. За месяц до данного эпизода ДППГ пациентке была скорректирована гипотензивная терапия, которая включала в себя комбинацию двух препаратов, что привело к развитию ортостатической гипотензии. Присоединившийся рецидив ДППГ на фоне ортостатической гипотензии вызвал у пациентки 84 лет падение с ушибом мягких тканей головы.

ДППГ является наиболее распространенным видом головокружения, возникающим примерно в 20% всех случаев периферической вестибулопатии [4, 13]. Хотя ДППГ может возникнуть в любой период жизни, чаще оно встречается у пациентов старшего возраста с пиком заболеваемости между 5-м и 7-м десятилетием жизни, вероятно, из-за повышения риска отслойки отоконий с возрастом [14]. Этиология связана с механическим отделением отолитовых фрагментов от утрикулярной макулы и их миграцией в один из полукружных каналов. Наиболее предпочтительным способом лечения у пожилых пациентов являются репозиционные маневры, которые могут успешно освободить пораженный полукружный канал, даже если выполнение маневра затруднено из-за ортопедических проблем, ограничивающих движения в шейном отделе позвоночника [14]. Наличие в анамнезе инсульта или нестабильности в шейном отделе позвоночника требует индивидуального подхода и оценки рисков при выполнении репозиционного маневра Эпли с разгибанием в шейном отделе позвоночника [13, 14].

Вестибулярные супрессоры обычно не рекомендуются пожилым пациентам для лечения ДППГ в связи с нежелательными явлениями и повышением риска падений, особенно сразу после проведения репозиционного маневра. У пациентов с выраженными проявлениями ДППГ такие препараты, как дименгидринат в сочетании с циннаризином, могут способствовать кратковременному контролю нейровегетативных симптомов (тошнота, бледность, рвота, потливость) и облегчать состояние пациента, не повышая при этом риск падений [15].

У  $2/3$  пациентов после проведения репозиционного маневра могут сохраняться на протяжении 6–20 дней остаточные явления в виде ощущения головокружения, неустойчивости при ходьбе, слабости [16, 17]. Эти симптомы могут негативно повлиять на качество жизни пациентов и ограничить их ежедневную активность. Возрастное ухудшение состояния вестибулярной системы способствует снижению компенсаторных возможностей у пожилых пациентов с вестибулярной дисфункцией и часто приводит к остаточному головокружению и неустойчивости. Предлагаемая фармакотерапия остаточного головокружения включает бензодиазепины, дименгидринат и бетагистин. Однако, как было указано выше, назначение таких препаратов пожилым пациентам требует особой осторожности, должно быть ограничено несколькими днями и использоваться только в случаях наличия соответствующих симптомов. Тем не менее успешное лечение остаточного головокружения может иметь особое значение для предотвращения развития стойкого постурально-перцептивного головокружения (ПППГ) [18]. Исследования показали, что раннее выявление и быстрое лечение ДППГ имеют важное значение для снижения частоты остаточного головокружения, особенно у пожилых пациентов, подверженных риску падения [16, 17].

ДППГ часто рецидивирует, частота рецидивов ДППГ, по данным литературы, значительно варьирует: от 16 до 50% [19], а в некоторых исследованиях показано, что частота рецидивов прямо коррелирует со старением [19–21]. Другими важными кофакторами, влияющими на частоту рецидивов, являются дефицит витамина D, остеопороз, постменопауза [20–22]. Некоторые недавние проспективные рандомизированные исследования показали влияние профилактиче-

ского приема добавок, содержащих витамин D, на частоту возникновения ДППГ [22, 23].

Арлеверт представляет собой фиксированную комбинацию дименгидрината с циннаризином и действует на периферические и центральные механизмы развития вестибулярного головокружения. Как было сказано ранее, дименгидринат используется для купирования приступа головокружения и не замедляет естественные процессы адаптации и габитуации [24]. Недавнее клиническое исследование показало эквивалентность дименгидрината и диазепам при лечении острого головокружения в условиях неотложной медицинской помощи [25]. У пожилых пациентов, получавших бензодиазепины, чаще наблюдались побочные эффекты (например, сильная сонливость, головокружение, спутанность сознания, неустойчивость) и требовалась корректировка дозы и продолжительности терапии в связи с возрастной почечной недостаточностью. Дименгидринат вызывал меньший седативный эффект, чем бензодиазепины, и по этой причине его рекомендуют в качестве начального лечения, особенно у пожилых пациентов [25]. Действие дименгидрината направлено на блокаду гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов и холинергических мускариновых рецепторов. Дименгидринат подавляет передачу сигнала в вестибулярных ядрах и в центрах вегетативной регуляции, блокирует возбуждающие импульсы из лабиринта, что позволяет применять его при головокружении как центрального, так и периферического генеза. Дополнительное преимущество при головокружениях различной этиологии имеет комбинация дименгидрината с циннаризином, блокатором кальциевых каналов. Основное действие циннаризина направлено на

нормализацию тока эндолимфы во внутреннем ухе и препятствию сокращения сосудистой полоски, на регуляцию повышенной возбудимости лабиринта. Дополнительное действие препятствует сужению сосудов и стимулирует кровотока как во внутреннем ухе, так и в головном мозге [26]. Фиксированная комбинация с двойным механизмом действия позволяет снизить дозы до 40 мг дименгидрината и 20 мг циннаризина, что обеспечивает хорошую переносимость [26]. Длительность приема индивидуальна – от нескольких дней при периферической вестибулопатии до месяца при центральном вестибулярном головокружении.

Пожилых пациентов, страдающих хроническим головокружением, необходимо обучить вестибулярной гимнастике, проинформировать о важности ее регулярного проведения для сохранения устойчивости и физической активности [27].

## Заключение

Головокружение является одной из распространенных жалоб среди пожилых людей и часто осложняется падениями и травмами. У пожилых пациентов сопутствующие заболевания, лекарственная терапия, физиологическое старение организма ухудшают течение заболевания и значительно снижают физическую активность пациента и качество жизни. У пожилых пациентов часто ошибочно диагностируется сосудистое головокружение, при этом не определяются периферические причины головокружения, не проводится эффективная терапия. Выявление и эффективное лечение, например, ДППГ и ортостатической гипотензии позволяет существенно помочь пожилому пациенту.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012 Jul 7;380(9836):37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2. Epub 2012 May 10.
- Casani AP, Navari E. Dizziness and prevention of falls in the elderly. *Geriatr Care*. 2017;3:75-7. doi: 10.4081/gc. 2017.7160
- Косивцова ОВ, Яворская СА, Фатеева ТГ. Лечение вестибулярного головокружения у полиморбидного пациента. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):96-101. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-96-101 [Kosivtsova OV, Yavorskaya SA, Fateeva TG. Vestibular vertigo treatment in a polymorbid patient. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):96-101. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-96-101 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Антоненко ЛМ, Силина ЕВ. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2S):1-10. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2S-1-10 [Parfenov VA, Antonenko LM, Silina EV. Benign paroxysmal positional vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2S):1-10. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2S-1-10 (In Russ.)].
- 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 concept of vascular vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-4-11 (In Russ.)].
- Косивцова ОВ, Старчина ЮА. Болезнь Меньера в практике невролога. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):103-9. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-103-109 [Kosivtsova OV, Starchina YuA. Meniere's disease in the practice of a neurologist. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):103-9. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-103-109 (In Russ.)].
- 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. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-4-11 (In Russ.)].
- Fortin M, Soubhi H, Hudon C, et al. Multimorbidity's many challenges. *BMJ*. 2007 May 19;334(7602):1016-7. doi: 10.1136/bmj.39201.463819.2C
- Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, et al. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med*. 2008 Oct 27;168(19):2118-24. doi: 10.1001/archinte.168.19.2118. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2009 Jan 12;169(1):89.
- Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 [Kulesh AA, Emelin AYU, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cere-

- bral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 (In Russ.).]
11. 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
  12. Лаврик СЮ, Борисов АС, Шпрах ВВ, Михалеви́ч ИМ. Практика ведения пациентов с позиционным головокружением: ошибки в диагностике и лечении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(3):22-6. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-22-26 [Lavrik SYu, Borisov AS, Shprakh VV, Mikhalevich IM. Managing patients with positional vertigo: diagnostic pitfalls and treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(3):22-6. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-22-26 (In Russ.).]
  13. Von Brevem M, Radtke A, Lezius F, et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Jul;78(7):710-5. doi: 10.1136/jnnp.2006.100420. Epub 2006 Nov 29.
  14. Kim JS, Zee DS. Clinical practice. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med.* 2014 Mar 20;370(12):1138-47. doi: 10.1056/NEJMcп1309481
  15. Lim YH, Kang K, Lee HW, et al. Gait in Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Front Neurol.* 2021 Feb 12;12:633393. doi: 10.3389/fneur.2021.633393
  16. Teggi R, Giordano L, Bondi S, et al. Residual dizziness after successful repositioning maneuvers for idiopathic benign paroxysmal positional vertigo in the elderly. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011 Apr;268(4):507-11. doi: 10.1007/s00405-010-1422-9
  17. 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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(6):71-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-71-77 (In Russ.).]
  18. Застенская ЕН, Антоненко ЛМ. Коморбидные расстройства и терапия при персистирующем постуральном перцептивном головокружении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(4):66-73. doi: 10.14412/2074-2711-2023-466-73 [Zastenskaya EN, Antonenko LM. Comorbid disorders and therapy of persistent postural perceptual dizziness. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(4):66-73. doi: 10.14412/2074-2711-2023-466-73 (In Russ.).]
  19. Jeong SH, Choi SH, Kim JY, et al. Osteopenia and osteoporosis in idiopathic benign positional vertigo. *Neurology.* 2009 Mar 24;72(12):1069-76. doi: 10.1212/01.wnl.0000345016.33983.e0
  20. Sfakianaki I, Binos P, Karkos P, et al. Risk Factors for Recurrence of Benign Paroxysmal Positional Vertigo. A Clinical Review. *J Clin Med.* 2021 Sep 24;10(19):4372. doi: 10.3390/jcm10194372
  21. Chen J, Zhang S, Cui K, Liu C. Risk factors for benign paroxysmal positional vertigo recurrence: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2021 Nov;268(11):4117-27. doi: 10.1007/s00415-020-10175-0. Epub 2020 Aug 24.
  22. Беденко АС, Антоненко ЛМ. Дефицит витамина D при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении. *Consilium Medicum.* 2021;23(11):858-61. doi: 10.26442/20751753.2021.11.201141 [Bedenko AS, Antonenko LM. Vitamin D deficiency in benign paroxysmal positional vertigo. *Consilium Medicum.* 2021;23(11):858-61. doi: 10.26442/20751753.2021.11.201141 (In Russ.).]
  23. 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 [Zamergrad MV, Morozova SV. 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.).]
  24. Hahn A, Sejna I, Stefflova B, et al. A fixed combination of cinnarizine/dimenhydrinate for the treatment of patients with acute vertigo due to vestibular disorders: a randomized, reference-controlled clinical study. *Clin Drug Investig.* 2008;28(2):89-99. doi: 10.2165/00044011-200828020-00003
  25. Shih RD, Walsh B, Eskin B, et al. Diazepam and Meclizine Are Equally Effective in the Treatment of Vertigo: An Emergency Department Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Emerg Med.* 2017 Jan;52(1):23-7. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.09.016. Epub 2016 Oct 24.
  26. Pianese CP, Hidalgo LO, Gonzalez RH, et al. New approaches to the management of peripheral vertigo: efficacy and safety of two calcium antagonists in a 12-week, multinational, double-blind study. *Otol Neurotol.* 2002 May;23(3):357-63. doi: 10.1097/00129492-200205000-00023
  27. Иванова ГЕ, Кунельская НЛ, Парфенов ВА и др. Вестибулярная реабилитация в комплексной терапии вестибулярного головокружения (согласованное мнение экспертов). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(1):114-21. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-114-121 [Ivanova GE, Kunelskaya NL, Parfenov VA, et al. Vestibular rehabilitation in complex therapy of vestibular vertigo (consensus of experts). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(1):114-21. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-114-121 (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
02.05.2024/29.07.2024/30.07.2024

### 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.

Косивцова О.В. <https://orcid.org/000-0001-5827-9428>  
Старчина Ю.А. <https://orcid.org/000-0001-6624-5500>  
Уртенев К.А. <https://orcid.org/0009-0006-8207-8320>  
Белкина В.В. <https://orcid.org/0009-0005-6141-632X>

# Симуляция и функциональное двигательное расстройство



Евдокимов К.М., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.

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

Функциональные двигательные расстройства (ФДР) часто встречаются в клинической практике невролога, и интерес специалистов к данной проблеме в последнее время заметно увеличивается. На основе нейровизуализационных, нейрофизиологических и нейропсихологических исследований были предложены различные концепции патофизиологии ФДР. Одним из сложных вопросов является выделение ФДР в отдельную группу, отличную от фиктивного расстройства и симуляции. В настоящее время предлагаются отдельные критерии ФДР, фиктивного расстройства и симуляции, в том числе в Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11); однако в них остается много спорных положений, ключевые из которых рассматриваются в настоящей статье.

**Ключевые слова:** функциональное двигательное расстройство; психогенное двигательное расстройство; конверсионное расстройство; фиктивное расстройство; симуляция.

**Контакты:** Константин Михайлович Евдокимов; [k.m.evdokimov@gmail.com](mailto:k.m.evdokimov@gmail.com)

**Для ссылки:** Евдокимов КМ, Федотова ЕЮ, Иллариошкин СН. Симуляция и функциональное двигательное расстройство. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(4):90–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-90-97

*Malingering and functional movement disorder*  
*Evdokimov K.M., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N.*  
*Research Center of Neurology, Moscow*  
*80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia*

Functional movement disorders (FMD) are frequently encountered in the clinical practice of neurologists. Recently, the interest of specialists in FMD has increased. Based on neuroimaging, neurophysiological and neuropsychological studies, concepts of the pathophysiology of FMD have been proposed. A difficult issue is differentiation of FMD from factitious disorder and malingering. Diagnostic criteria for FMD, factitious disorder, and malingering are currently proposed, including in ICD-11, but they still contain many controversial provisions, the most important of which are discussed in this article.

**Keywords:** functional movement disorder; psychogenic movement disorder; conversion disorder; factitious disorder; malingering.

**Contact:** Konstantin Mikhailovich Evdokimov; [k.m.evdokimov@gmail.com](mailto:k.m.evdokimov@gmail.com)

**For reference:** Evdokimov KM, Fedotova EYu, Illarioshkin SN. Malingering and functional movement disorder. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):90–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-90-97

Функциональное двигательное расстройство (ФДР), являющееся подтипом функционального неврологического расстройства (ФНР), может проявляться тремором, дистонией, миоклонусом, паркинсонизмом, нарушением речи, походки и другими расстройствами движений [1, 2]. Наряду с ФНР выделяют также фиктивное (притворное) расстройство и симуляцию, отдельные внешние признаки которых могут встречаться и у пациентов с ФДР, что приводит к сложностям в постановке правильного диагноза. Фиктивное расстройство и симуляция отличаются от ФНР наличием задокументированной фальсификации симптомов и явной выгоды от имеющегося состояния. Выделяют первичную выгоду, при которой основной целью является получение заботы и сострадания вследствие наличия тяжелого заболевания, и вторичную, при которой основная цель – материальная выгода или улучшение социального статуса.

В последние годы понимание ФДР значительно расширилось и претерпело существенные изменения. Наблюдается значительный рост числа публикаций, посвященных

ФДР, широко обсуждаются вопросы терминологии [1, 3–5]. «Психогенные» и «конверсионные» двигательные расстройства были переименованы в «функциональные» для уменьшения стигматизации состояния пациентов и облегчения объяснения пациенту причин развития заболевания [5]. В 2017 г. организовано международное общество по ФНР ([www.fndsociety.org](http://www.fndsociety.org)). Также наблюдается рост интереса нейропсихологов к фиктивному расстройству и симуляции [6, 7]. Внедряются и совершенствуются новые методы оценки пациентов, подозреваемых в симуляции заболевания [6–8].

В данной статье мы разберем критерии диагностики ФДР и распознавания лиц с фиктивными расстройствами и симуляцией в рамках данного перекрывающегося спектра состояний, а также рассмотрим патофизиологию ФДР.

## Функциональные двигательные расстройства

ФДР относятся к группе заболеваний, находящихся на границе неврологии и психиатрии [5]. Основные клинические проявления ФДР имеют прямое отношение к невроло-

гической семиотике, и для дифференциальной диагностики ФДР с другими неврологическими заболеваниями необходим существенный неврологический опыт. С другой стороны, с психиатрической патологией ФДР сближают отсутствие четкой структурной/микроструктурной патологии мозга и фоновые психиатрические состояния, сопровождающие ФДР. В связи с вышеуказанным «дуализмом» и клинической неопределенностью ФДР длительно оставались вне серьезного внимания как неврологов, так и психиатров. На отсутствие должного внимания к проблеме дополнительно повлияла стигматизация таких больных, которые рассценивались как «конверсионные» или «психогенные», близкие к симулятивным.

ФДР зарегистрированы у людей во всех возрастных группах [9, 10]. Средний возраст дебюта ФДР – 35–39 лет [2]. Среди пациентов преобладают женщины (60–80%), гендерный разрыв меньше в раннем и позднем возрасте [11]. Среди гиперкинезов наиболее часто представлены тремор (26,3%) и дистония (14,4%), но стоит отметить, что сочетание симптомов наблюдается почти у каждого третьего пациента (28%). ФДР может иметь как персистирующее течение с постоянным нарастанием и последующей стабилизацией симптомов, так и флуктуирующее течение с периодическим усилением и ослаблением симптоматики, иногда – с полным регрессом симптомов.

Первоначальными и наиболее широко признанными диагностическими критериями являются критерии Фана–Уильямса, предложенные в 1988 г. [12]. Согласно данным критериям:

- документально подтвержденным ФДР является такое состояние, когда достигнуто стойкое улучшение на фоне психотерапии или применения плацебо либо симптомы исчезают, когда больной уверен, что его не видят;
- клинически установленное ФДР – это двигательное расстройство, непостоянное во времени либо не вписывающееся в клиническую картину органического двигательного расстройства; также присутствует хотя бы один признак из перечисленных: другие ложные неврологические симптомы, множественные соматизации, какое-либо очевидное психическое заболевание, феномен отвлекаемости, чрезмерная замедленность;
- категория *вероятных ФДР* основывается на наличии либо движений, несовместимых с органическими двигательными расстройствами, либо множественных психогенных признаков, либо соматизации;
- категория *возможных ФДР* требует наличия только эмоционального расстройства.

Впоследствии Н. Shill и Р. Gerber [13] уделили больше внимания анамнезу, включая наличие боли, хронической усталости и возможной вторичной выгоды. А. Gupta и А.Е. Lang предложили дополнить клиническую картину электрофизиологическим исследованием для диагностики сложных случаев тремора или миоклонуса [14, 15]. На сегодняшний день считается, что диагноз должен основываться на позитивных критериях диагностики, которые включают как клинические (феноменологическая изменчивость, непоследовательность, непостоянство симптомов, внушаемость, отвлекаемость, подавляемость [16]), так и нейрофизиологические признаки. Следует учитывать

клиническую картину в целом, а не единичные клинические факты.

Согласно Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) ФДР рассматриваются как в группе диссоциативных расстройств с неврологическими симптомами (код 6B60.8) куда входят хорей, миоклонус, тремор, дистония, лицевой спазм, паркинсонизм или дискинезии, так и среди заболеваний нервной системы (код 8A00.3 – функциональный паркинсонизм, код 8A02.3 – функциональная дистония или мышечные спазмы, код 8A04.4 – функциональный тремор). Критерии диагностики ФДР по МКБ-11 следующие:

- А. Непроизвольное нарушение или прерывистость нормальной интеграции двигательных, сенсорных или когнитивных функций, длящееся по меньшей мере несколько часов.
- В. Клинические проявления не согласуются с определенным заболеванием нервной системы или другим медицинским состоянием.
- С. Симптомы не связаны с эпизодами других диссоциативных расстройств – трансового расстройства, диссоциативного расстройства идентичности.
- Д. Симптомы не объясняются лучшим образом другим психическим расстройством.
- Е. Симптомы не обусловлены воздействием веществ или лекарств на центральную нервную систему, включая эффекты отмены, не возникают исключительно во время гипнагогических или гипнопомпических состояний и не обусловлены нарушением цикла сна-бодрствования.
- Г. Симптомы приводят к значительным нарушениям в личной, семейной, социальной, образовательной, профессиональной или других важных сферах функционирования.

### Патофизиология ФДР

Возникновение ФДР зачастую связано с травматическим или неблагоприятным жизненным событием. Острое начало чаще встречается у пациентов с выраженной острой психической травмой (например, угроза смерти), а прогрессирующее – с хроническим стрессом и физическим перенапряжением. В целом, хотя у большинства пациентов есть некоторые признаки детских, сексуальных или других психологических травм либо выраженного стресса в анамнезе, встречаются случаи без психологической травмы в анамнезе, поэтому сегодня существует тенденция меньше полагаться на наличие психологических факторов при постановке диагноза. При этом стоит отметить, что имеются данные, показывающие, что стресс в раннем возрасте может влиять на развитие центральной нервной системы и впоследствии приводить к меньшей устойчивости к стрессу во взрослой жизни [17]. Предшествующее неврологическое или соматическое заболевание, физические травмы или медицинские вмешательства, включая хирургические, могут являться факторами риска развития ФДР [18].

Показано, что для ФДР первичным патофизиологическим процессом в развитии заболевания являются изменения в функционировании нейрональных сетей головного мозга; нейросетевые перестройки были подтверждены рядом работ с применением функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [19].

Контроль движений осуществляется в первичной моторной коре (М1), дополнительной моторной коре (ДМК) и премоторной коре (ПМК), которые тесно связаны с медиальными структурами лобной доли и поясной извилиной. Связи поясной извилины с островковой долей образуют сеть определения значимости (salience network), с помощью которой организм может сосредоточить свои ограниченные перцептивные и когнитивные ресурсы на определенном подмножестве доступных сенсорных данных. Эта сеть участвует в interoцепции, т. е. получает информацию о функционировании внутренних органов, гомеостазе, генерирует эмоции и влечения, и поэтому, вероятно, разрабатывает долгосрочные и краткосрочные цели. Кроме того, моторные области связаны с лимбической системой, сетями контроля внимания и правым височно-теменным узлом (ВТУ), роль которого состоит в осознании самостоятельного осуществления / произвольности действия (self-agency).

При ФДР пациент чувствует, что патологическое движение является «непроизвольным», т. е. пациент не осознает, что он является активным субъектом, выполняющим действие. В одном из исследований, оценивающем осознание произвольности движений у пациентов с функциональным тремором, с помощью фМРТ сравнивались «непроизвольные» патологические движения и имитирующие их произвольные движения. Было выявлено, что во время регистрации непроизвольных движений отмечались гипоактивность правого ВТУ и снижение его функциональных связей с сенсомоторными (сенсомоторная кора и червь мозжечка) и лимбическими (вентральная передняя поясная кора и правый вентральный стриатум) областями [20]. В другом исследовании было показано снижение функциональных связей правого ВТУ не только с вышеуказанными областями, но и с ДМК с обеих сторон и правой островковой корой [21], также имеются данные об изменении других областей головного мозга [22].

Условно произвольность движения при ФДР может быть оценена с помощью нейрофизиологических методов. Намеренные произвольные движения (например, взять стакан со стола), сопровождающиеся активацией ДМК и ПМК, могут быть идентифицированы на электроэнцефалограмме как потенциал готовности (Bereitschaftspotential) [23, 24]. При ФДР выявление потенциала готовности (на примере пациентов с функциональным миоклонусом) свидетельствует, что гиперкинез формируется и осуществляется как произвольное движение. Данные нейрофизиологических исследований указывают на то, что двигательная команда, генерируемая в М1, и ее «проксимальный» контроль в ПМК и ДМК функционируют нормально [3]. Помимо потенциала готовности, в диагностических целях используется электромиография (ЭМГ). ЭМГ-активность функциональных гиперкинезов аналогична произвольной попытке повторить гиперкинез и значительно отличается от органических гиперкинезов. У пациентов с ФДР никогда не бывает быстрого кортикального миоклонуса (длительность ЭМГ-активности менее 100 мс) или высокочастотного тремора (с частотой более 10 Гц). Однако данные методы не оценивают «вышестоящие» уровни контроля движений.

В дезинтеграции «осознавания произвольности» движений при ФДР, вероятно, играет роль нарушение механиз-

мов подавления чувствительных стимулов. В норме при совершении произвольных движений происходит подавление N20- и N30-сигналов соматосенсорных вызванных потенциалов, которое снижается у пациентов с ФДР [25]. Контроль входящих чувствительных стимулов важен для планирования движений, для осознания произвольности осуществляемых движений, а также для прогнозирования эмоций [26].

Нарушение interoцепции может служить одной из причин формирования ФДР вследствие снижения эмоционального осознания и недостаточной интеграции эмоциональной, когнитивной и висцеросоматической входящей информации [26]. Было показано, что у пациентов с ФДР отмечается гиперактивность миндалины по сравнению с контрольной группой при неявной обработке негативных эмоций (ярости и грусти по «лицам Экмана») [27]. При ФДР также отмечаются следующие нарушения обработки эмоций: чрезмерное аффективное (вегетативное) возбуждение и гипербдительность, связанные с угрозой; неоптимальная регуляция эмоций, вероятно, включающая как недостаточную, так и избыточную регуляцию в отдельных случаях у одного и того же человека; нарушения в субъективной интерпретации аффективных стимулов (нарушения эмоционального интеллекта) [28].

Таким образом, несмотря на феноменологические доказательства произвольности патологических двигательных паттернов при ФДР, первопричиной их считаются нарушения в восприятии себя как субъекта двигательного акта, т. е. субъективно со стороны самого больного движения лишены волевых ощущений и чувства самостоятельного выполнения действия [29]. При наличии же доказательств намеренной фальсификации двигательных нарушений для получения выгоды устанавливается диагноз не функционально, а фиктивного расстройства или симуляции.

#### Фиктивные расстройства

Фиктивные расстройства (factitious disorders) – группа состояний, при которых человек симулирует, индуцирует или фальсифицирует симптомы заболевания, повреждения или травмы ввиду внутренней мотивации с целью принятия роли больного. Фиктивное расстройство имеет множество названий, наиболее известным из которых является синдром Мюнхгаузена [30]. Средний возраст постановки диагноза фиктивного расстройства составляет около 40 лет. Во время подробного сбора анамнеза часто выясняется, что расстройство присутствовало, не будучи обнаруженным, в течение многих лет. Частота встречаемости фиктивных расстройств составляет около 0,5–1% среди всех пациентов [31], из них у половины отмечается симптоматика неврологического характера [32, 33].

Важный критерий достоверной постановки диагноза фиктивного расстройства – подтвержденная фальсификация медицинских симптомов. Диагноз фиктивного расстройства следует рассматривать только при наличии неопровержимых доказательств, что предпринимались намеренные действия, преувеличивающие, искажающие, имитирующие или вызывающие симптомы болезни либо повреждения при отсутствии явной вторичной выгоды. Вызывающе болезненное поведение таких пациентов заставляет других видеть в них неимоверно страдающих, и это может привести к неоправданному врачебному вмешательству.

Фиктивное расстройство часто сочетается с выраженными расстройствами личности и взаимоотношений. Стоит отметить, что у 78% пациентов имелись родственники с психиатрическими заболеваниями. Суицидальные случаи среди пациентов с фиктивным расстройством свидетельствуют о том, что данное расстройство может быть проявлением серьезной психопатологии [34].

Распознавание фальсификации в значительной степени зависит от опыта и установок врачей. M.D. Feldman и S.J. Eisendrath выделяют следующие признаки наличия фиктивного расстройства (по [35]):

1. Пациент обращался за лечением во множество разных клиник с различными диагнозами.
2. Пациент является непоследовательным, сообщает информацию избирательно, вводит в заблуждение, сопротивляется предоставлению доступа к внешним источникам информации.
3. Течение болезни нетипично и не соответствует картине предполагаемого заболевания.
4. Обнаруживается, что некоторые результаты были сфабрикованы самим пациентом или по крайней мере усугублены в результате самостоятельных манипуляций.
5. Во время курса лечения могут быть обнаружены материальные доказательства надуманной причины (например, скрытый катетер или лигатура, наложенная на конечность, чтобы вызвать отек).
6. Пациент прогнозирует ухудшение состояния или происходит обострение заболевания незадолго до выписки.
7. Пациент не следует диагностическим и терапевтическим рекомендациям или нарушает порядок в медицинском учреждении.
8. Имеются данные лабораторных или других исследований, которые опровергают информацию, предоставленную пациентом.
9. Пациент имеет опыт работы в сфере здравоохранения.
10. Пациент занимается беспричинной, самовозвеличивающей ложью.

В МКБ-10 фиктивное расстройство (код F68.1) относится к классу «Психические расстройства и расстройства поведения» и определяется тем, что *пациент неоднократно симулирует симптомы без видимой причины и может даже причинить себе вред, чтобы вызвать симптомы или признаки заболевания*. В МКБ-11 фиктивное расстройство (код 6D50) описано более широко, и к обязательным признакам фиктивного расстройства по МКБ-11 относят следующие:

- A. Симулирование, фальсификация или преднамеренное провоцирование медицинских, психологических или поведенческих признаков, симптомов или травм, связанных с выявленным обманом. Если присутствует ранее существовавшее расстройство или болезнь, индивид намеренно усугубляет существующие симптомы, или фальсифицирует, или вызывает дополнительные симптомы.
- B. Человек обращается за лечением или иным образом представляет себя больным, травмированным или ослабленным на основании поддельных, фальсифицированных или самостоятельно вызванных признаков, симптомов или травм.

C. Вводящее в заблуждение поведение не мотивируется очевидными внешними вознаграждениями или стимулами (например, получением пособий по инвалидности или уклонением от уголовного преследования).

D. Такое поведение лучшим образом не объясняется другим психическим расстройством.

При этом фиктивное расстройство может быть переклассифицировано в симуляцию, если впоследствии будет обнаружена вторичная выгода, связанная с финансовым/правовым контекстом.

### Симуляция

Симуляция (malingering) – состояние, при котором человек симулирует, индуцирует или фальсифицирует симптомы заболевания, повреждения или травмы с целью получения вторичной выгоды. Имеются данные, что симулирование инвалидизирующего заболевания с целью выплаты пособия по инвалидности происходит среди взрослых в 45–59% случаев. По оценкам, выплаты по симулированным психическим расстройствам у взрослых в США в 2011 г. составили 20 млрд долларов [36]. При этом получение первичной выплаты стимулирует рентные установки людей с симуляцией на поиск причин последующих выплат для поддержания таким образом своего материального положения [37].

В настоящее время не существует четких критериев симуляции двигательных расстройств. Симуляция чаще встречается в судебно-психиатрической практике и устанавливается судебно-психиатрическим экспертом, при этом указывается что должно быть исключено фиктивное расстройство [38]. В 1999 г. впервые были предложены критерии для выявления симулированных нейрокогнитивных нарушений [39]. В 2020 г. были предложены обновленные критерии симуляции, включающие не только нейрокогнитивные, но и соматические и психические нарушения, признанные Американской академией клинической нейропсихологии [8, 40]. Согласно предложенным критериям, симуляция определяется как *сознательное притворство или преувеличение нейрокогнитивных, соматических или психиатрических симптомов с целью получения материальной выгоды и помощи или уклонения от формальных обязанностей, ответственности или нежелательного результата*.

A. Во время обследования присутствуют четко идентифицируемые и существенные внешние мотивы для симуляции или преувеличения нарушений, направленные на достижение определенного результата.

B. Несостоятельное предъявление симптомов при осмотре, свидетельствующее о притворстве или преувеличении.

C. Имеются одно или несколько заметных расхождений между состоянием при осмотре, данными дополнительных исследований и/или описанием симптомов и доказательствами.

D. Поведение полностью не объясняется другим заболеванием, психиатрическим нарушением или нарушением развития.

В МКБ-11 симуляция (код QC30; в МКБ-10 – Z76.5) относится к классу «факторы, влияющие на состояние здоровья или обращение в медицинские организации» и имеет

более четкое определение – это притворство, намеренное создание или значительное преувеличение физических или психологических симптомов либо намеренное неправильное отнесение подлинных симптомов к несвязанному событию или серии событий, когда это мотивировано внешними стимулами или вознаграждениями, такими как уклонение от обязанностей или работы; смягчение наказания; получение лекарств (в том числе наркотических); получение незаслуженного вознаграждения в виде выплат по инвалидности или возмещения ущерба от телесных повреждений.

**Дифференциальная диагностика рассматриваемых состояний**

Вопрос об объединении ФДР, фиктивного расстройства и симуляции в одну группу или рассмотрения их как несвязанных состояний неоднократно ставился в литературе, потому что они имеют сходную картину и в большинстве случаев возникают трудности при их дифференцировке [41, 42].

Существующее на сегодняшний день их разделение на отдельные состояния является относительно недавним (см. рисунок). В частности, симуляция была выделена в отдельный компонент в том числе и для того, чтобы выявлять случаи, когда люди пытаются получить материальные пособия без необходимых на то оснований [43]. Четкого алгоритма дифференцирования ФДР (например, тремора) от фиктивного расстройства и симуляции в настоящее время не существует. Помимо клинического несоответствия органическому заболеванию, нужно учитывать дополнительные признаки, указанные выше. Существующие нейropsychологические критерии для диагностики фиктивного расстройства и симуляции носят описательный характер и основаны на клиническом осмотре без дополнительных методов обследования. При этом стоит отметить, что основным различием критериев фиктивного расстройства и симуляции является природа выгоды (внутренние психологические цели или внешняя мотивация), что невозможно установить в реальной клинической практике. Для определения симуляции необходимо привлекать судебно-психиатрического эксперта, имеющего большой опыт работы с такой группой пациентов. Поэтому

в критериях фиктивного расстройства отмечается, что если будет обнаружена вторичная выгода, то состояние может быть переопределено в симуляцию. Ключевые признаки, позволяющие дифференцировать данные состояния, обобщены в таблице.



*Континуум состояний, при которых обследуемый выполняет «роль больного»  
Continuum of conditions in which the subject plays the “role of the patient”*

*Сравнение признаков, характерных для функциональных расстройств, фиктивных расстройств и симуляции (адаптировано из [44–47])*

*Comparison of features characteristic of functional disorders, fictitious disorders and malingering (adapted from [44–47])*

Признак	Функциональное расстройство	Фиктивное расстройство	Симуляция
Произвольность симптомов	Непроизвольные	Произвольные	Произвольные
Подтверждение наличия фальсификации (включая юридические аспекты)	Нет	Да	Да
Мотивация	Нет	Первичная выгода (быть больным)	Вторичная выгода (материальная или социальная выгода)
Эффективность от двигательной терапии, психотерапии и (при необходимости) медикаментозного лечения	Может быть высокой	Часто низкая	Не применимо для симуляции
Комплаентность проводимой терапии	Может быть высокой	Часто низкая	Не применимо для симуляции
Необходимость очной врачебной комиссии, включающей психиатров*	Нет	Да	Да, включая судебно-психиатрического эксперта
Наличие нейропсихологических критериев	Нет	Да	Да

*Примечание.* \* – согласно зарубежным рекомендациям.

Одним из часто обсуждаемых инструментов для определения фальсификации симптомов (помимо тщательного сбора информации, в том числе из нескольких различных источников) является проведение нейропсихологического обследования и тестов на достоверность симптомов (Symptom Validity Testing, SVT-тесты) и результатов (Performance Validity Testing, PVT) [48]. Принцип данных тестов заключается в том, что человеку предлагается выбрать один из двух предложенных ответов. Учитывая их вероятностный характер, случайный выбор ответов без размышлений должен приводить к результату, близкому к 50%. Таким образом, если человек набирает значительно меньше 50%, это указывает на то, что он намеренно выбирает неправильные ответы [49]. Использование результатов тестов неоднозначно. Некоторые исследователи воспринимают намеренный выбор неправильных ответов как «признание в симуляции» [50], другие – в качестве дополнительного метода, оценивающего достоверность анамнеза, собранного со слов пациента [51].

Необходимо отметить, что при ФДР могут встречаться элементы вторичной выгоды. Кроме того, 23–38% пациентов с ФДР получают ложнонегативные результаты в SVT/PVT-тестах, что может с большой вероятностью указывать на наличие элементов фальсификации симптомов, дополнительно усложняя дифференцирование данных состояний. M.J. Edwards и соавт. [44], основываясь на патофизиологии ФДР, считают, что наличие признаков симуляции не связано с наличием ФДР и их нужно рассматривать как два отдельных состояния.

В противоположность этому, существует мнение, что между ФДР и фиктивным расстройством нет четкой демаркационной границы, так как на сегодняшний день нет инструментов объективизации «осознанности» и «неосознанности» нарушений движений. Нейропсихолог К.В. Вооне отмечает, что нейрофизиологически и клинически функциональные гиперкинезы аналогичны произвольным движениям. При обоих состояниях – при ФДР и при фиктивном расстройстве – наблюдаются определенные психологические нарушения: нарушение «внутреннего диалога», алек-

ситимия. Таким образом, ввиду схожести этих состояний, по мнению К.В. Вооне, для функциональных нарушений концепция «неосознанности», наоборот, может мешать терапевтическому процессу, снимая с пациента ответственность за результат лечения, утверждая роль «жертвы» и тем самым ухудшая прогноз [52, 53].

Несмотря на наличие различных теоретических точек зрения на данный континуум состояний, в клинической практике врачам, сталкивающимся с такими пациентами, необходимо определить, к какому состоянию следует отнести данный случай и как обосновывать тот или иной диагноз в рамках категорий МКБ. При этом в рамках имеющейся практики стоит учитывать тот факт, что ФДР, которые преимущественно диагностируются и ведутся неврологами, в настоящее время имеют «психиатрический» код по МКБ-10, в связи с этим требуется дополнительная консультация психиатра для установления диагноза. В свою очередь, часто такие пациенты отказываются от консультации во избежание стигматизации психиатрической патологией.

Постановка диагнозов функционального расстройства, фиктивного расстройства и выявление симуляции обременены тем фактом, что малая доля таких пациентов согласится с диагнозом и не будет обращаться в другие клиники и/или оспаривать его путем жалоб в соответствующие инстанции. Такой потенциальный сценарий, обусловленный выставлением «неудобного» диагноза, формирует контур отрицательной обратной связи, из-за чего врачи зачастую оставляют в диагнозе «органическую» патологию и направляют пациента на медико-социальную экспертизу с целью получения группы инвалидности (вследствие чего пациенты с симуляцией добиваются желаемого результата). В настоящее время крайне актуальным является вопрос об организации врачебных консилиумов с участием неврологов, психиатров, нейропсихологов для постановки данных диагнозов. Следует помнить, что правильный диагноз функционального расстройства или фиктивного расстройства позволит предложить пациентам наиболее эффективные методы лечения данных состояний.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дюкова ГМ, Голубев ВЛ. Функциональные гиперкинезы. В кн.: Функциональные неврологические расстройства: диагностика и терапия. Москва: МЕДпресс-информ; 2022. С. 311–42.
2. Hallett M, Aybek S, Dworetzky BA, et al. Functional neurological disorder: new subtypes and shared mechanisms. *Lancet Neurol.* 2022 Jun;21(6):537–50. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00422-1. Epub 2022 Apr 14. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2022 Jun;21(6):e6. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00179-X
3. Hallett M. Free Will, Emotions and Agency: Pathophysiology of Functional Movement Disorder. In: LaFaver K, Maurer CW, Nicholson TR, Perez DL, editors. Functional Movement Disorder: An Interdisciplinary Case-Based Approach. Cham: Springer International Publishing; 2022. P. 13–26.
4. Hallett M, Stone J, Carson A, editors. Handbook of Clinical Neurology. Functional Neurologic Disorders. 1<sup>st</sup> ed. Vol. 139. Elsevier; 2016. P. 680.
5. Edwards MJ, Stone J, Lang AE. From psychogenic movement disorder to functional movement disorder: it's time to change the name. *Mov Disord.* 2014 Jun;29(7):849–52. doi: 10.1002/mds.25562. Epub 2013 Jul 10.
6. Velsor S, Rogers R. Differentiating factitious psychological presentations from malingering: Implications for forensic practice. *Behav Sci Law.* 2019 Jan;37(1):1–15. doi: 10.1002/bsl.2365. Epub 2018 Sep 17.
7. Chafetz MD, Bauer RM, Haley PS. The other face of illness-deception: Diagnostic criteria for factitious disorder with proposed standards for clinical practice and research. *Clin Neuropsychol.* 2020 Apr;34(3):454–76. doi: 10.1080/13854046.2019.1663265. Epub 2019 Sep 19.
8. Sherman EMS, Slick DJ, Iverson GL. Multidimensional Malingering Criteria for Neuropsychological Assessment: A 20-Year Update of the Malingered Neuropsychological Dysfunction Criteria. *Arch Clin Neuropsychol.* 2020 Aug 28;35(6):735–64. doi: 10.1093/arclin/aaa019
9. Harris SR. Psychogenic movement disorders in children and adolescents: an update. *Eur J Pediatr.* 2019 Apr;178(4):581–5. doi: 10.1007/s00431-019-03317-8. Epub 2019 Jan 11.
10. Chouksey A, Pandey S. Functional Movement Disorders in Elderly. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2019 Jul 30;9. doi: 10.7916/tohm.v0.691

11. Lidstone SC, Costa-Parke M, Robinson EJ, et al; FMD GAP Study Group. Functional movement disorder gender, age and phenotype study: a systematic review and individual patient meta-analysis of 4905 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Jun;93(6):609-16. doi: 10.1136/jnnp-2021-328462. Epub 2022 Feb 25.
12. Fahn S, Williams DT. Psychogenic dystonia. *Adv Neurol*. 1988;50:431-55.
13. Shill H, Gerber P. Evaluation of clinical diagnostic criteria for psychogenic movement disorders. *Mov Disord*. 2006 Aug;21(8):1163-8. doi: 10.1002/mds.20921
14. Gupta A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol*. 2009 Aug;22(4):430-6. doi: 10.1097/WCO.0b013e32832dc169
15. Иванова ЕО, Федотова ЕЮ. Функциональные двигательные расстройства: позитивные критерии диагностики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):125-30. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-125-130 [Ivanova EO, Fedotova EYu. Functional movement disorders: positive diagnostic criteria. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):125-30. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-125-130 (In Russ.)].
16. Aybek S, Perez DL. Diagnosis and management of functional neurological disorder. *BMJ*. 2022 Jan 24;376:o64. doi: 10.1136/bmj.o64
17. Lecei A, van Winkel R. Hippocampal pattern separation of emotional information determining risk or resilience in individuals exposed to childhood trauma: Linking exposure to neurodevelopmental alterations and threat anticipation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Jan;108:160-70. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.11.010. Epub 2019 Nov 16.
18. Stone J, Carson A, Aditya H, et al. The role of physical injury in motor and sensory conversion symptoms: a systematic and narrative review. *J Psychosom Res*. 2009 May;66(5):383-90. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.07.010. Epub 2008 Dec 17.
19. Perez DL, Nicholson TR, Asadi-Pooya AA, et al. Neuroimaging in Functional Neurological Disorder: State of the Field and Research Agenda. *Neuroimage Clin*. 2021;30:102623. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102623. Epub 2021 Mar 11.
20. Voon V, Gallea C, Hattori N, et al. The involuntary nature of conversion disorder. *Neurology*. 2010 Jan 19;74(3):223-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ca00e9
21. Maurer CW, LaFaver K, Ameli R, et al. Impaired self-agency in functional movement disorders: A resting-state fMRI study. *Neurology*. 2016 Aug 9;87(6):564-70. doi: 10.1212/WNL.0000000000002940. Epub 2016 Jul 6.
22. Nicholson TR, Aybek S, Kempton MJ, et al. A structural MRI study of motor conversion disorder: evidence of reduction in thalamic volume. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Feb;85(2):227-9. doi: 10.1136/jnnp-2013-305012. Epub 2013 Sep 13.
23. Shibasaki H, Hallett M. What is the Bereitschaftspotential? *Clin Neurophysiol*. 2006 Nov;117(11):2341-56. doi: 10.1016/j.clinph.2006.04.025. Epub 2006 Jul 28.
24. Colebatch JG. Bereitschaftspotential and movement-related potentials: origin, significance, and application in disorders of human movement. *Mov Disord*. 2007 Apr 15;22(5):601-10. doi: 10.1002/mds.21323
25. Macerollo A, Chen JC, Parees I, et al. Sensory Attenuation Assessed by Sensory Evoked Potentials in Functional Movement Disorders. *PLoS One*. 2015 Jun 19;10(6):e0129507. doi: 10.1371/journal.pone.0129507
26. Jungilligens J, Paredes-Echeverri S, Popkirov S, et al. A new science of emotion: implications for functional neurological disorder. *Brain*. 2022 Aug 27;145(8):2648-63. doi: 10.1093/brain/awac204
27. Aybek S, Nicholson TR, O'Daly O, et al. Emotion-motion interactions in conversion disorder: an fMRI study. *PLoS One*. 2015 Apr 10;10(4):e0123273. doi: 10.1371/journal.pone.0123273
28. Pick S, Goldstein LH, Perez DL, Nicholson TR. Emotional processing in functional neurological disorder: a review, biopsychosocial model and research agenda. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jun;90(6):704-11. doi: 10.1136/jnnp-2018-319201. Epub 2018 Nov 19.
29. Hallett M. Physiology of psychogenic movement disorders. *J Clin Neurosci*. 2010 Aug;17(8):959-65. doi: 10.1016/j.jocn.2009.11.021. Epub 2010 May 20.
30. Дюкова ГМ. Синдром Мюнхгаузена в клинической практике. *Лечение заболеваний нервной системы*. 2015;1(16):27-34. [Diukova GM. Munchhausen syndrome in clinical practice. *Lechenie zabolovaniy nervnoy sistemy*. 2015;1(16):27-34 (In Russ.)].
31. Jafferany M, Khalid Z, McDonald KA, Shelley AJ. Psychological Aspects of Factitious Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018 Feb 22;20(1):17nr02229. doi: 10.4088/PCC.17nr02229
32. Jimenez XF, Nkanginieme N, Dhand N, et al. Clinical, demographic, psychological, and behavioral features of factitious disorder: A retrospective analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020 Jan-Feb;62:93-5. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2019.01.009. Epub 2019 Jan 31.
33. Bass C, Jones D. Psychopathology of perpetrators of fabricated or induced illness in children: case series. *Br J Psychiatry*. 2011 Aug;199(2):113-8. doi: 10.1192/bjp.bp.109.074088
34. Blumenfeld EM, Gautam M, Akinyemi E, Mahr G. Suicidality in Factitious Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2020 May 21;22(3):19102534. doi: 10.4088/PCC.19102534
35. Bass C, Wade DT. Malingering and factitious disorder. *Pract Neurol*. 2019 Apr;19(2):96-105. doi: 10.1136/practneurol-2018-001950. Epub 2018 Nov 13.
36. Chafetz M, Underhill J. Estimated costs of malingered disability. *Arch Clin Neuropsychol*. 2013 Nov;28(7):633-9. doi: 10.1093/arclin/act038. Epub 2013 Jun 25.
37. Одинцова МА. Специфика проявления рентной установки в поведении человека. *Ярославский педагогический вестник*. 2010;(2):192-6. [Odintsova MA. Conception of the Rental Aim in Psychology and Peculiarity of Its Demonstration in a Person's Behavior. *Yaroslavskii pedagogicheskii vestnik = Yaroslavl Pedagogical Bulletin*. 2010;(2):192-6 (In Russ.)].
38. Сафуанов ФС. Симуляция психического расстройства: социально-психологический аспект. *Российский психиатрический журнал*. 2018;(4):48-55. [Safuanov FS. Simulyatsiya psikhicheskogo rasstroystva: sotsial'no-psikhologicheskii aspekt. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal = Russian Journal of Psychiatry*. 2018;(4):48-55 (In Russ.)].
39. Slick DJ, Sherman EM, Iverson GL. Diagnostic criteria for malingered neurocognitive dysfunction: proposed standards for clinical practice and research. *Clin Neuropsychol*. 1999;13(4):545-61. doi: 10.1076/1385-4046(199911)13:04;1-Y;FT545
40. Sweet JJ, Heilbronner RL, Morgan JE, et al. American Academy of Clinical Neuropsychology (AACN) 2021 consensus statement on validity assessment: Update of the 2009 AACN consensus conference statement on neuropsychological assessment of effort, response bias, and malingering. *Clin Neuropsychol*. 2021 Aug;35(6):1053-106. doi: 10.1080/13854046.2021.1896036. Epub 2021 Apr 6.
41. Bass C, Halligan P. Factitious disorders and malingering: challenges for clinical assessment and management. *Lancet*. 2014 Apr 19;383(9926):1422-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62186-8. Epub 2014 Mar 6.
42. Galli S, Tatu L, Bogousslavsky J, Aybek S. Conversion, Factitious Disorder and Malingering: A Distinct Pattern or a Continuum? *Front Neurol Neurosci*. 2018;42:72-80. doi: 10.1159/000475699. Epub 2017 Nov 17.
43. Kanaan RA, Wessely SC. The origins of factitious disorder. *Hist Human Sci*. 2010;23(2):68-85. doi: 10.1177/0952695109357128
44. Edwards MJ, Yogarajah M, Stone J. Why functional neurological disorder is not feigning or malingering. *Nat Rev Neurol*. 2023 Apr;19(4):246-56. doi: 10.1038/s41582-022-00765-z. Epub 2023 Feb 16.

45. Nielsen G, Stone J, Buszewicz M, et al. Physio4FMD: protocol for a multicentre randomised controlled trial of specialist physiotherapy for functional motor disorder. *BMC Neurol.* 2019;19(1):242. doi: 10.1186/s12883-019-1461-9
46. Bass C, Halligan P. Factitious disorders and malingering in relation to functional neurologic disorders. *Handb Clin Neurol.* 2016;139:509-20. doi: 10.1016/B978-0-12-801772-2.00042-4
47. Kola S, LaFaver K. Updates in Functional Movement Disorders: from Pathophysiology to Treatment Advances. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2022;22(5):305-11. doi: 10.1007/s11910-022-01192-9. Epub 2022 Apr 19.
48. Suesse M, Wong VW, Stamper LL, et al. Evaluating the Clinical Utility of the Medical Symptom Validity Test (MSVT): A Clinical Series. *Clin Neuropsychol.* 2015;29(2):214-31. doi: 10.1080/13854046.2015.1022226. Epub 2015 Mar 23.
49. Bush SS, Ruff RM, Tröster AI, et al. Symptom validity assessment: practice issues and medical necessity NAN policy & planning committee. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005 Jun;20(4):419-26. doi: 10.1016/j.acn.2005.02.002
50. Larrabee GJ, Rohling ML. Neuropsychological differential diagnosis of mild traumatic brain injury. *Behav Sci Law.* 2013 Nov-Dec;31(6):686-701. doi: 10.1002/bsl.2087. Epub 2013 Sep 16.
51. Merten T, Merckelbach H. Symptom Validity Testing in Somatoform and Dissociative Disorders: A Critical Review. *Psychol Injury Law.* 2013;6(2):122-37. doi: 10.1007/s12207-013-9155-x
52. Boone KB. Neuropsychological evaluation of somatoform and other functional somatic conditions. Boone KB, editor. New York: Routledge; 2017.
53. Boone KB, Armistead-Jehle P, Ginger A, et al. Assessment of Feigned Cognitive Impairment A Neuropsychological Perspective. 2<sup>nd</sup> ed. Boone KB, editor. New York: Guilford Press; 2021.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
15.01.2024/04.04.2024/05.04.2024

#### 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.

Евдокимов К.М. <https://orcid.org/0000-0001-6217-4151>  
Федотова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>  
Иллариошкин С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

# Авиандр – новый оригинальный препарат для терапии тревожных расстройств



Парфенов В.А.

Кафедра 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  
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

При тревожном расстройстве (ТР) эффективны образовательные программы, психотерапия (когнитивно-поведенческая терапия – КПТ, релаксационные методы), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Значительная часть пациентов с ТР не получают эффекта от терапии СИОЗС и СИОЗСН, прекращают их прием из-за нежелательных явлений, поэтому актуален поиск новых лекарственных средств. К новым лекарственным средствам, показавшим эффективность при ТР, относится Авиандр, действие которого вызвано блокадой серотонинергических 5-HT<sub>7</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>-рецепторов, адренергических 2<sub>A</sub>, 2<sub>B</sub> и 2<sub>C</sub>-рецепторов, а также гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов. В экспериментальных моделях на животных показано, что Авиандр оказывает существенное анксиолитическое и антидепрессивное действие. Эффективность и безопасность Авиандра были изучены при генерализованном ТР (ГТР) в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании, проведенном в 17 центрах Российской Федерации. Пациенты с ГТР (n=129; средний возраст – 42,5±13,1 года; 75% – женщины) были рандомизированы на прием Авиандра в дозе 40 мг/сут (группа 1; n=42) или 60 мг/сут (группа 2; n=44) либо плацебо (ПЛ; группа 3; n=43) на период 8 нед. Оценка эффективности проводилась с использованием Шкалы тревожности Гамильтона (Hamilton Anxiety Scale, HAM-A), Шкалы депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Scale, HAM-D), Шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI-S). Через 8 нед лечения отмечено снижение тревожности по шкале HAM-A на 53,7; 47,7 и 16,3% в 1, 2 и 3-й группах пациентов соответственно, что указывало на значимое (p<0,002) преимущество Авиандра над ПЛ, достижение первичного критерия эффективности. По всем вторичным критериям эффективности (HAM-A, HAM-D, CGI-S, CGI-I) также установлено значимое (p<0,001–0,009) преимущество в группах лечения над группой ПЛ. Нежелательные явления чаще встречались в группе 2 (60 мг/сут), но не чаще в группе 1 (40 мг/сут), чем в группе ПЛ. Поэтому лечение ГТР Авиандром в дозе 40 мг/сут расценено как оптимальное и рекомендовано для терапии ТР. В настоящее время Авиандр начинает использоваться при ТР в нашей стране, поэтому будут получены результаты его использования в реальной клинической практике. При ТР оптимально использование Авиандра в дозе 40 мг/сут не менее чем в течение 12 нед, в комбинации с образовательной программой, при возможности с КПТ и эффективным лечением сочетанных заболеваний.

**Ключевые слова:** тревожное расстройство; генерализованное тревожное расстройство; Авиандр; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

**Контакты:** Владимир Анатольевич Парфенов; [vladimirparfenov@mail.ru](mailto:vladimirparfenov@mail.ru)

**Для ссылки:** Парфенов В.А. Авиандр – новый оригинальный препарат для терапии тревожных расстройств. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(4):98–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-98-102

## *Aviandr is a new original drug for treating anxiety*

*Parfenov V.A.*

*Department 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  
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia*

Educational programs, psychotherapy (cognitive behavioural psychotherapy – CBP, relaxation methods), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) are effective in anxiety disorders (AD). In a significant proportion of patients with AD, treatment with SSRIs and SNRIs is ineffective and is discontinued due to adverse events, so the search for new drugs is needed. One of the new drugs that have been shown to be effective in AD is Aviandr, which blocks serotonergic 5-HT<sub>7</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> and 5-HT<sub>6</sub> receptors, adrenergic 2<sub>A</sub>, 2<sub>B</sub> and 2<sub>C</sub> receptors and histamine H<sub>1</sub> receptors. In experimental animal models, Aviander has been shown to have significant anxiolytic and antidepressant effects. The efficacy and safety of Aviandr was investigated in patients with generalized AD (GAD) in a double-blind, placebo-controlled, randomized study conducted in 17 centers in the Russian Federation. Patients with GAD (n=129; mean age 42.5±13.1 years; 75% women) were randomized to receive Aviandr 40 mg/day (group 1; n=42) or 60 mg/day (group 2; n=44) or placebo (PL; group 3; n=43) for a period of 8 weeks. Efficacy was assessed using the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A), Hamilton Depression Scale (HAM-D) and Clinical Global Impression Scale (CGI-S). After 8 weeks of treatment, anxiety according to HAM-A scale decreased by 53.7, 47.7 and 16.3% in group 1, 2 and 3, respectively, indicating a significant (p<0.002) benefit of Aviandr over PL and fulfilling the primary efficacy criterion. A significant (p<0.001–0.009) advantage of the treatment groups over the PL group was also observed for all secondary efficacy criteria (HAM-A, HAM-D, CGI-S, CGI-I). Adverse events occurred more frequently in group 2 (60 mg/day), but not more frequently in group 1 (40 mg/day) than in the PL group. Therefore, treatment of GAD with Aviandr at a dose of 40 mg/day is considered opti-

*mal and recommended for the treatment of AD. Currently, Avian-dr starts being used in AD in our country, so the results of its use in real-life clinical practice will be available. In AD, the optimal use of Avian-dr is at a dose of 40 mg/day for at least 12 weeks in combination with an educational program, if possible with CBP and effective treatment of comorbidities.*

**Keywords:** anxiety disorder; generalized anxiety disorder; Avian-dr; selective serotonin reuptake inhibitors; selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors.

**Contact:** Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

**For reference:** Parfenov VA. Avian-dr is a new original drug for treating anxiety. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(4):98–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-98-102

### Вопросы лечения тревожных расстройств

Тревожное расстройство (ТР) — одно из распространенных психических заболеваний, проявляющееся социальной фобией, генерализованным ТР (ГТР), агорафобией и/или паническим расстройством. Широкая распространенность ТР, его хроническое течение, частое сочетание с другими заболеваниями приводят к тому, что ТР является девятой по частоте причиной нетрудоспособности [1].

ТР часто отмечается при различных соматических и неврологических заболеваниях, при этом часто сложно установить, носит оно вторичный характер или представляет собой сочетанное первичное ТР. Более чем половина пациентов с ТР страдают и депрессивным расстройством [2]. Пациенты с ТР имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, артрита, сахарного диабета и заболеваний легких [3]. Причинами более высокой заболеваемости могут быть как непосредственное влияние негативных психологических факторов, ассоциированных с ТР, так и частое нарушение здорового образа жизни, редкое регулярное лечение заболеваний. Наличие ТР повышает риск смерти в 1,5 раза вследствие заболеваний и в 2,4 раза вследствие других причин (несчастных случаев, травм, самоубийств и т. п.) [4].

ТР часто не диагностируются, поэтому пациенты не получают эффективного лечения и происходит прогрессирование симптомов заболевания [5]. При этом важно отметить, что эффективное лечение ТР не только уменьшает проявления заболевания, но и повышает качество жизни пациентов, их функциональное состояние. Менее 25% пациентов с ТР используют хотя бы одно из возможных направлений терапии, при этом менее чем каждый четвертый из них получает адекватную эффективную терапию [5]. Первую линию терапии ТР составляют образовательная программа, психотерапия и лекарственные средства; сложно провести сравнение психотерапии и лекарственной терапии по эффективности, но есть основания предполагать, что они оказывают близкий по силе положительный эффект [6]. При выборе терапии следует учитывать предпочтения пациентов, возможное негативное отношение как к лекарственным средствам, так и к психотерапии; большое значение имеют образовательная программа, информирование пациента о заболевании, возможностях его эффективного лечения. Если пациенты получают лечение, которое предпочитают, то отмечается более высокая частота приверженности терапии и положительного эффекта [7]. При ведении пациентов с ТР большое значение имеют выявление сочетанных депрессивных, соматических и неврологических заболеваний и их эффективное лечение.

В качестве психотерапии наиболее часто используется когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), различные методики релаксации, терапия осознанности (вариант КПТ),

при этом в последние годы психологические методы часто используются с использованием интернета [8]. По данным рандомизированного исследования, включившего 276 пациентов с ТР [9], терапия осознанности не уступает по эффективности эсциталопраму, одному из эффективных селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Метаанализ 65 исследований, включивших 5048 пациентов с ГТР, показал высокую эффективность КПТ как в отношении относительно быстрого (в течение 12 нед) уменьшения симптомов, так и в отношении отдаленных результатов лечения [10]. В настоящее время КПТ рассматривается как первая линия терапии ГТР [10]. Ограничениями применения КПТ служат ее высокая стоимость, дефицит специалистов в общей медицинской практике, что в определенной степени решается использованием отдаленных и групповых методов терапии, при этом отдаленные методы КПТ не уступают по эффективности очной КПТ [11]. Большое значение могут иметь образовательные программы для пациентов, которые предшествуют КПТ, а также лекарственная терапия ГТР, позволяющая добиться быстрого положительного эффекта и усиливающая эффект КПТ [10]

К препаратам первой линии в лекарственной терапии ТР относят СИОЗС и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). В метаанализе A. Slee и соавт. [12] показана эффективность дулоксетина, венлафаксина, эсциталопрама при ГТР. Эффективность СИОЗС и СИОЗСН наиболее высока при выраженных проявлениях ТР и менее значительна при легкой степени ТР [13], при которой, вероятно, положительный эффект может быть получен только от образовательных программ и психотерапии. Из других лекарственных групп отмечена эффективность при ГТР прегабалина и кветиапина, однако прием кветиапина часто вызывает побочные эффекты и вследствие этого отмену лечения [12].

Бензодиазепины используются при ТР в течение длительного времени, они дают быстрый положительный эффект, но, в отличие от СИОЗС и СИОЗСН, не приводят к отдаленным положительным эффектам, часто вызывают нежелательные побочные эффекты, сопровождаются зависимостью, поэтому в настоящее время не относятся к препаратам первой линии и используются преимущественно в комбинированной терапии в течение короткого времени [14].

Значительная часть пациентов с ТР не получают эффекта от лекарственной терапии, многие пациенты прекращают прием лекарственных средств из-за нежелательных явлений (НЯ), поэтому актуален поиск новых препаратов для лечения такого распространенного заболевания, как ТР. К новым лекарственным средствам, доказавшим эффективность при ТР, относится Авиандр.

### Механизм действия Авиандра, результаты экспериментальных исследований

По фармакологическому действию Авиандр имеет сходство с мirtазапином, однако результаты исследований I и II фазы показали, что, в отличие от мirtазапина, он не вызывает таких НЯ, как повышение аппетита, повышение массы тела и сонливость [15]. Фармакологическое действие Авиандра вызвано блокадой серотонинергических рецепторов 5-НТ<sub>7</sub> (K<sub>i</sub> = 153 pM) и 5-НТ<sub>2A</sub>, 5-НТ<sub>2C</sub>, 5-НТ<sub>6</sub> (K<sub>i</sub> = 1,2–2,0 nM), адренергических 2<sub>A</sub>, 2<sub>B</sub> и 2<sub>C</sub>-рецепторов (K<sub>i</sub> = 0,41–3,6 nM) и гистаминовых Н<sub>1</sub>-рецепторов (K<sub>i</sub> = 0,58 nM) [15]. Такой механизм действия, как предполагается, позволяет обеспечить существенное анксиолитическое и антидепрессивное действие и избежать негативных эффектов, свойственных СИОЗС и СИОЗСН. В экспериментальных моделях на животных показано, что Авиандр обладает существенным анксиолитическим и антидепрессивным действием, оказывает положительный эффект как при наличии, так и при отсутствии когнитивных нарушений [15].

Безопасность, переносимость и фармакокинетические свойства Авиандра были изучены на добровольцах в дозах 2, 4, 10 и 20 мг [16]. При этом отмечен благоприятный профиль безопасности; наблюдаемые НЯ, преимущественно со стороны центральной нервной системы, были легкими по выраженности, кратковременными и не требовали отмены препарата; не зарегистрировано серьезных НЯ. Максимальная концентрация препарата достигалась через 1 ч, время полувыведения препарата составляло 8 ч. В дальнейшем изучались дозы 40 мг/сут (2 раза по 20 мг) и 60 мг/сут (3 раза по 20 мг) в течение 4 дней [16]. Также отмечены благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость, не зарегистрировано серьезных НЯ.

Полученные данные об эффективности и безопасности Авиандра в экспериментальных исследованиях и на добровольцах послужили основанием для проведения изучения его эффективности и безопасности у пациентов с ГТР.

### Применение Авиандра при ГТР

Эффективность и безопасность Авиандра при ГТР были изучены в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании, проведенном в 17 российских центрах [16]. Пациенты с ГТР (n=129) в возрасте 18 лет и старше (75% – женщины; средний возраст – 42,5±13,1 года) были рандомизированы на прием Авиандра в дозе 40 мг/сут (группа 1; n=42) или 60 мг/сут (группа 2; n=44) либо плацебо (ПЛ; группа 3; n=43) на период 8 нед.

Диагноз ГТР устанавливался психиатром на основании истории заболевания, клинического интервью, тестирования по Шкале тревожности Гамильтона (Hamilton Anxiety Scale, HAM-A), Шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI-S). Критерии включения по данным тестирования при скрининге и рандомизации: ≥20 баллов по шкале HAM-A, ≥2 баллов по показателям 1 и 2 (тревожное настроение, напряжение), ≥4 баллов

по шкале CGI-S. Не включались в исследование пациенты, если они имели сочетанные диагнозы депрессивного эпизода, рекуррентного депрессивного расстройства, биполярного аффективного расстройства, психоза, шизофрении, панического расстройства, фобического тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, соматоформного расстройства, нарушения пищевого поведения, обсессивно-компульсивного расстройства.

Оценка эффективности препарата Авиандр проводилась с использованием шкалы HAM-A, Шкалы депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Scale, HAM-D), CGI-S, CGI-I, визуальной аналоговой шкалы для оценки дневной сонливости (ВАШ). Оценка безопасности проводилась путем регистрации НЯ и показателей жизненно важных функций. Первичным критерием эффективности служило снижение на 50% и более баллов по шкале HAM-A на 8-й неделе лечения в сравнении с исходным показателем (частота достижения этого показателя в группе лечения и ПЛ). В качестве вторичных критериев эффективности использовались снижение на 8-й неделе в сравнении с исходным общим баллом по шкале HAM-A, общего балла по подшкалам психической и соматической тревожности шкалы HAM-A, общего балла по шкалам HAM-D, CGI-S, CGI-I и ВАШ.

Через 8 нед лечения отмечено снижение тревожности по шкале HAM-A на 53,7; 47,7 и 16,3% в группах 1, 2 и 3 соответственно (табл. 1), что указывало на значимое преимущество Авиандра над ПЛ, достижение первичного критерия эффективности. По всем вторичным критериям эффективности (HAM-A, HAM-D, CGI-S, CGI-I) также установлено значимое преимущество в группах лечения над группой ПЛ (табл. 2). Не отмечалось повышения выраженности дневной сонливости при оценке по ВАШ в группах 1 (Авиандр 40 мг/сут) и ПЛ.

Снижение тревожности отмечалось в течение первых 2 нед лечения, становилось более существенным через 8 нед и сохранялось через 1 нед после прекращения лечения.

За период наблюдения зарегистрировано 152 НЯ во всех группах (табл. 3). НЯ чаще встречались в группе 2 (прием Авиандра 60 мг/сут), чем в группе ПЛ. НЯ в группе 1 регистрировались не чаще, чем в группе ПЛ. Таким образом, лечение Авиандром в дозе 40 мг/сут было безопасным, хорошо переносилось, не вызывало серьезных НЯ, не сопровождалось синдромом отмены после завершения лечения.

Таблица 1.

*Достижение положительного эффекта (снижение тревожности по шкале HAM-A на 50% и более) в группах лечения Авиандром и ПЛ через 8 нед (первичный критерий эффективности по [16]), n (%)*

Table 1.

*Achieving a positive effect (reduction in anxiety according to HAM-A scale by 50% or more) in the Aviandr and PL treatment groups after 8 weeks (primary efficacy criterion according to [16]), n (%)*

Достижение положительного эффекта	Группа 1 (Авиандр 40 мг/сут)	Группа 2 (Авиандр 60 мг/сут)	Группа 3 (ПЛ)
Число пациентов, достигших положительного эффекта, n (%)	22 (53,7)	21 (47,7)	7 (16,3)
Значимость различий с группой ПЛ (p)	<0,002	<0,002	

**Авиандр в комплексной терапии ТР в неврологической и общей терапевтической практике**

В качестве лекарственной терапии ТР ведущее значение имеют СИОЗС и СИОЗСН. Однако их прием часто осложняется НЯ, среди которых наиболее часто встречаются тошнота, диарея, повышение тревожности в начале лечения, сексуальные нарушения, расстройства сна. Повышение тревожности на фоне приема СИОЗС и СИОЗСН часто остается длительным, существенно снижает качество жизни пациентов, поэтому часто требует присоединения к терапии анксиолитиков. Результаты проведенного исследования с использованием Авиандра при ГТР показали, что прием препарата в дозе 40 мг/сут вызывает выраженный анксиолитический эффект и не сопровождается существенными НЯ, свойственными СИОЗС и СИОЗСН, что может быть связано с особенностями фармакологического действия Авиандра (блокада Н<sub>1</sub>-рецепторов и пресинаптических альфа-адренорецепторов) [16]. При лечении ТР большое значение имеет время достижения положительного эффекта при приеме лекарственного средства. Большинство СИОЗС и СИОЗСН оказывают существенное анксиолитическое действие только через 4 нед с момента начала лечения. Авиандр обеспечивает положительный эффект уже в первые 2 нед с начала терапии [16]. В дозе 40 мг/сут он не вызывает характерных для СИОЗС и СИОЗСН НЯ, хорошо переносится пациентами. В настоящее время не проводилось сравнительных исследований Авиандра с другими лекарственными средствами, но при сравнении с имеющимися в литературе данными он не уступает пароксетину [17] и прегабалину [18]. Не изучалось применение Авиандра при депрессивных расстройствах, однако имеющиеся данные о положительном влиянии препарата на настроение пациентов с ГТР (по шкале HAM-D) указывает на его возможную эффективность и при депрессивных расстройствах, однако это требует дальнейших исследований.

**Заключение**

При ТР эффективны образовательная программа, КПТ, использование СИОЗС и СИОЗСН. Значительная часть пациентов с ТР не получают эффекта от СИОЗС и СИОЗСН, поэтому актуально применение новых

лекарственных средств. Среди них несомненный интерес представляет Авиандр, действие которого вызвано блокадой адренергических, серотонинергических и гистаминовых рецепторов. Эффективность и безопасность Авиандра

Таблица 2.

*Изменение (снижение) показателей тревожности (по шкалам HAM-D, CGI-S и CGI-I) в группах лечения Авиандром и ПЛ через 8 нед (вторичные критерии эффективности по [16]), M±σ*

Table 2.

*Change (reduction) in anxiety indices (according to HAM-D, CGI-S and CGI-I scales) in the Aviandr and PL treatment groups after 8 weeks (secondary efficacy criterion according to [16]), M±σ*

Показатели	Группа 1 (Авиандр 40 мг/сут)	Группа 2 (Авиандр 60 мг/сут)	Группа 3 (ПЛ)
Снижение общего балла по шкале HAM-A р	-11,97±1,32 0,002	-11,66±1,31 0,002	-6,58±1,29
Снижение балла по подшкале психической тревожности шкалы HAM-A р	-5,33±0,63 0,005	-5,59±0,62 0,001	-2,92±0,62
Снижение балла по подшкале соматической тревожности шкалы HAM-A р	-6,57±0,75 0,002	-6,11±0,74 0,008	-3,63±0,73
Снижение балла по шкале HAM-D р	-4,06±0,60 0,008	-4,52±0,59 0,001	-1,97±0,58
Снижение балла по шкале CGI-S р	-1,09±0,17 0,03	-1,10±0,17 0,02	-0,68±0,17
Снижение балла по шкале CGI-I р	-1,53±0,16 0,001	-1,35±0,16 0,009	-0,71±0,16

*Примечание.* р – значимость различий с группой 3 (ПЛ).

Таблица 3.

*НЯ в группах лечения Авиандром и ПЛ через 8 нед (по [16]), n (%)*

Table 3.

*AEs in the Aviandr and PL treatment groups after 8 weeks (according to [16])*

НЯ	Группа 1 (Авиандр 40 мг/сут)	Группа 2 (Авиандр 60 мг/сут)	Группа 3 (ПЛ)
<b>Желудочно-кишечные расстройства</b>	0	3 (6,8)	2 (4,7)
Боль в животе	0	1 (2,3)	1 (2,3)
Запор	0	1 (2,3)	0
Диспепсия	0	0	1 (2,3)
Тошнота	0	2 (4,5)	0
<b>Астения</b>	0	3 (6,8)	1 (2,3)
<b>Расстройства со стороны нервной системы</b>	2 (4,8)	12 (27,3)	3 (7,0)
Нарушение концентрации внимания	0	1 (2,3)	0
Головокружение	0	4 (9,1)	0
Нарушение вкуса	0	1 (2,3)	0
Головная боль	2 (4,8)	6 (13,6)	3 (7,0)
Парестезии	0	1 (2,3)	0
Сонливость	1 (2,4)	7 (15,9)	1 (2,3)
<b>Психические нарушения</b>	1 (2,4)	3 (6,8)	0
Тревожность	0	1 (2,3)	0
ТР	0	1 (2,3)	0
Бессонница	1 (2,4)	0	0
Бессонница средней степени	0	1 (2,3)	0

были показаны при ГТР в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании, в котором через 8 нед лечения отмечено значимое преимущество Авиандра над ПЛ. НЯ чаще встречались при приеме Авиандра в дозе 60 мг/сут, но при приеме в дозе 40 мг/сут — не чаще, чем при ПЛ. Поэтому Авиандр в дозе 40 мг/сут рекомендован для терапии ТР. В настоящее время Авиандр

начинает широко использоваться при ТР в нашей стране. Большое значение будут иметь результаты его использования в реальной клинической практике. При ТР оптимально использование Авиандра в дозе 40 мг/сут в течение не менее чем 12 нед в комбинации с образовательной программой, при возможности с КПТ и эффективным лечением сочетанных заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, et al; GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211–59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2. Erratum in: *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):e38. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32647-8
- Lamers F, van Oppen P, Comijs HC, et al. Comorbidity patterns of anxiety and depressive disorders in a large cohort study: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry*. 2011 Mar;72(3):341–8. doi: 10.4088/JCP.10m06176blu. Epub 2011 Jan 25.
- Momen NC, Plana-Ripoll O, Agerbo E, et al. Association between Mental Disorders and Subsequent Medical Conditions. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1721–31. doi: 10.1056/NEJMoa1915784
- Meier SM, Mattheisen M, Mors O, et al. Increased mortality among people with anxiety disorders: total population study. *Br J Psychiatry*. 2016 Sep;209(3):216–21. doi: 10.1192/bjp.bp.115.171975. Epub 2016 Jul 7.
- Alonso J, Liu Z, Evans-Lacko S, et al; WHO World Mental Health Survey Collaborators. Treatment gap for anxiety disorders is global: Results of the World Mental Health Surveys in 21 countries. *Depress Anxiety*. 2018 Mar;35(3):195–208. doi: 10.1002/da.22711. Epub 2018 Jan 22.
- Bandelow B, Reitt M, Röver C, et al. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015 Jul;30(4):183–92. doi: 10.1097/YIC.0000000000000078
- Windle E, Tee H, Sabitova A, et al. Association of Patient Treatment Preference With Dropout and Clinical Outcomes in Adult Psychosocial Mental Health Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2020 Mar 1;77(3):294–302. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3750
- Olthuis JV, Watt MC, Bailey K, et al. Therapist-supported Internet cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 12;3(3):CD011565. doi: 10.1002/14651858.CD011565.pub2
- Hoge EA, Bui E, Mete M, et al. Mindfulness-Based Stress Reduction vs Escitalopram for the Treatment of Adults With Anxiety Disorders: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2023 Jan 1;80(1):13–21. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.3679
- Papola D, Miguel C, Mazzaglia M, et al. Psychotherapies for Generalized Anxiety Disorder in Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*. 2024 Mar 1;81(3):250–9. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.3971. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2024 Mar 1;81(3):320. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.5480
- Bouchard S, Dugas MJ, Belleville G, et al. A Multisite Non-Inferiority Randomized Controlled Trial of the Efficacy of Cognitive-Behavior Therapy for Generalized Anxiety Disorder Delivered by Videoconference. *J Clin Med*. 2022 Oct 7;11(19):5924. doi: 10.3390/jcm11195924
- Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019 Feb 23;393(10173):768–77. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31793-8. Epub 2019 Jan 31. Erratum in: *Lancet*. 2019 Apr 27;393(10182):1698. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30857-8
- De Vries YA, Roest AM, Burgerhof JGM, de Jonge P. Initial severity and antidepressant efficacy for anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and posttraumatic stress disorder: An individual patient data meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2018 Jun;35(6):515–22. doi: 10.1002/da.22737. Epub 2018 Apr 16.
- Breilmann J, Giralanda F, Guaiana G, et al. Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 28;3(3):CD010677. doi: 10.1002/14651858.CD010677.pub2
- Ivachtchenko AV, Lavrovsky Y, Okun I. AVN-101: A Multi-Target Drug Candidate for the Treatment of CNS Disorders. *J Alzheimers Dis*. 2016 May 25;53(2):583–620. doi: 10.3233/JAD-151146
- Ivashchenko AA, Morozova MA, Vostokova NV, et al. Safety and efficacy of avian-dr in patients with generalized anxiety disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, pilot study. *J Psychiatry Res*. 2021 Nov;143:436–44. doi: 10.1016/j.jpsy-chires.2021.10.008. Epub 2021 Oct 11.
- Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, et al. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*. 2001 May;62(5):350–7. doi: 10.4088/jcp.v62n0508. Erratum in: *J Clin Psychiatry*. 2001 Aug;62(8):658.
- Baldwin DS, den Boer JA, Lyndon G, et al. Efficacy and safety of pregabalin in generalised anxiety disorder: A critical review of the literature. *J Psychopharmacol*. 2015 Oct;29(10):1047–60. doi: 10.1177/0269881115598411. Epub 2015 Aug 10.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
27.04.2024/01.07.2024/02.07.2024

### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the author, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The final version of the manuscript has been approved by the author.

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

# Агомелатин: фармакологический профиль, возможности применения, преимущества



Медведев В.Э.<sup>1</sup>, Котова О.В.<sup>1,2</sup>, Палин А.В.<sup>1</sup>, Михеева О.В.<sup>1</sup>, Акарачкова Е.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва;

<sup>2</sup>АНО «Международное общество “Стресс под контролем”», Москва

<sup>1</sup>Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; <sup>2</sup>Россия, 115573, Москва, ул. Мусы Джалиля, 40

Агомелатин — антидепрессант с уникальным фармакологическим действием, одновременно являющийся агонистом мелатонина и селективным антагонистом серотонина. Уникальный фармакологический профиль препарата включает свойства двойного антагониста 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов, а также свойства агониста мелатониновых MT<sub>1</sub>- и MT<sub>2</sub>-рецепторов. Действуя на рецепторы мелатонина, агомелатин ресинхронизирует нарушенные циркадные ритмы и благотворно влияет на архитектуру сна. Кроме того, агомелатин демонстрирует новый и принципиально иной механизм анксиолитического действия по сравнению с другими классами лекарств, используемых для лечения расстройств, сопровождающихся тревогой.

В статье приведены данные исследований с применением агомелатина, доказывающие хорошие результаты лечения в отношении частоты ответа и ремиссий при большом депрессивном расстройстве разной степени тяжести и генерализованном тревожном расстройстве. Агомелатин в суточной дозе 25–50 мг не только снижает уровень ангедонии, апатии, тревоги, редуцирует соматические симптомы депрессивных и тревожных расстройств, но и хорошо переносится, нормализует сексуальные дисфункции у пациентов в психиатрической и общей медицинской сети, он используется при сердечно-сосудистых, неврологических заболеваниях, после перенесенного COVID-19.

**Ключевые слова:** большое депрессивное расстройство; генерализованное тревожное расстройство; агомелатин; механизмы действия; ангедония; апатия; тревога; сексуальная дисфункция; нарушения сна; соматические симптомы депрессии; COVID-19.

**Контакты:** Владимир Эрнстович Медведев; [medvedev\\_ve@pfur.ru](mailto:medvedev_ve@pfur.ru)

**Для ссылки:** Медведев ВЭ, Котова ОВ, Палин АВ, Михеева ОВ, Акарачкова ЕС. Агомелатин: фармакологический профиль, возможности применения, преимущества. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(4):103–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-103-110

**Agomelatine: pharmacological profile, possible application, advantages**

Medvedev V.E.<sup>1</sup>, Kotova O.V.<sup>1,2</sup>, Palin A.V.<sup>1</sup>, Mikheeva O.V.<sup>1</sup>, Akarachkova E.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical Education, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow; <sup>2</sup>International Society “Stress under control”, Moscow

<sup>1</sup>6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; <sup>2</sup>40, Musy Dzhaliya St., Moscow 115573, Russia

Agomelatine is an antidepressant with a unique pharmacological action that is both a melatonin agonist and a selective serotonin antagonist. The drug's unique pharmacological profile includes the properties of a dual 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist as well as the properties of a melatonin MT<sub>1</sub> and MT<sub>2</sub> receptor agonist. Through its effect on melatonin receptors, agomelatine resynchronizes disturbed circadian rhythms and has a positive effect on sleep architecture. In addition, agomelatine shows a novel and fundamentally different mechanism of anxiolytic action compared to other classes of drugs used to treat anxiety.

The article presents studies of agomelatine that demonstrate good treatment results in terms of response rates and remission in major depressive disorder of varying severity and generalized anxiety disorder. Agomelatine in a daily dose of 25–50 mg not only reduces the degree of anhedonia, apathy, anxiety, reduces somatic symptoms of depressive and anxiety disorders, but is also well tolerated, normalizes sexual dysfunctions in patients in psychiatric and general medical networks, it is used in cardiovascular, neurological diseases, and post-COVID-19.

**Keywords:** major depressive disorder; generalized anxiety disorder; agomelatine; mechanisms of action; anhedonia; apathy; anxiety; sexual dysfunction; sleep disorders; somatic symptoms of depression; COVID-19.

**Contact:** Vladimir Ernstovich Medvedev; [medvedev\\_ve@pfur.ru](mailto:medvedev_ve@pfur.ru)

**For reference:** Medvedev VE, Kotova OV, Palin AV, Mikheeva OV, Akarachkova ES. Agomelatine: pharmacological profile, possible application, advantages. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(4):103–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-103-110

### Фармакологическое действие

Агомелатин — первый антидепрессант, который обладает моноаминергической активностью, — выпущен в 2009 г. в Европе для лечения больших депрессивных расстройств (БДР) у взрослых. Уникальный фармакологический профиль препарата включает свойства двойного антагониста 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов, а также свойства агониста мелатониновых MT<sub>1</sub>- и MT<sub>2</sub>-рецепторов. Стимуляция мелатониновых рецепторов агомелатином связана с улучшением (более ранним наступлением) сна и нормализацией (ресинхронизацией) циркадных ритмов с благотворным воздействием на структуру сна [1–3]. Поскольку у пациентов с тревожными расстройствами сон обычно нарушен, это способствует облегчению тревожных состояний [3–5].

Агомелатин проявляет противотревожную эффективность главным образом через свои антагонистические свойства в отношении 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов с агонизмом к MT<sub>1</sub>- и MT<sub>2</sub>-рецепторам. Его действие на эти рецепторы распределено по нескольким структурам мозга, таким как гиппокамп, миндалина, и оно выражается во взаимодействии с несколькими нейротрансмиттерами и нейропептидами, такими как глутамат и вазопрессин, хотя этот вопрос требует дальнейшего изучения [6, 7]. По механизму анксиолитического действия агомелатин отличается от всех других классов психотропных препаратов, используемых в настоящее время. В отличие от бензодиазепинов, агомелатин не взаимодействует ни с орто-, ни с аллостерическими участками на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторах, не связывается с чувствительной к габапентину альфа-2-дельта-субъединицей потенциалзависимых Ca<sup>2+</sup>-каналов. В отличие от буспирона, агомелатин лишен сродства к 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторам. Агомелатин усиливает высвобождение дофамина и норадреналина, в особенности в области префронтальной коры головного мозга, и не влияет на концентрацию внеклеточного серотонина [8–10].

Благодаря действию агомелатина на специфические лимбические области без влияния на уровни внеклеточного серотонина (5-НТ) препарат хорошо переносится и связан с более низкой частотой возникновения сексуальной дисфункции, желудочно-кишечных нежелательных явлений (НЯ), головной боли, увеличения массы тела, дневной сонливости и серотонинового синдрома, что отличает агомелатин от селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Кроме того, агомелатин не обладает сродством к переносчику 5-НТ, а клинические исследования подтверждают низкий риск нарушений сна или обострения тревоги в начале лечения. Это также представляет собой важное преимущество препарата по сравнению с СИОЗС, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и буспироном [8, 9].

Активация 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов подавляет аппетит. И наоборот, блокада рецепторов 5-HT<sub>2C</sub>, особенно в сочетании с антагонизмом гистаминергических и/или мускариновых рецепторов, является фактором риска увеличения аппетита и потребления пищи, ожирения и нарушения регуляции обмена веществ, что наблюдается при применении трициклических антидепрессантов и некоторых атипичных нейролептиков [11–16]. Следует отметить, что агомелатин не взаимодействует с гистаминергическими,

мускариновыми или другими классами рецепторов, ответственных за увеличение массы тела [17]. Кроме того, агомелатин является антагонистом, а не обратным агонистом 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов, поэтому он не снижает передачу, опосредованную 5-HT<sub>2C</sub>, до уровня ниже «нормального» [18, 19]. В соответствии с этим прием агомелатина сопряжен с низким риском метаболических нарушений и ожирения, что подтверждается клиническими наблюдениями в исследованиях с участием пациентов как с генерализованным тревожным расстройством (ГТР), так и с большой депрессией [20].

Агомелатин применяют для лечения депрессии, в том числе сопровождающейся тревогой.

### Результаты клинических исследований

Клинические данные об эффективности агомелатина [21] находят подтверждение и в метаанализе А. Сиргиани и соавт. [22]. В этом исследовании сравнивается эффективность 21 антидепрессанта по данным 522 исследований, включающих свыше 116 тыс. пациентов. Агомелатин входит в группу лидеров как по эффективности (наряду с amitриптилином, эсциталопрамом, миртазапином, пароксетином, венлафаксином и вортиоксетином), так и по переносимости (наряду с циталопрамом, эсциталопрамом, вортиоксетином, флуоксетином и сертралином).

В метаанализе 76 рандомизированных контролируемых клинических исследований установлено, что среди десяти антидепрессантов (агомелатин, дулоксетин, эсциталопрам, флувоксамин, флуоксетин, миртазапин, пароксетин, сертралин, тразодон и венлафаксин) наибольшая частота ответа на терапию отмечается у миртазапина, агомелатина и венлафаксина, а наибольшая частота достижения ремиссии — у агомелатина [23].

Агомелатин демонстрирует эффективность при депрессиях разной степени тяжести [24]. При этом в ряде исследований большая эффективность препарата фиксируется при более тяжелых депрессиях [25–27]. Кроме того, как демонстрируют результаты российского мультицентрового исследования ЭМОЦИЯ, по мере уменьшения тяжести депрессии и улучшения самочувствия пациентов на фоне лечения агомелатином (Вальдоксан) оценки динамики состояния пациентом и врачом становятся более близкими, хотя в начале исследования регистрируются расхождения в оценке тяжести депрессии между психиатрами и пациентами. Авторы делают вывод, что агомелатин (Вальдоксан) эффективен и хорошо переносится при терапии депрессий любой степени тяжести, а существующие противоречия в оценке исходной тяжести депрессии врачом и пациентом при использовании различных психометрических шкал могут нивелировать ее прогностическое значение в отношении исхода лечения [28].

Агомелатин (Вальдоксан) оказывает положительное влияние на широкий круг депрессивных симптомов. Так, при ангедонии (снижение интереса и способности испытывать удовольствие) — ключевом признаке БДР, являющемся предиктором плохого ответа на лечение у пациентов с БДР [29, 30] и трудно поддающемся лечению, — современные антидепрессанты первой линии, такие как СИОЗС, имеют ограниченную эффективность в лечении сниженной мотивации и восприятия вознаграждения [31, 32]. В то же время агомелатин (Вальдоксан) демонстрирует антиангедониче-

ский эффект уже с первой недели приема и в течение 6 нед уменьшает выраженность ангедонии по психометрическим данным (шкала SHAPS) в 2,6 раза (на 52,5%;  $p < 0,001$ ). При этом динамика различных составляющих феномен ангедонии симптомов носит гетерогенный характер: в течение первых 2 нед терапии положительная динамика регистрируется в области соматовегетативных и эмоционально-эстетических проявлений ангедонии ( $p = 0,001$  и  $p = 0,0034$  соответственно), в то время как чувство удовольствия от социальной активности и интеллектуальной деятельности в наибольшей степени восстанавливалось в более поздний период терапии [33].

Агомелатин является антидепрессантом, обладающим доказанной активностью в отношении апатии, в том числе при тяжелой органической патологии центральной нервной системы [34]. Его противоапатическое действие установлено в двух исследованиях высокого уровня доказательности — на модели фронтотемпоральной деменции и болезни Альцгеймера [35, 36].

В двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивалось противоапатическое действие агомелатина в дозе 50 мг и мелатонина в дозе 10 мг на модели фронтотемпоральной деменции. После 9 нед лечения агомелатином достигается значительное уменьшение выраженности апатии, в то время как терапия мелатонином не оказывает достоверного влияния на данный симптом. Использование мелатонина в качестве препарата сравнения позволяет сделать выводы о механизме противоапатического действия агомелатина, который, по мнению авторов, связан с повышением уровня норадреналина и дофамина в лобных долях за счет антагонизма к 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторам [35].

Изучение действия агомелатина на апатию у пациентов с болезнью Альцгеймера, которые ранее получали терапию препаратами из группы СИОЗС или СИОЗСН, выявляет значимое выраженное уменьшение апатии на 4-м месяце терапии агомелатином [36], что позволяет рассматривать агомелатин (Вальдоксан) в качестве препарата выбора при развитии СИОЗС-индуцированной апатии [37].

Эффективность применения агомелатина (25–50 мг/сут) при наличии у пациентов тревоги хорошо отслеживается на модели ГТР. Эффективность препарата продемонстрирована в ходе трех двойных слепых плацебоконтролируемых «краткосрочных» (12-недельных) исследований [38–40]. Последующий метаанализ результатов этих исследований подтверждает положительный результат (эффективность в облегчении симптомов и улучшении общего функционирования пациентов) применения агомелатина при ГТР [20, 41]. Эффективность агомелатина оказывается сопоставимой с активным контролем (эсциталопрам).

Клинические исследования предполагают начало анксиолитической активности агомелатина в течение первых 1–3 нед приема, по крайней мере у некоторых пациентов [42]. Пролонгация исследований до 6 мес демонстрирует эффективность агомелатина в предотвращении рецидивов заболевания [6, 7, 43].

В российских исследованиях с участием пациентов с тревожной (дисфорической, дисморфической, инволюционной и др.) депрессией и тревожно-депрессивным расстройством агомелатин (Вальдоксан) демонстрирует

значимый выраженный тимолептический и анксиолитический эффект у 73,1–83,3% пациентов [44–46]. Уже на 2-й неделе приема препарата отмечается выраженный антитревожный эффект: на 30,1% уменьшается выраженность тревоги, дезактуализируются тревожные и ипохондрические идеи, неприятные ощущения в теле. Статистически значимым предиктором эффективности препарата при тревожной депрессии является быстрое начало антидепрессивного действия агомелатина, фиксируемое уже после 2 нед терапии по снижению баллов психометрических оценочных шкал и опросников. При отсутствии значимой эффективности действия агомелатина (Вальдоксана) в течение первых недель исследования в дальнейшем также не отмечается значимого клинического эффекта [47–50].

В общей медицине пациент с БДР зачастую предъявляет соматические жалобы [51–53], которые часто сопровождаются тревогой, беспокойством, нарушениями либидо, сна и аппетита, которые пациент не может контролировать [38]. При этом пациенты с БДР, особенно в азиатских странах, с большей вероятностью будут акцентировать внимание именно на соматических симптомах, чем на психических проявлениях депрессии, в отличие от пациентов западных стран [54]. Наличие у пациента с БДР соматических жалоб и сексуальной дисфункции обычно связано с плохой приверженностью медикаментозному лечению, более высокой частотой рецидивов и негативным влиянием на качество жизни [17, 55].

Положительное влияние на соматические симптомы, снижение уровня тревожности, нормализацию сна и аппетита описывается в ходе исследований по применению агомелатина (25–50 мг/сут) [56, 57], в том числе в сравнении с другими антидепрессантами, при амбулаторном и стационарном лечении [38].

Депрессивные состояния нередко отягощают течение соматических заболеваний, ухудшая клинико-динамические показатели больных и прогноз [58, 59].

Эффективная суточная доза агомелатина (Вальдоксана) у большинства (86,5%) больных с депрессией на фоне сердечно-сосудистых заболеваний составляет 25 мг. На фоне приема агомелатина и стандартизированной кардиотропной терапии редукция депрессии фиксируется у 84,6% пациентов на 12-й неделе лечения [60]. При этом один из наиболее частых симптомокомплексов у кардиологических пациентов — ипохондрия, оцениваемая по индексу ипохондрии (Whitely), — в ходе терапии уменьшается с очень высокой степенью значимости ( $p < 0,0001$ ) в 4,45 раза [60]. Оценка эффективности терапии агомелатином врачами (психиатрами и кардиологами) и пациентами оказывается сходной: как «хорошую» и «отличную» ее характеризуют 96% врачей и 97% пациентов [61, 62].

У пациентов неврологического профиля агомелатин, купируя депрессию, не только улучшает когнитивные функции [63], но и редуцирует тревогу, а также способствует нормализации общего самочувствия. В двух российских исследованиях, в которых оценивается эффективность терапии агомелатином неврологических пациентов (натуралистические мультицентровые программы КАМЕРТОН и РЕЗОНАНС [64, 65]), убедительно доказывается высокая эффективность и переносимость агомелатина.

В исследовании КАМЕРТОН 1398 пациентов с различной неврологической патологией (болезнь Паркинсона, дисциркуляторная энцефалопатия, возрастные нарушения памяти и внимания, остеохондроз, головная боль напряжения, мигрень и др.) на протяжении 6 нед получали терапию агомелатином в дозе 25–50 мг на ночь. Положительный эффект отмечается у 62,4% пациентов, при этом НЯ выявлены только у 8,08% пациентов и лишь 0,79% пациентов выбыли из исследования в связи с ними. Также выявляется высокая приверженность терапии – 85,5% пациентов выражают желание продолжать терапию после завершения исследования [64].

В исследовании РЕЗОНАНС изучались эффективность и переносимость 6-недельной терапии агомелатином в дозе 25–50 мг на ночь у 277 пациентов трех групп: 1) с цереброваскулярной патологией; 2) с нейрциркуляторной дистонией; 3) с синдромом хронической боли (головная боль напряжения, боль в спине). По результатам исследования, очевидна высокая эффективность агомелатина в отношении не только депрессии, но и качества сна, утомляемости, когнитивного функционирования пациентов [65].

В многоцентровом наблюдательном 8-недельном неинтервенционном исследовании ТЕЛЕСФОР с участием 104 пациентов, обратившихся к неврологу или психиатру амбулаторной клиники в течение не более чем 3 мес с момента постановки диагноза COVID-19 с депрессией легкой и средней степени, терапия агомелатином также сопровождается значимым улучшением состояния больных со снижением среднего значения по Шкале Гамильтона для оценки выраженности депрессивной симптоматики (HAM-D-17) на  $10,9 \pm 4,9$  балла по сравнению с исходным значением ( $p < 0,0001$ ). Статистически значимая положительная динамика наиболее частой при COVID-19 депрессивной и тревожной симптоматики [66, 67] наблюдается уже со 2-й недели терапии ( $p < 0,0001$ ) и сопровождается значимым улучшением качества жизни пациентов, оцененным по опроснику SF-36 [68].

Во всех цитируемых российских и зарубежных публикациях подчеркивается хорошая переносимость агомелатина. Авторами отмечается, что в плацебоконтролируемых исследованиях частота НЯ и связанных с ними отказов от лечения у получавших агомелатин пациентов меньше, чем у использующих плацебо [69]. Препарат характеризуется более низкой частотой возникновения сексуальной дисфункции, желудочно-кишечных реакций, головной боли, увеличения массы тела, дневной сонливости и серотонинового синдрома, что отличает агомелатин от СИОЗС. Кроме того, агомелатин не обладает родством к переносчику 5-НТ, а клинические исследования подтверждают низкий риск нарушений сна или обострения тревоги в начале лечения, что также представляет собой важное преимущество по сравнению с СИОЗС, СИОЗСН и бупропионом [8, 9].

Метаанализ переносимости 21 антидепрессанта для лечения пациентов с БДР свидетельствует, что агомелатин, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин и вортиоксетин более приемлемы, чем другие антидепрессанты [22]. В этом исследовании обсуждаются 17 случаев НЯ легкой или умеренной степени тяжести и 14 случаев аномальных лабораторных результатов, не имеющих кли-

нического значения. Частота НЯ соответствует предыдущим исследованиям, в которых процент пациентов, прекративших лечение из-за НЯ, ниже при приеме агомелатина в сравнении с другими антидепрессантами: 4,2% для агомелатина против 14,9% для венлафаксина ( $p = 0,001$ ) и 6,7% для агомелатина против 12,5% для сертралина ( $p = 0,09$ ) [69].

В другом исследовании, в котором суммарно приняли участие 16 389 пациентов со средней и тяжелой степенью депрессии, агомелатин, эсциталопрам и сертралин также характеризуются наилучшей переносимостью (оценивается по частоте досрочного прекращения участия в исследовании по причине развития НЯ) [23].

Сексуальная дисфункция, наступающая во время лечения, в сексуально активной популяции достаточно распространена при применении антидепрессантов группы СИОЗС и некоторых СИОЗСН [37]. Она является одним из наиболее длительных НЯ у пациентов, получающих антидепрессанты, хотя ее частота нередко недооценивается и заявляется в диапазоне от 2 до 16% [70]. В нескольких рандомизированных исследованиях с использованием плацебо и агомелатина препарат стабильно редко вызывает сексуальную дисфункцию [71–74]. Агомелатин, в сравнении с венлафаксином, связан с меньшим снижением сексуального желания ( $p < 0,0001$ ), реже нарушает оргазм ( $p = 0,001$ ) и чаще улучшает сексуальные функции ( $p < 0,0001$ ) у лиц обоих полов [71].

Риск гепатотоксичности при применении агомелатина, который требует контроля функций печени, выявляется у небольшого числа пациентов (1,8%) в краткосрочных исследованиях, но случаев заболевания печени не наблюдается и уровни трансаминаз нормализуются после прекращения приема агомелатина у всех пациентов [8, 75].

Кроме того, не наблюдается синдром отмены агомелатина ни в краткосрочных исследованиях, ни в исследованиях по профилактике рецидивов депрессии [38–40, 42, 43]. Эти наблюдения согласуются с данными клинических наблюдений, полученными в ходе исследований по лечению пациентов с депрессивными расстройствами агомелатином [8, 76].

### Заключение

Подводя итог, можно отметить, что агомелатин (Вальдоксан) демонстрирует новый и принципиально иной механизм антидепрессивного и анксиолитического действия по сравнению со всеми другими классами лекарств, используемых для лечения расстройств, сопровождающихся тревогой, что объясняет его клиническую эффективность при относительно низком уровне НЯ. Современные данные указывают на то, что у пациентов с БДР и ГТР, получавших агомелатин в суточной дозе 25–50 мг, имеют место хорошие результаты лечения в отношении частоты ответа и частоты ремиссий. Агомелатин не только снижает уровень ангедонии, апатии, тревоги, но и редуцирует соматические симптомы (инсомния, нарушения пищевого поведения) депрессивных и тревожных расстройств, а также нормализует сексуальные дисфункции. Представленные исследования доказывают, что суточная доза агомелатина 25–50 мг хорошо переносима и безопасна, в том числе у больных неврологического, кардиологического профиля и перенесших COVID-19.

1. Norman TR, Olver JS. Agomelatine for depression: expanding the horizons? *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Apr;20(6):647-56. doi: 10.1080/14656566.2019.1574747. Epub 2019 Feb 13.
2. Quera-Salva MA, Lemoine P, Guilleminault C. Impact of the novel antidepressant agomelatine on disturbed sleep-wake cycles in depressed patients. *Hum Psychopharmacol*. 2010 Apr;25(3):222-9. doi: 10.1002/hup.1112
3. Naveed M, Li LD, Sheng G, et al. Agomelatine: An Astounding Sui-generis Antidepressant? *Curr Mol Pharmacol*. 2022;15(7):943-61. doi: 10.2174/1874467214666211209142546
4. Millan MJ. Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder: focus on its distinctive mechanism of action. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022 Jun 30;12:20451253221105128. doi: 10.1177/20451253221105128
5. Котова ОВ. Роль мелатонина в лечении депрессии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(2):85-8. doi: 10.14412/2074-2711-2011-153 [Kotova OV. Role of melatonin in the treatment of depression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(2):85-8. doi: 10.14412/2074-2711-2011-153 (In Russ.)].
6. Shelton RC. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:145-80. doi: 10.1007/164\_2018\_164
7. Rothmore J. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Med J Aust*. 2020 Apr;212(7):329-34. doi: 10.5694/mja2.50522. Epub 2020 Mar 15.
8. De Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Aug;9(8):628-42. doi: 10.1038/nrd3140. Epub 2010 Jun 25. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Sep;9(9):743.
9. Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrèze P, et al. Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *Br J Pharmacol*. 2014 Aug;171(15):3604-19. doi: 10.1111/bph.12720
10. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Sep;306(3):954-64. doi: 10.1124/jpet.103.051797. Epub 2003 May 15.
11. Di Giovanni G, De Deurwaerdere P. New therapeutic opportunities for 5-HT<sub>2C</sub> receptor ligands in neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Ther*. 2016 Jan;157:125-62. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.11.009. Epub 2015 Nov 23.
12. Chagraoui A, Thibaut F, Skiba M, et al. 5-HT<sub>2C</sub> receptors in psychiatric disorders: A review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Apr 3;66:120-35. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.12.006. Epub 2015 Dec 29.
13. Gill H, Gill B, El-Halabi S, et al. Antidepressant Medications and Weight Change: A Narrative Review. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Nov;28(11):2064-72. doi: 10.1002/oby.22969. Epub 2020 Oct 6.
14. Thomas JM, Dourish CT, Tomlinson J, et al. The 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist meta-chlorophenylpiperazine (mCPP) reduces palatable food consumption and BOLD fMRI responses to food images in healthy female volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 Jan;235(1):257-67. doi: 10.1007/s00213-017-4764-9. Epub 2017 Oct 28.
15. Wold EA, Wild CT, Cunningham KA, Zhou J. Targeting the 5-HT<sub>2C</sub> Receptor in Biological Context and the Current State of 5-HT<sub>2C</sub> Receptor Ligand Development. *Curr Top Med Chem*. 2019;19(16):1381-98. doi: 10.2174/1568026619666190709101449
16. Yao T, He J, Cui Z, et al. Central 5-HTR<sub>2C</sub> in the Control of Metabolic Homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 21;12:694204. doi: 10.3389/fendo.2021.694204
17. Serrano MJ, Vives M, Mateu C, et al. Therapeutic adherence in primary care depressed patients: a longitudinal study. *Actas Esp Psiquiatr*. 2014 May-Jun;42(3):91-8. Epub 2014 May 1.
18. Millan MJ, Marin P, Kamal M, et al. The melatonergic agonist and clinically active antidepressant, agomelatine, is a neutral antagonist at 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011 Jul;14(6):768-83. doi: 10.1017/S1461145710001045. Epub 2010 Oct 15.
19. Millan MJ. Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies. *Therapie*. 2005 Sep-Oct;60(5):441-60. doi: 10.2515/therapie:2005065
20. Stein DJ, Khoo JP, Picarel-Blanchot F, et al. Efficacy of Agomelatine 25–50 mg for the Treatment of Anxious Symptoms and Functional Impairment in Generalized Anxiety Disorder: A Meta-Analysis of Three Placebo-Controlled Studies. *Adv Ther*. 2021 Mar;38(3):1567-83. doi: 10.1007/s12325-020-01583-9. Epub 2021 Feb 4.
21. Медведев ВЭ. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(11):109-17. doi: 10.17116/jnevro2018118111109 [Medvedev VE. Efficacy and tolerability of contemporary antidepressants: results of network meta-analyses and Russian experience. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(11):109-17. doi: 10.17116/jnevro2018118111109 (In Russ.)].
22. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.
23. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, et al. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. *CNS Drugs*. 2015 Aug;29(8):695-712. doi: 10.1007/s40263-015-0267-6
24. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Тер-Израэлян АЮ и др. Терапия депрессивных расстройств, протекающих с цирканульными ритмами. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2018;20(5):38-43. [Medvedev VE, Frolova VI, Ter-Israelyan AYU, et al. Treatment of depressive disorders with circannual rhythm. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya* = *Psychiatry and psychopharmacotherapy (P.B. Gannushkin Journal)*. 2018;20(5):38-43 (In Russ.)].
25. Чернова ЕВ, Кожечкина ОВ, Тер-Израэлян АЮ, Медведев ВЭ. Эффективность и переносимость агомелатина (вальдоксан) при терапии эндогенных депрессий в условиях дневного стационара. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(10):43-6. doi: 10.17116/jnevro201611610143-46 [Chernova EV, Kozhechkina OV, Ter-Israelyan AYU, Medvedev VE. Agomelatine (valdoxan) in treatment of endogenous depression in day patient department. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(10):43-6. doi: 10.17116/jnevro201611610143-46 (In Russ.)].
26. Медведев ВЭ. Комбинированная терапия депрессии Вальдоксаном (агомелатин) и антипсихотиками. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2012;(2):20-3. [Medvedev VE. Combined anti-depressive therapy with Valdoxan (agomelatine) and antipsychotics. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya* = *Psychiatry and Psychopharmacotherapy (P.B. Gannushkin Journal)*. 2012;(2):20-3 (In Russ.)].
27. Медведев ВЭ. Применение Вальдоксана (агомелатин) в комбинированной терапии умеренно выраженных и тяжелых депрессий непсихотического уровня. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(5-1):37-40.

- [Medvedev VE. Valdoxane (agomelatine) in combined therapy of moderate and severe non-psychotic depressions. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(5-1):37-40 (In Russ.)].
28. Медведев ВЭ, Ретюнский КЮ, Овчинников АА и др. Различия в оценке тяжести депрессии врачами и пациентами в процессе комбинированной терапии агомелатином (мультицентровое исследование «ЭМОЦИЯ»). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):26-34. doi: 10.17116/jnevro201611611126-34 [Medvedev VE, Retyunsky KYu, Ovchinnikov AA, et al. The differences in the estimation of depression severity by psychiatrists and patients during the combined treatment with agomelatine (a multicenter study “EMOTSIYA”). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(11):26-34. doi: 10.17116/jnevro201611611126-34 (In Russ.)].
29. Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan;35(3):537-55. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.06.006. Epub 2010 Jul 11.
30. Gao K, Sweet J, Su M, Calabrese JR. Depression severity and quality of life of qualified and unqualified patients with a mood disorder for a research study targeting anhedonia in a clinical sample. *Asian J Psychiatr*. 2017 Jun;27:40-7. doi: 10.1016/j.ajp.2017.02.013. Epub 2017 Feb 14.
31. McCabe C, Mishor Z, Cowen PJ, Harmer CJ. Diminished neural processing of aversive and rewarding stimuli during selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Biol Psychiatry*. 2010 Mar 1;67(5):439-45. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.11.001. Epub 2009 Dec 24.
32. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry*. 2009 Sep;195(3):211-7. doi: 10.1192/bjp.bp.108.051110
33. Медведев ВЭ, Гушанская ЕВ, Тер-Израэлян АЮ. Терапия депрессий с явлениями ангедонии (опыт применения Вальдоксана). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2014;(3):45-9. [Medvedev VE, Gushanskaya EV, Ter-Israelyan AYu. Treatment of depression with symptoms of anhedonia: experience of agomelatine (Valdoxan). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy (P.B. Gannushkin Journal)*. 2014;(3):45-9 (In Russ.)].
34. Harrison F, Aerts L, Brodaty H. Apathy in Dementia: Systematic Review of Recent Evidence on Pharmacological Treatments. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Nov;18(11):103. doi: 10.1007/s11920-016-0737-7
35. Callegari I, Mattei C, Benassi F, et al. Agomelatine Improves Apathy in Frontotemporal Dementia. *Neurodegener Dis*. 2016;16(5-6):352-6. doi: 10.1159/000445873. Epub 2016 May 27.
36. Karaiskos D, Pappa E, Katirtzoglou E. Agomelatine for treating apathy in alzheimer's disease. *Eur Psychiatry*. 2014;29(1):1. doi: 10.1016/S0924-9338(14)78444-5
37. Медведев ВЭ, Кардашян РА, Фролова ВИ и др. Исследование эффективности различных схем замены антидепрессанта при развитии синдрома СИОЗС-индуцированной апатии. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2020;12(2):48-56. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-48-56 [Medvedev VE, Kardashyan RA, Frolova VI, et al. Investigation of the efficacy of various antidepressant replacement regimens in the development of SSRI-induced apathy syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):48-56. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-48-56 (In Russ.)].
38. Stein DJ, Khoo JP, Ahokas A, et al. 12-week double-blind randomized multicenter study of efficacy and safety of agomelatine (25–50 mg/day) versus escitalopram (10–20 mg/day) in out-patients with severe generalized anxiety disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018 Aug;28(8):970-9. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.05.006. Epub 2018 Jul 6.
39. Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Oct;28(5):561-6. doi: 10.1097/JCP.0b013e318184ff5b
40. Stein DJ, Ahokas A, Jarema M, et al. Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 May;27(5):526-37. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.02.007. Epub 2017 Mar 12.
41. Stein DJ. Evidence-Based Pharmacotherapy of Generalised Anxiety Disorder: Focus on Agomelatine. *Adv Ther*. 2021 Sep;38(Suppl 2):52-60. doi: 10.1007/s12325-021-01860-1. Epub 2021 Aug 21.
42. Stein DJ, Ahokas A, Marquez MS, et al. Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2014 Apr;75(4):362-8. doi: 10.4088/JCP.13m08433
43. Stein DJ, Ahokas A, Albarran C, et al. Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *J Clin Psychiatry*. 2012 Jul;73(7):1002-8. doi: 10.4088/JCP.11m07493
44. Аведисова АС, Захарова КВ, Марачев МП. Результаты обсервационной программы ДЖАЗ: Эффективность препарата агомелатин (Вальдоксан) при лечении пациентов с тревожной депрессией в рамках большого депрессивного расстройства. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013;(6):14-22. [Avedisova AS, Zakharova KV, Marachev MP. The results of observational studies JAZZ: remission, predictors of its formation and tolerability of Valdoxane (agomelatine) in patients with anxious depression within major depressive disorder. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy (P.B. Gannushkin Journal)*. 2013;(6):14-22 (In Russ.)].
45. Волель БА. Безопасность и эффективность применения Вальдоксана для лечения тревожно-депрессивных расстройств в клинической практике (по результатам протокола ОКТАВА). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2015;17(2):9-14. [Volel BA. Safety and efficacy of agomelatine in the treatment of anxiety and depressive disorders in clinical practice (based on OCTAVA protocol). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and psychopharmacotherapy (P.B. Gannushkin Journal)*. 2015;17(2):9-14 (In Russ.)].
46. Медведев ВЭ, Барсегян ТВ. Оценка эффективности и переносимости антидепрессивной мелатонинэргической терапии у пациентов, перенесших хирургическую коррекцию внешности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2014;114(11-2):3-9. doi: 10.17116/jnevro20141141123-9 [Medvedev VE, Barsegyan TV. Assessment of the efficacy and tolerability of melatonergic antidepressant treatment in patients surgical correction of the appearance. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(11-2):3-9. doi: 10.17116/jnevro20141141123-9 (In Russ.)].
47. Гушанская ЕВ, Фролова ВИ, Медведев ВЭ. Терапия тревожной депрессии (опыт применения Вальдоксана). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2015;(1):17-21. [Gushanskaya EV, Frolova VI, Medvedev VE. Therapy of anxious depression (Experience with agomelatine). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and psychopharmacotherapy (P.B. Gannushkin Journal)*. 2015;(1):17-21 (In Russ.)].
48. Медведев ВЭ. Монотерапия дисфорической депрессии Вальдоксаном. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2016;18(1):20-3. [Medvedev VE. Dysphoric Depression Monotherapy with Valdoxan. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and psychopharmacotherapy (P.B. Gannushkin Journal)*. 2016;18(1):20-3 (In Russ.)].
49. Медведев ВЭ. Психические расстройства репродуктивного цикла у женщин. *Психиатрия*. 2022;20(2):85-96. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-85-96

- [Medvedev VE. Mental Disorders of the Female Reproductive Cycle. *Psikhiatriya = Psychiatry (Moscow)*. 2022;20(2):85-96. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-85-96 (In Russ.).]
50. Медведев ВЭ. Терапия психических расстройств генеративного цикла у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):84-90. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-84-90 [Medvedev VE. Treatment of mental disorders of generative cycle in women. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):84-90. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-84-90 (In Russ.).]
51. Lin CF, Juang YY, Wen JK, et al. Correlations between sexual dysfunction, depression, anxiety, and somatic symptoms among patients with major depressive disorder. *Chang Gung Med J*. 2012 Jul-Aug;35(4):323-31. doi: 10.4103/2319-4170.106138
52. Nelson JC, Portera L, Leon AC. Residual symptoms in depressed patients after treatment with fluoxetine or reboxetine. *J Clin Psychiatry*. 2005 Nov;66(11):1409-14. doi: 10.4088/jcp.v66n1110
53. Котова ОВ, Акарачкова ЕС. Тревожные депрессии с нарушениями сна в общей медицинской практике. *Справочник поликлинического врача*. 2010;(8):67-71. [Kotova OV, Akarachkova ES. Anxiety depressions with sleep disorders in general medical practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2010;(8):67-71 (In Russ.).]
54. Novick D, Montgomery W, Aguado J, et al. Which somatic symptoms are associated with an unfavorable course in Asian patients with major depressive disorder? *J Affect Disord*. 2013 Jul;149(1-3):182-8. doi: 10.1016/j.jad.2013.01.020. Epub 2013 Mar 19.
55. Silverstone PH, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001 Jul;62(7):523-9. doi: 10.4088/jcp.v62n07a04
56. Медведев ВЭ, Титова НВ, Милухина ИВ и др. Медленноволновой сон и возможности современной терапии инсомний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(8):49-55. doi: 10.17116/jnevro202312308149 [Medvedev VE, Titova NV, Milyukhina IV, et al. Slow-wave sleep and the possibilities of modern insomnia therapy. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8):49-55. doi: 10.17116/jnevro202312308149 (In Russ.).]
57. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Гушанская ЕВ и др. Депрессии с расстройствами пищевого поведения: клиника и терапия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):49-56. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-49-56 [Medvedev VE, Frolova VI, Gushanskaya EV, et al. Depressions with eating disorders: clinical manifestations and therapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):49-56. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-49-56 (In Russ.).]
58. Мосолов СН, Парфенов ВА, Амелин АВ и др. Депрессивные расстройства и их фармакотерапия в рутинной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):54-64. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-54-64 [Mosolov SN, Parfenov VA, Amelin AV, et al. Depressive disorders and their pharmacotherapy in routine clinical practice. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):54-64. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-54-64 (In Russ.).]
59. Драпкина ОМ, Федин АИ, Дорофеева ОА и др. Влияние психосоциальных факторов риска на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):64-70. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3280 [Drapkina OM, Fedin AI, Dorofeeva OA, et al. Influence of psychosocial risk factors on the course and prognosis of cardiovascular diseases. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3280. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3280 (In Russ.).]
60. Медведев ВЭ. Лечение большого депрессивного расстройства легкой и средней степени тяжести Вальдоксаном (агомелатин) в кардиологической практике: результаты обсервационной национальной мультицентровой программы "ПУЛЬС". *Врач*. 2015;(3):11-5. [Medvedev VE. Treatment of major depressive disorder of mild and moderate severity with Valdoxan (agomelatin) in cardiological practice: results of the observational national multicenter program "PULSE". *Vrach*. 2015;(3):11-5 (In Russ.).]
61. Медведев ВЭ, Коровякова ЭА, Фролова ВИ, Гушанская ЕВ. Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2019;11(1):131-40. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140 [Medvedev VE, Korovyakova EA, Frolova VI, Gushanskaya EV. Antidepressant therapy in patients with cardiovascular diseases. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):131-40. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140 (In Russ.).]
62. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Елифанов АВ. Новые возможности фармакотерапии психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(9):30-7. [Medvedev VE, Frolova VI, Epifanov AV. New possibilities of pharmacotherapy in cardiovascular patients with mental disorders. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(9):30-7 (In Russ.).]
63. Медведев ВЭ, Тер-Израелян АЮ, Фролова ВИ и др. Опыт применения вальдоксана при депрессиях, протекающих с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(2):77-80. doi: 10.17116/jnevro20181182177-80 [Medvedev VE, Ter-Israelyan AYU, Frolova VI, et al. Treatment of depression with cognitive impairment. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(2):77-80. doi: 10.17116/jnevro20181182177-80 (In Russ.).]
64. Яхно НН, Вознесенская ТГ. Эффективность и переносимость агомелатина (вальдоксан) при терапии легких и умеренных депрессивных расстройств в неврологической практике (результаты российского мультицентрового исследования «Камертон»). *Неврологический журнал*. 2012;17(1):43-9. [Yakhno NN, Voznesenskaya TG. Efficacy and tolerance of agomelatin (Valdoxan) in the treatment of mild and moderate depression in neurologic practice (the results of Russian multicenter research "CAMERTON"). *Nevrologicheskii zhurnal*. 2012;17(1):43-9 (In Russ.).]
65. Воробьева ОВ. Вальдоксан в терапии депрессии в неврологической практике: результаты российского многоцентрового натуралистического исследования «Резонанс». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(9):47-51. [Vorobyeva OV. Valdoxan in the treatment of depression in neurologic practice: results of the Russian multicenter naturalistic study "Resonance". *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(9):47-51 (In Russ.).]
66. Котова ОВ, Полуэктов МГ, Медведев ВЭ и др. Расстройства сна при постковидном синдроме – проблема психиатрии или неврологии? *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(5-2):23-8. doi: 10.17116/jnevro202212205223 [Kotova OV, Medvedev VE, Poluektov MG, et al. Sleep disorders in post-COVID syndrome – a problem of psychiatry or neurology? *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(5-2):23-8. doi: 10.17116/jnevro202212205223 (In Russ.).]
67. Медведев ВЭ. Расстройства тревожно-депрессивного спектра на фоне COVID-19: возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):111-6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116

- [Medvedev VE. Anxiety and depression in COVID-19: treatment options. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):111-6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116 (In Russ.)].
68. Медведев ВЭ, Морозов ДП, Квасников ББ. Эффективность и переносимость агомелатина при лечении депрессии, возникшей после инфекции COVID-19, в повседневной клинической практике психиатра и невролога в России (исследование TELESPHOR). В сб.: Всероссийский конгресс с международным участием «Нейропсихиатрия в трансдисциплинарном пространстве: от фундаментальных исследований к клинической практике», 25–26 мая 2023 г., Санкт-Петербург: СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; 2023. С. 126-7. [Medvedev VE, Morozov DP, Kvasnikov BB. Efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of depression after COVID-19 infection in the daily clinical practice of a psychiatrist and neurologist in Russia (TELESPHOR study). In: All-Russian Congress with international participation “Neuropsychiatry in the transdisciplinary space: from basic research to clinical practice”, May 25–26, 2023, St. Petersburg. St. Petersburg: NMRC PN named after V.M. Bekhterev; 2023. P. 126-7 (In Russ.)].
69. Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs*. 2010;24:479-99. doi: 10.2165/11534420-000000000-00000
70. Montejo AL, Prieto N, de Alarcon R, et al. Management Strategies for Antidepressant-Related Sexual Dysfunction: A Clinical Approach. *J Clin Med*. 2019 Oct 7;8(10):1640. doi: 10.3390/jcm8101640
71. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:329-33. doi: 10.1097/JCP.0b013e318172b48c
72. Montejo A, Majadas S, Rizvi SJ, Kennedy SH. The effects of agomelatine on sexual function in depressed patients and healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26:537-42. doi: 10.1002/hup.1243
73. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1,022 outpatients. Spanish working group for the study of psychotropic-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:10-21.
74. Montejo AL, Prieto N, Terleira A, et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared with paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. An 8-week, placebo-controlled study using the PRSEX-DQ-SALSEX scale. *J Psychopharmacol*. 2010;24:111-20. doi: 10.1177/0269881108096507
75. Freiesleben SD, Furczyk K. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *J Mol Psychiatry*. 2015 Apr 21;3(1):4. doi: 10.1186/s40303-015-0011-7
76. Pladevall-Vila M, Pottgard A, Schink T, et al. Risk of acute liver injury in agomelatine and other antidepressant users in four European countries: a cohort and nested case-control study using automated health data sources. *CNS Drugs*. 2019 Apr;33(4):383-95. doi: 10.1007/s40263-019-00611-9

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
23.04.2024/14.07.2024/15.07.2024

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Сервье». 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 article is sponsored by Servier. The conflict of interests did not affect the results of the study. 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.

Медведев В.Э. <https://orcid.org/0000-0001-8653-596X>  
Котова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-3908-0381>  
Палин А.В. <https://orcid.org/0000-0002-9480-731X>  
Михеева О.В. <https://orcid.org/0000-0001-7389-7486>  
Акарачкова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-7629-3773>

# 10 правил назначения пероральных антикоагулянтов после инсульта



Кулеш А.А.<sup>1</sup>, Дёмин Д.А.<sup>2</sup>, Кучеренко С.С.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; <sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань; <sup>3</sup>ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург; <sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>1</sup>Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; <sup>2</sup>Россия, 414011, Астрахань, ул. Покровская Роща, 4; <sup>3</sup>Россия, 194291, Санкт-Петербург, просп. Культуры, 4; <sup>4</sup>Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Каждый третий-четвертый ишемический инсульт является кардиоэмболическим. Назначение пероральных антикоагулянтов позволяет существенно снизить риск повторного инсульта, однако данная стратегия требует уверенной ориентации клинициста в системе координат «эффективность – безопасность». В статье сформулированы 10 правил, которые помогут любому заинтересованному специалисту (неврологу, кардиологу, терапевту) принимать решение о назначении пероральных антикоагулянтов при кардиоэмболическом инсульте в ежедневной клинической практике. Обсуждаются вопросы выбора антикоагулянта при фибрилляции предсердий, митральном стенозе и механических клапанах сердца; сроки назначения (в том числе при геморрагической трансформации инфаркта и после внутримозгового кровоизлияния); особенности антикоагулянтной профилактики у коморбидных и «хрупких» пациентов; развитие инсульта на фоне приема антикоагулянта; сроки отмены и возобновления терапии при хирургических вмешательствах; подбор дозы; а также особенности терапии при когнитивных нарушениях.

**Ключевые слова:** кардиоэмболический инсульт; пероральные антикоагулянты; апиксабан.

**Контакты:** Алексей Александрович Кулеш; [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

**Для ссылки:** Кулеш АА, Дёмин ДА, Кучеренко СС. 10 правил назначения пероральных антикоагулянтов после инсульта. Неврология, нейropsychиатрия, психосоматика. 2024;16(4):111–121. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-111-121

## Ten rules for oral anticoagulants prescription after a stroke

Kulesh A.A.<sup>1</sup>, Demin D.A.<sup>2</sup>, Kucherenko S.S.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; <sup>2</sup>Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, Astrakhan; <sup>3</sup>North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov, FMBA of Russia, St. Petersburg; <sup>4</sup>Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

<sup>1</sup>26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; <sup>2</sup>4, Pokrovskaya Rosha St., Astrakhan 414011, Russia; <sup>3</sup>4, Kultury Prosp., St. Petersburg 194291, Russia; <sup>4</sup>2, Akkuratova St., St. Petersburg 197341, Russia

Every third or fourth ischemic stroke is cardioembolic. Prescribing oral anticoagulants can significantly reduce the risk of recurrent stroke, but this strategy requires the physician to have a firm orientation in the “efficacy – safety” coordinate system. We formulate 10 rules that should help any interested specialist (neurologist, cardiologist, therapist) to decide on the prescription of oral anticoagulants for cardioembolic stroke in daily clinical practice. We discuss issues of selection of an anticoagulant in atrial fibrillation, mitral stenosis and mechanical heart valves, the timing of prescription (also in haemorrhagic transformation of ischemic stroke and after intracerebral hemorrhage), the special features of anticoagulant prophylaxis in comorbid and “fragile” patients are discussed, the development of a stroke while taking an anticoagulant, the timing of discontinuation and resumption of therapy during surgical interventions, the choice of dose and peculiarities of therapy in cognitively impaired patients.

**Keywords:** cardioembolic stroke; oral anticoagulants; apixaban.

**Contact:** Aleksey Aleksandrovich Kulesh; [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

**For reference:** Kulesh AA, Demin DA, Kucherenko SS. Ten rules for oral anticoagulants prescription after a stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):111–121. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-111-121

Кардиоэмболический инсульт (КЭИ) занимает  $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$  в этиологической структуре ишемического инсульта (ИИ) и чаще развивается у пациентов пожилого и старческого возраста [1]. Заболевание нередко приводит к инвалидизирующему неврологическому дефициту, необходимости постоянного ухода, а также к смерти. Ранее мы обсуждали клинические особенности КЭИ и сложности его диагности-

ки [2]. В настоящей статье основное внимание посвящено вторичной профилактике – мере, которая позволяет на 66% снизить риск повторного инсульта [3]. В рамках статьи мы сформулировали 10 правил назначения пероральных антикоагулянтов при КЭИ, которые может использовать в ежедневной работе любой заинтересованный клиницист – невролог, кардиолог или терапевт.

**Правило 1. При КЭИ на фоне фибрилляции предсердий (ФП) предпочтительно назначение прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК).** Сложность назначения пероральных антикоагулянтов при КЭИ на фоне ФП обусловлена необходимостью поиска баланса между двумя рисками: риском раннего рецидива инсульта (около 1% в день) [4] и риском геморрагической трансформации (до 60% при больших инфарктах мозга) [5]. Оба этих события могут привести к усугублению неврологического дефицита, инвалидизации и смерти. Любой клиницист, участвующий в подборе антикоагулянтной профилактики, должен уверенно ориентироваться в системе координат «эффективность – безопасность», обобщенной мерой которой является чистая клиническая выгода от назначения препарата [6]. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48 доказали преимущества ПОАК над антагонистами витамина К (АВК) в трех аспектах: снижение риска инсульта и системной эмболии (на 19%), частоты геморрагического инсульта (на 51%) и смертности (на 10%) [7]. Среди ПОАК только апиксабан превосходил варфарин по четырем ключевым показателям снижения риска: в отношении инсульта, в том числе повторного; системной эмболии; больших кровотечений и общей смертности [8]. Данные реальной клинической практики показывают, что во вторичной профилактике КЭИ применение апиксабана сопряжено с меньшим риском внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) в сравнении с варфарином и ривароксабаном [9, 10]. Безопасность апиксабана в отношении ВЧК не отличается от безопасности ацетилсалициловой кислоты [11, 12], что делает препарат идеальным антикоагулянтом для острого периода ИИ. Метаанализ V.J.R. Buckley и соавт. (2022) [13], включающий 38 исследований (всего более 3,9 млн пациентов), подтвердил наибольшую клиническую выгоду при назначении апиксабана в сравнении с применением других ПОАК, которая была обусловлена в том числе снижением риска ИИ и ВЧК. Приоритет ПОАК во вторичной профилактике КЭИ следует считать несомненным, что также нашло отражение в рекомендациях Американской кардиологической ассоциации / Американской ассоциации инсульта (American Heart Association / American Stroke Association, АНА/АСА) 2021 г. по вторичной профилактике ишемического инсульта [14] и рекомендациях Американской коллегии кардиологов / Американской кардиологической ассоциации (American College of Cardiology / American Heart Association, ACC/АНА) 2023 г. по ФП, в которых указано, что «...рекомендуется назначение ПОАК вместо варфарина для снижения риска смертности, инсульта, системной эмболии и ВЧК» [15]. Далее необходимо остановиться на нескольких исключениях из этого правила.

**Правило 2. У пациентов с КЭИ на фоне умеренного/тяжелого митрального стеноза или механического клапана сердца применяются только АВК.** Митральный стеноз (чаще ревматической этиологии) приводит к прогрессирующему ремоделированию (дилатации) левого предсердия, его фиброзу и электрической дисфункции, что объясняет высокую частоту ФП. По данным метаанализа J.J. Noubiar и соавт. (2020) [16], ФП выявляется у каждого третьего пациента с митральным стенозом, а ее наличие повышает вероятность тромбоза в 6 раз. При выборе антикоагулянт-

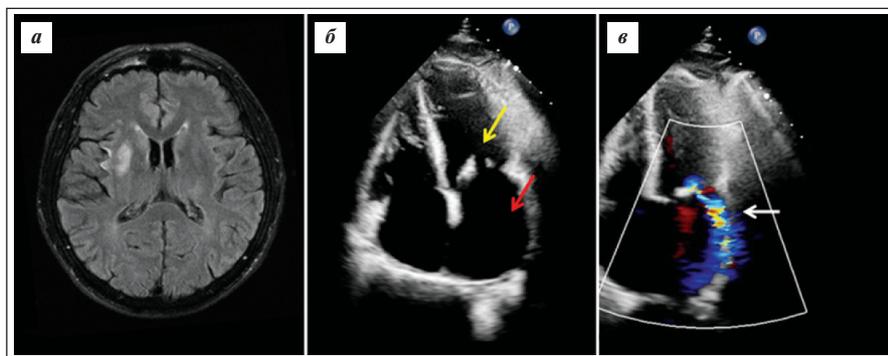
ной терапии при ФП учитывается умеренный/тяжелый митральный стеноз (площадь открытия митрального клапана  $\leq 1,5 \text{ см}^2$ ) – в этом случае возможно назначение только АВК (варфарин) с целевым уровнем МНО 2,0–3,0, но не ПОАК [17] (рис. 1). В исследовании INVICTUS было продемонстрировано, что применение АВК по сравнению с ривароксабаном приводит к меньшей частоте летальных исходов и инсультов [18]. Наличие другой патологии нативных клапанов (например, дегенеративный аортальный стеноз, митральная недостаточность) не является противопоказанием к назначению ПОАК [19].

Также применение АВК безальтернативно при наличии механических протезов клапанов сердца в любой позиции [17]. Исследования по изучению ПОАК при механических протезах (RE-ALIGN, PROACT Ха) подтвердили правильность данного подхода, продемонстрировав преимущества АВК в отношении частоты развития тромбэмболических событий [20, 21]. При наличии биологических протезов и ФП применение ПОАК возможно в срок  $>3$  мес после имплантации (в первые 3 мес применяются АВК) [17, 19].

**Правило 3. Сроки назначения ПОАК после инсульта определяются размером инфаркта головного мозга.** Клиническое правило Динера<sup>1</sup>, долгое время применявшееся во всем мире для определения сроков инициации терапии ПОАК при КЭИ, в настоящее время уступает место очаг-ориентированному подходу [2]. Именно размер инфаркта головного мозга является ключевой детерминантой риска геморрагической трансформации (ГТ) [22], поэтому решение вопроса о сроках назначения ПОАК невозможно без визуализации очага, что нередко подразумевает выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Очевидно, при транзиторной ишемической атаке ПОАК должен быть назначен незамедлительно, так как инфаркта головного мозга нет. Опубликованные за последние несколько лет исследования подтверждают безопасность и эффективность раннего назначения ПОАК при КЭИ [23, 24]. Наиболее значимые аргументы в пользу ранней антикоагулянтной профилактики получены в РКИ ELAN (Early versus Late initiation of direct oral Anticoagulants in post-ischaemic stroke patients with atrial fibrillation) [25]. Исследование включало 2013 пациентов с КЭИ, которые были рандомизированы в группы раннего (первые 48 ч при «малом» и «среднем» инсульте, 6–7-е сутки при «большом» инсульте) и более позднего (3–4-е сутки при «малом», 6–7-е сутки при «среднем» и 12–14-е сутки при «большом» инсульте) назначения ПОАК. Раннее назначение ПОАК обусловило меньшую частоту рецидива инсульта в течение первого месяца (1,4% против 2,5%) при одинаковом риске ВЧК (0,2%). Дальнейшие метаанализы, включающие, помимо ELAN, данные РКИ TIMING, а также наблюдательных исследований, подтвердили преимущество ранней инициации терапии ПОАК в виде снижения риска рецидива ИИ (на 29%) [26] без повышения вероятности ВЧК [27]. Важно отметить, что в РКИ ELAN тяжесть инсульта определялась именно размером инфаркта (рис. 2). Эффективность вторичной профилактики была наибольшей в подгруппе «больших» инфарктов (снижение вероятности комбинированного первичного исхода наполовину) без повышения риска ГТ [28]. Таким об-

<sup>1</sup>Немецкий невролог Hans-Christoph Diener.

разом, у большинства пациентов инициация ПОАК должна проводиться рано, как правило, в течение 1-й недели инсульта. Тем не менее достаточно широкий (14 дней) временной интервал инициации ПОАК, указанный в действующих рекомендациях АНА/ASA 2021 г. [14], предоставляет возможность индивидуализации сроков. Так, наличие у пациентов факторов высокого тромбоэмболического риска (рецидивирующий КЭИ, системная эмболия, выраженная дилатация левого предсердия, спонтанное эхоконтрастирование или тромб ушка левого предсердия) может аргументировать более раннее назначение ПОАК даже при «больших» инфарктах [29]. С другой стороны, обнаружение доминирующей альтернативной причины инсульта (церебральная микроангиопатия – ЦМА; экстра- и особенно интракраниальный атеросклероз) может служить поводом для отсроченного старта ПОАК (со 2-й недели) с целью максимальной реализации потенциала терапии, направленной на конкурирующий механизм (например, двойная антитромбоцитарная терапия; см. рис. 2) [30, 31].



**Рис. 1.** Клинический случай №1. Мужчина 64 лет перенес ИИ в бассейне правой средней мозговой артерии. МРТ FLAIR (а) демонстрирует инфаркт островка (характерен для кардиоэмболии) с подлежащей субкортикальной областью на фоне ФП. По данным трансторакальной эхокардиографии, створки митрального клапана утолщены, уплотнены, частично спаены по комиссурам, движение ограничено, однонаправленно (б, желтая стрелка), стеноз митрального клапана с площадью открытия 1 см<sup>2</sup>, средним градиентом 11 мм рт. ст. Отмечается дилатация левого предсердия (б, красная стрелка) с индексом объема 48,7 мл/м<sup>2</sup> и митральная регургитация 2-й степени (в, белая стрелка). Таким образом, пациент имеет тяжелый ревматический митральный стеноз, в качестве антикоагулянтной терапии возможно применение только АВК (варфарин). В последующем пациент прошел кардиохирургическое лечение (имплантация механического протеза), после чего продолжил прием варфарина (целевое МНО 2,5–3,5)<sup>2</sup>

**Fig. 1.** Clinical case No. 1. A 64-year-old man with anamnesis of an ischemic stroke in the territory of the right middle cerebral artery. FLAIR MRI (a) shows an insular infarction (characteristic of cardioembolism) with underlying subcortical region as a result of atrial fibrillation. According to transthoracic echocardiography, the mitral valve is thickened, indurated, partially fused along the commissures, its movement is restricted, unidirectional (b, yellow arrow), mitral valve stenosis with an opening area of 1 cm<sup>2</sup>, an average gradient of 11 mm Hg. There is dilatation of the left atrium (b, red arrow) with a volume index of 48.7 ml/m<sup>2</sup> and grade II mitral regurgitation (c, white arrow). The patient therefore has severe rheumatic mitral stenosis; only a vitamin K antagonist (warfarin) can be used as anticoagulant therapy. The patient subsequently underwent heart surgery (mechanical prosthesis implantation) and then continued to take warfarin (target INR 2.5–3.5)

<sup>2</sup>Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

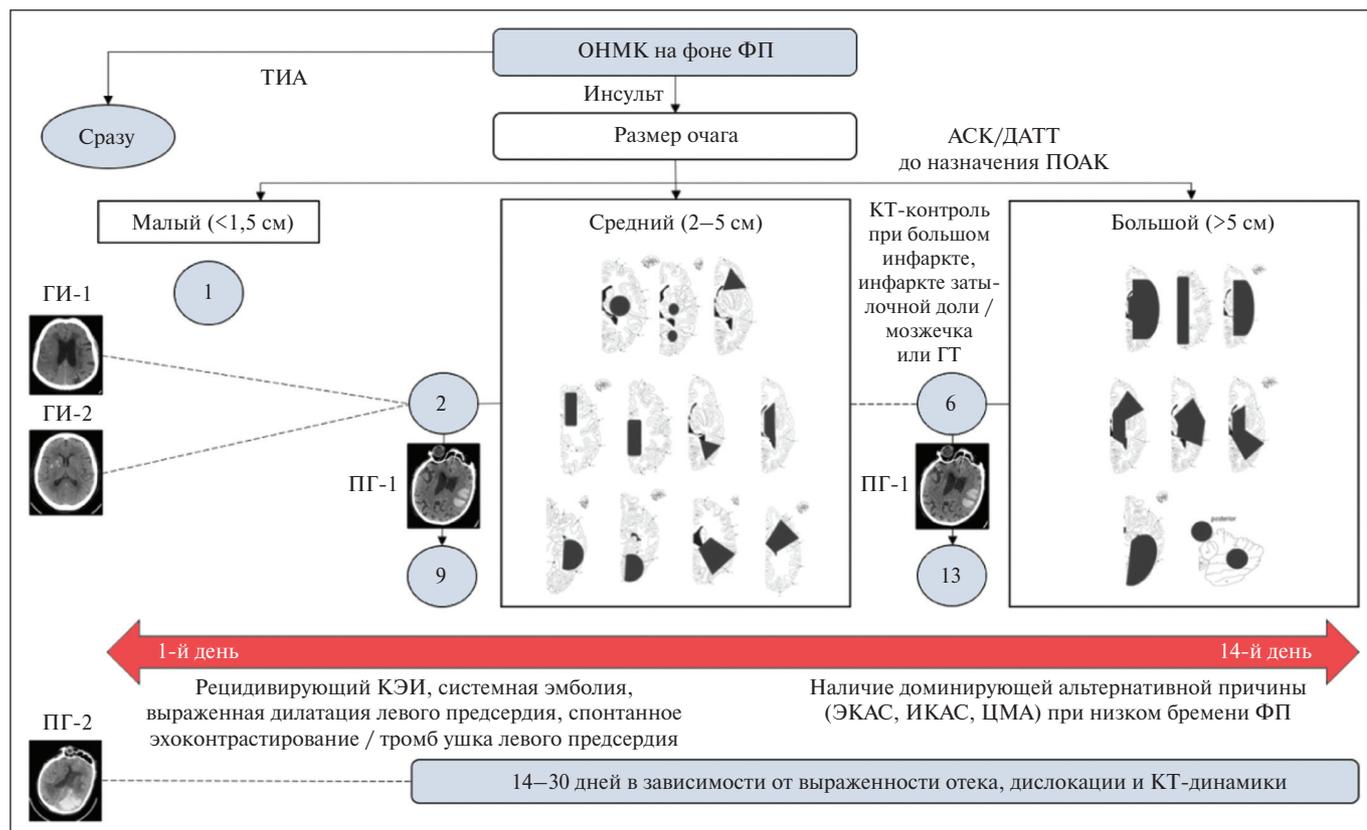
**Правило 4. Сроки назначения ПОАК при ГТ определяются ее типом.** ГТ, согласно классификации ECASS, подразделяется на геморрагический инфаркт (1-го или 2-го типа, в зависимости от выраженности петехиального пропитывания) и паренхиматозную гематому (1-го и 2-го типа, в зависимости от размера и наличия масс-эффекта). Также выделяют кровоизлияние на удалении от первичного очага (по Хайдельбергской классификации). При анализе ГТ в первую очередь следует определить ее симптомность, т. е. связь с неврологическим ухудшением [32]. Как правило, симптомами бывают паренхиматозные гематомы 2-го типа [33]. ГТ развивается в 1-ю неделю инсульта у 9% пациентов (у 1/3 из них – паренхиматозная гематома) [34]. В силу повсеместного применения реперфузионной терапии клиницисты все чаще сталкиваются с феноменом ГТ – так, трансформация возникает у 1/3 пациентов с КЭИ, которым выполнен внутривенный тромболизис [35], а паренхиматозная гематома развивается у 14% пациентов после эндоваскулярной тромбэктомии [36]. С этой точки зрения, строгий пери-

процедурный контроль артериального давления (АД; систолическое АД в диапазоне 140–180 мм рт. ст.) [37], направленный на снижение риска развития ГТ, является также мерой, облегчающей в последующем назначение ПОАК для вторичной профилактики. Это особенно актуально для пациентов с КЭИ, поступивших в период позднего терапевтического окна и/или с формирующимся инфарктом мозга [38, 39]. Данные доказательной медицины относительно сроков назначения ПОАК при ГТ недостаточны. В РКИ ELAN по решению лечащего врача допускалась ранняя инициация терапии ПОАК при геморрагических инфарктах, поэтому в отношении данного подтипа ГТ вопрос можно считать решенным. Сложнее обстоит дело с паренхиматозными гематомами при реперфузии: пациенты после внутривенного тромболизиса и тромбэктомии участвовали в исследовании (40 и 38% соответственно), однако не допускалось включение в него при развитии паренхиматозной гематомы [25]. В соответствии с мнением экспертов, отсроченное назначение ПОАК может быть оправданно лишь при тяжелых паренхиматозных гематомах [1]. Эту точку зрения подтверждают результаты недавнего исследования (Япония), в которое вошли 111 пациентов с КЭИ после тромбэктомии. ГТ развилась у каждого четвертого пациента (у 11,7% – паренхиматозная гематома). Назначение ПОАК в первые 14 дней при наличии гематомы не приводило к прогрессированию трансформации. Примечательно, что в группе паренхиматозных

гематом наблюдалась тенденция к большей частоте рецидива КЭИ (15,4% против 6,3% при геморрагическом инфаркте), что подтверждает важность ранней профилактики [40]. Таким образом, большинству пациентов с ГТ антикоагулянтная терапия может быть назначена в ранние сроки; при паренхиматозной гематоме 1-го типа целесообразна некоторая отсрочка (на 1 нед); срок инициации при паренхиматозной гематоме 2-го типа наиболее variabelен и зависит от ее выраженности, наличия дислокации и динамики по данным компьютерной томографии (КТ; см. рис. 2).

**Правило 5. Подходы к назначению ПОАК после геморрагического инсульта определяются его причиной и контролем АД.** У пациентов с внутримозговым кровоизлиянием (ВМК) и ФП риск последующего ИИ выше, чем риск повторного кровоизлияния [41]. Наблюдательные исследования показали, что назначение перорального антикоагулянта после ВМК позволяет снизить этот риск без значимого повышения вероятности рецидива геморрагического инсульта [42–44]. В соответствии с рекомендациями АНА/ASA (2022) по лечению пациентов с ВМК, вопрос о возобновлении приема антикоагулянтов решается на основании оценки соотношения пользы и риска, однако четких критериев не разработано [45]. В первую очередь нужно отметить, что назначение ПОАК после ВМК более эффективно и безопасно в сравнении с назначением варфари-

на [46, 47]. С практической точки зрения, решение вопроса о назначении ПОАК связано с определением ведущей этиологии ВМК: гипертензионная ЦМА или церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) [48, 49]. При наличии в диагностическом арсенале только КТ головного мозга следует обращать внимание на расположение гематомы: при ЦМА типична локализация в скорлупе, таламусе, мосту; для ЦАА характерны долевые гематомы [50–52]. Однако при неспецифической локализации кровоизлияния (подкорковое белое вещество, мозжечок) проведения КТ будет недостаточно для определения причины ВМК. Мы полагаем, что пациентам с ВМК и ФП обязательно проведение МРТ головного мозга с последовательностью SWAN/SWI: оно позволит не только установить патогенетический подтип, но и, в случае обнаружения ЦАА, выявить ее наиболее «агрессивный» вариант. Так, для ЦМА характерно глубинное расположение лакун, расширенных периваскулярных пространств и церебральных микрокровоизлияний (ЦМК) [53], тогда как для ЦАА – кортикальные ЦМК, расширение периваскулярных пространств в области семиовального центра и пятна гиперинтенсивности белого вещества [54]. Патогномичным для ЦАА МРТ-маркером является корковый поверхностный сидероз; наличие данного феномена существенно повышает риск рецидива ВМК [55]. При этом сидероз маркирует высокий риск геморрагического инсульта даже при малом



**Рис. 2.** Сроки назначения ПОАК после КЭИ.

ГИ – геморрагический инфаркт; ПГ – паренхиматозная гематома; АСК – ацетилсалициловая кислота; ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия; ЭКАС – экстракраниальный атеросклероз; ИКАС – интракраниальный атеросклероз; ЦМА – церебральная микроангиопатия  
**Fig. 2.** Time of prescription of direct oral anticoagulants (DOACs) after cardioembolic stroke

числе ЦМК [56]. В настоящее время недостаточно данных, которые позволяли бы использовать МРТ-маркеры для принятия решения об антикоагулянтной терапии после ВМК. Известно, что во вторичной профилактике ИИ лишь при приеме двойной антитромботической терапии (антикоагулянт и антиагрегант) наличие множественных ЦМК ( $\geq 11$ ) или коркового поверхностного сидероза приводит к существенному повышению риска ВМК, нивелирующему эффект от профилактики ишемических событий [57, 58]. Мнения экспертов относительно назначения пероральных антикоагулянтов при ЦАА варьируют от невозможности их применения [59] до неприменимости при наличии геморрагического фенотипа заболевания (сидероз) [60]. Анализ данных шведского национального регистра (n=2619; 2017 г.) показал, что оптимальный временной интервал для возобновления приема антикоагулянта после ВМК составляет 7–8 нед [61]; данный срок лег в основу рекомендаций АНА/ASA 2022 г. В других наблюдательных исследованиях продемонстрирована эффективность и безопасность назначения препарата в более ранние сроки – уже через 2–4 нед после ВМК [62–64]. На наш взгляд, оптимальным является интервал 4–8 нед, указанный в рекомендациях АСС/АНА 2023 г. (рис. 3). При наличии очень высокого тромбоземблического риска (ревматическая болезнь сердца или механический клапан) варфарин назначается

через 1–2 нед [15]. В более ранние сроки ПОАК может быть назначен при устранении причины ВМК (например, выключении из кровотока аневризмы или мальформации). В силу ранее обсуждавшейся высокой безопасности апиксабана он является препаратом выбора у пациентов с ФП и ВМК в анамнезе [9, 10]. Важнейшим условием возобновления антикоагулянтной терапии является достижение и поддержание целевого АД (<130/80 мм рт. ст.). В ситуации, когда антикоагулянтная терапия противопоказана, следует рассмотреть окклюзию ушка левого предсердия как альтернативу длительной антикоагуляции [45].

**Правило 6. При назначении ПОАК после инсульта следует учитывать коморбидность.** «Серебряное цунами», т. е. глобальное постарение населения, приводит к тому, что увеличивается доля «хрупких» пациентов пожилого возраста (рис. 4). Каждый третий пациент с ФП имеет данный гериатрический синдром, а его наличие ассоциировано с повышением частоты неблагоприятных событий, включая смертность [65]. По данным метаанализа R. Desai и соавт. (2022) [66], включающего 880 464 «хрупких» пациента с ФП (средний возраст – 79,6 года), назначение ПОАК ассоциируется с меньшей вероятностью инсульта / системных эмболий по сравнению с АВК (отношение шансов – 0,74), при этом наименьший риск отмечен при на-

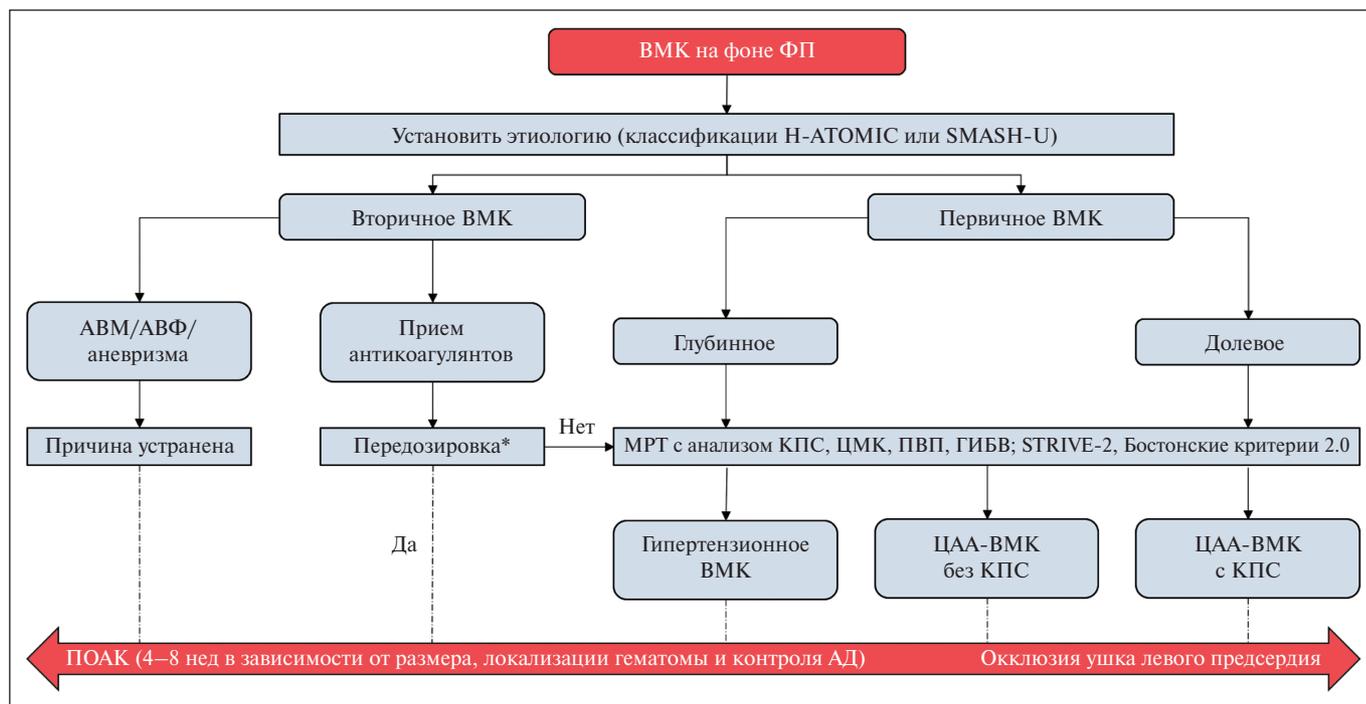


Рис. 3. Назначение ПОАК после ВМК.

\*Под передозировкой подразумеваются: МНО >3 при приеме варфарина; стандартные дозы ПОАК при наличии показаний к их снижению; межлекарственные взаимодействия с повышением концентрации ПОАК (кетоназол/итраконазол системно, ритонавир); ошибочный повторный прием препарата. АВМ – артериовенозная мальформация; АВФ – артериовенозная фистула; КПС – корковый поверхностный сидероз; ГИБВ – гипертензивность белого вещества; ПВП – периваскулярные пространства

Fig. 3. Prescription of DOACs after intracerebral hemorrhage

\*Overdose means: INR >3 when taking warfarin; standard doses of DOACs when there are indications for their dose reduction; drug interactions leading to increased concentrations of DOACs (systemic use of ketoconazole/itraconazole, ritonavir); overdosing duplicate by mistake

значении апиксабана (отношение шансов – 0,62). В крупном ( $n = 71\,638$ ) общенациональном когортном исследовании M. Gruntonprez и соавт. (2024) [67] апиксабан также продемонстрировал более низкий риск больших кровотечений (включая внутричерепные и желудочно-кишечные), чем другие ПОАК и АВК, у пациентов с ФП и синдромом старческой астении. Также наличие «хрупкости» повышает риск падений, что особенно актуально в контексте сосудистой неврологии (инсульт как фактор риска падений, риск травматических субдуральных гематом). Назначение ПОАК пациентам с падениями в анамнезе / риском падений вдвое снижает риск ВЧК по сравнению с применением АВК [68].

Учитывая, что все ПОАК в той или иной степени элиминируются через почки (дабигатран – на 80%, ривароксабан – на 35%, апиксабан – на 27%), всем пациентам необходима оценка клиренса креатинина (формула Cockcroft–Gault). При клиренсе  $<15$  мл/мин (или диализе) назначение ПОАК противопоказано (применяются только АВК), при клиренсе 15–29 мл/мин возможно назначение сниженных доз апиксабана (2,5 мг 2 раза в день) и ривароксабана (15 мг 1 раз в день), при этом, согласно рекомендациям Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association, EHRA) по применению ПОАК (2021), в данных условиях предпочтительно назначение апиксабана. Следует отметить, что при назначении ривароксабана снижение дозы должно проводиться начиная с клиренса креатинина 49 мл/мин [19]. Также уровень креатинина оценивается при стандартном подборе дозы апиксабана – «правило ABC»: необходимо учитывать возраст (Age)

*Противопоказания для приема  
и условия снижения дозы ПОАК  
Contraindications for use  
and conditions for reducing  
the dose of DOACs*

ПОАК противопоказаны	ПОАК применяются в сниженной дозе
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Механические протезы клапанов сердца</li> <li>• Умеренный / тяжелый ревматический митральный стеноз</li> <li>• Хроническая болезнь почек V стадии (клиренс креатинина <math>&lt;15</math> мл/мин или гемодиализ)</li> <li>• Печеночная недостаточность (класс C по Child-Pugh, ривароксабан также противопоказан при классе B)</li> <li>• Тромбоцитопения <math>&lt;20</math> тыс/мкл (при 20–50 тыс/мкл – с осторожностью, рассмотреть половинную дозу ПОАК)</li> <li>• Антифосфолипидный синдром</li> <li>• Беременность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Апиксабан</i> (2,5 мг 2 раза в день): клиренс креатинина 15–29 мл/мин или не менее двух из трех критериев: возраст <math>\geq 80</math> лет, масса тела <math>\leq 60</math> кг, креатинин <math>\geq 133</math> мкмоль/л</li> <li>• <i>Дабигатран</i> (110 мг 2 раза в день): возраст <math>&gt;80</math> лет, сопутствующий прием верапамила, возможно рассмотреть снижение дозы при возрасте 75–80 лет, клиренс креатинина 30–49 мл/мин, высоком риске желудочно-кишечного кровотечения</li> <li>• <i>Ривароксабан</i> (15 мг 1 раз в день): клиренс креатинина 15–49 мл/мин</li> </ul>

$\geq 80$  лет, массу тела (Body weight)  $\leq 60$  кг, креатинин (Creatinine)  $\geq 133$  мкмоль/л и при наличии минимум двух критериев снижать дозу апиксабана до 2,5 мг 2 раза в день (см. таблицу).

Влияние хронической болезни почек на антикоагулянтную терапию изучено в крупном ( $n = 285\,292$ ) обсервационном исследовании реальной клинической практики ARISTOPHANES (2018), в котором все ПОАК ассоциировались с меньшей частотой инсульта или серьезных нежелательных событий по сравнению с варфарином. При этом апиксабан [отношение рисков (ОР) 0,58] и дабигатран (ОР 0,73) показали меньший риск больших кровотечений. При учете наличия почечной недостаточности апиксабан продемонстрировал преимущество перед ривароксабаном и дабигатраном в отношении как риска инсультов, так и риска больших кровотечений [69].

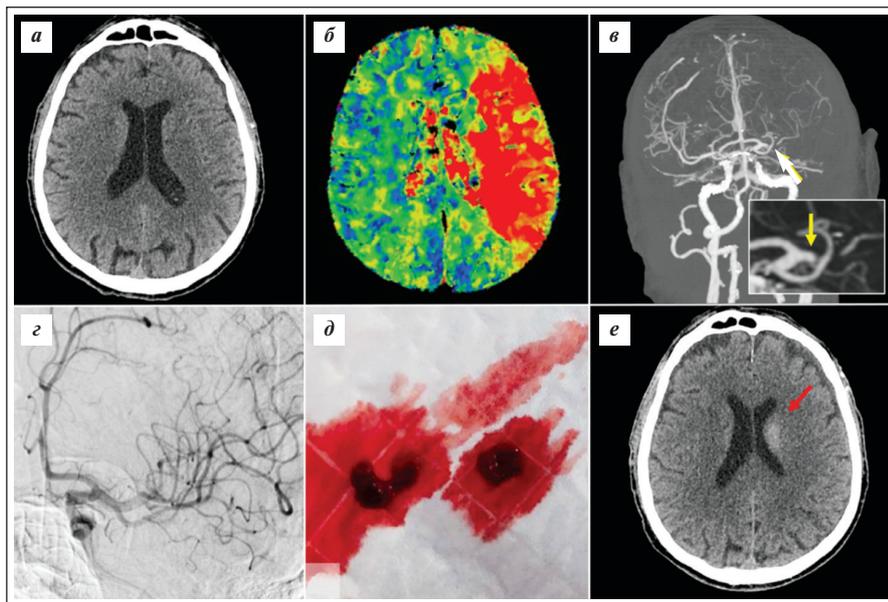
Применение ПОАК у пожилых пациентов (старше 75 лет) было проанализировано испанской междисциплинарной группой экспертов исследования ACONVENIENCE (2022). Было выделено три блока сложных клинических сценариев: специфические ситуации («хрупкость», низкая масса тела, хроническая болезнь почек IV стадии и др.), кардиальные состояния (хронический коронарный синдром, перинфарктная ФП, внутрижелудочковый тромб и ФП, биопротезы и др.) и высокий риск кровотечений (анемия, тромбоцитопения, риск желудочно-кишечного кровотечения и др.). В 14 из 16 клинических ситуаций эксперты определили апиксабан препаратом выбора. Только в двух случаях был более предпочтителен другой антикоагулянт: при тромбе левого желудочка – варфарин, при риске межлекарственных взаимодействий – эдоксабан (не применяется в России) [70].

**Правило 7. Наличие когнитивных нарушений (КН) влияет на выбор ПОАК.** Инсульты часто сопутствуют КН, как транзиторные (в остром периоде заболевания), так и персистирующие и даже прогрессирующие (в рамках континуума цереброваскулярной патологии или смешанной деменции) [71, 72]. С другой стороны, деменция наблюдается у 8% пациентов с ФП в возрасте 65 лет и старше. Ее причинами являются церебральная микро- и макроэмболизация (ФП-ассоциированный фактор), а также сосуществующая патология (ЦМА, болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные заболевания) [73]. У данной категории больных применение апиксабана ассоциировано с наименьшим риском больших кровотечений и ИИ в сравнении с применением других пероральных антикоагулянтов [74]. Анализ национальной бельгийской когорты (более 237 тыс. пациентов) показал, что применение ПОАК ассоциировано с меньшим риском деменции (сосудистой и неуточненной) в сравнении с приемом АВК; данный эффект связан с применением апиксабана и эдоксабана (не применяется в России) [75]. Для профилактики инсульта недостаточно назначить ПОАК, важно обеспечить его регулярный прием, что особенно сложно в когорте пациентов с КН. Помимо назначения базисной терапии деменции (ингибиторы холинэстеразы, мемантин), для повышения приверженности у пациентов с КН могут использоваться таблетницы с сигнальной функцией напоминания или ежедневный контроль приема препаратов со стороны родственников / ухаживающих лиц [76].

**Правило 8.** При развитии ИИ на фоне приема ПОАК необходимо тщательно проанализировать его причину. Нарушения в режиме приема ПОАК (пропуск/отказ или необоснованно сниженная доза) у пациента с ФП – наиболее очевидная причина ИИ. Так, в исследовании RENO необоснован-

но сниженная доза ПОАК повышала риск церебральных ишемических событий в 3 раза [77]. Однако каждый третий инсульт при ФП может иметь некардиоэмболическую этиологию – чаще в данной роли выступают атеротромботический инсульт на фоне экстра- или интракраниального стеноза или лакунарный инфаркт на фоне ЦМА [78, 79]. Таким образом, при ИИ на фоне ПОАК требуется детальная оценка очага инфаркта (соответствие лакунарному инфаркту, диагностика ЦМА по критериям STRIVE) и обязательное проведение сосудистой визуализации (чаще КТ-ангиографии) для выявления инсульт-связанного стеноза и, соответственно, планирования каротидной реваскуляризации – каротидной эндартерэктомии или стентирования.

В том случае, если альтернативных причин инсульта нет, а пациент регулярно принимал адекватную дозу ПОАК, обсуждается вопрос изменения режима антитромботической терапии. В исследовании Y.M.V. Ip и соавт. (2023) [79] анализировались три подхода: переход с ПОАК на варфарин; переход с одного ПОАК на другой; добавление антитромбоцитарного препарата, – однако ни одна из данных стратегий не редуцировала риск повторных ишемических событий. В то же время в ретроспективном обсервационном исследовании ATHENS (2024) было показано, что замена апиксабана на ривароксабан ассоциируется с более высоким риском инсульта / системной эмболии (ОР 1,99) и «большого» кровотечения (ОР 1,80), чем продолжение его приема. При этом перевод пациентов с ривароксабана на апиксабан не ассоциировался с повышением риска инсульта и «больших» кровотечений [80].



**Рис. 4.** Клинический случай №2. «Хрупкий» пожилой мужчина 88 лет с постоянной формой ФП. ПОАК не принимал. Во время работы в огороде внезапно развились слабость в правых конечностях и нарушение речи. Поступил через 1,5 ч после развития симптомов с тотальной афазией и правосторонней гемиплегией, NIHSS – 21 балл. Выполнена КТ головного мозга (а – ранних ишемических изменений нет, ASPECTS 10 баллов), КТ-перфузия (б – обширная зона гипоперфузии в бассейне левой средней мозговой артерии) и КТ-ангиография (в – окклюзия сегмента М1 левой средней мозговой артерии, желтые стрелки). Проведена эндоваскулярная тромбэктомия, достигнута полная реканализация (г). Тромбоэмболы представлены на рис. 4, д. Сразу после реперфузионной терапии у пациента начали восстанавливаться движения в правых конечностях, через сутки пациент мог самостоятельно передвигаться по палате, речевые нарушения регрессировали (модифицированная шкала Ранкина – 1 балл). На контрольной КТ головного мозга через сутки выявлена геморрагическая трансформация по типу геморрагического инфаркта 2-го типа в глубоких отделах левого полушария без визуализации инфаркта головного мозга (е, красная стрелка). На 2-е сутки назначен апиксабан в дозе 5 мг два раза в день (масса тела – 68 кг, креатинин – 92 мкмоль/л, клиренс креатинина – 46 мл/мин)

**Fig. 4.** Clinical case No. 2. A “frail” elderly man, 88 years old, with persistent atrial fibrillation, not taking DOACs. While gardening, suddenly felt weakness in right limbs and disturbed speech. He was admitted to the hospital 1.5 hours after the onset of symptoms with global aphasia and right-sided hemiplegia, NIHSS – 21 points. CT scan of the brain (a – no early ischemic changes, ASPECTS score 10), CT perfusion (б – extensive area of hypoperfusion in the territory of the left middle cerebral artery) and CT angiography (в – occlusion of the M1 segment of the left middle cerebral artery, yellow arrows) were performed. Endovascular thrombectomy was performed and complete recanalization was achieved (г). The thromboemboli are shown in Fig. 4, д. Immediately after reperfusion therapy, the patient began to regain movement in the right limbs; within 24 hours, the patient was able to move independently across the room, speech disorders regressed (modified Rankin scale – 1 point). A control CT scan of the brain one day later showed a hemorrhagic transformation resembling a haemorrhagic infarction type 2 in the deep areas of the left hemisphere, without a brain infarction becoming visible (е, red arrow). On the 2<sup>nd</sup> day, apixaban was prescribed at a dose of 5 mg twice daily (body weight – 68 kg, creatinine – 92 μmol/l, creatinine clearance – 46 ml/min)

**Правило 9.** Сроки отмены и возобновления приема ПОАК при хирургических вмешательствах определяются типом оперативного лечения по риску кровотечений. Периоперационный период – время повышенной уязвимости для пациентов с ФП, так как отмена антикоагулянта повышает риск тромбоэмболии, а продолжение его приема – риск хирургического кровотечения. При этом в течение 2 лет у каждого четвертого пациента с ФП возникает необходимость временной отмены ПОАК из-за плановых вмешательств [81]. В сосудистой неврологии наиболее актуально медикаментозное сопровождение периопераци-

онного периода при каротидной хирургии. Согласно рекомендациям EHRA (2021), выделяют операции высокого риска кровотечений (в том числе каротидная эндартерэктомия) и низкого (в том числе каротидное стентирование). При хирургии высокого риска необходимо отменить ПОАК за 2 сут до операции (для апиксабана, ривароксабана – независимо от клиренса креатинина; для дабигатрана – при клиренсе  $\geq 80$  мл/мин) и возобновить его прием через 2 сут после хирургического вмешательства. При операциях низкого риска возможно проведение оперативного лечения без отмены ПОАК (или с пропуском вечерней дозы накануне операции) и рестарт либо в день операции (через 6 ч и более при надежном гемостазе), либо на следующий день [19].

Эффективность стандартизированного подхода доказана в исследовании PAUSE (2019), включающем 3007 пациентов с ФП и плановыми хирургическими вмешательствами (у  $1/3$  – операции с высоким риском кровотечений). В исследовании оценивалась безопасность отмены ПОАК за 1–4 сут (в зависимости от риска геморрагических осложнений и клиренса креатинина) и возобновление его приема через 1–2 сут после операции. Риск развития тромботических и геморрагических осложнений не превысил прогнозируемые величины. Частота тромбоемболических осложнений (в течение 30 дней) составила 0,16%, больших кровотечений – 1,35%. Артериальная тромбоэмболия наблюда-

лась у 0,16% пациентов в группе апиксабана, у 0,37% в группе ривароксабана и у 0,6% в группе дабигатрана [82].

**Правило 10. Большинству пациентов показано назначение полной дозы ПОАК.** Метаанализ 11 исследований показал, что применение неоправданно сниженных доз ПОАК ассоциировано с повышением риска не только инсульта и системной эмболии, но и смерти [83]. По данным госпитального регистра Регионального сосудистого центра ГKB № 4 г. Перми (неопубликованные данные), лишь у 8% выживших пациентов с КЭИ имеются показания для редуциции дозы апиксабана. Некорректное использование дозы ПОАК связано с повышением риска смерти от любых причин, что подчеркивает необходимость ответственного подбора доз антикоагулянтов врачами разных специальностей [84]. Условия для назначения сниженных доз ПОАК указаны в таблице.

#### Заключение

Соблюдение рассмотренных в статье правил позволит индивидуализировать антикоагулянтную терапию и добиться максимальной клинической пользы у каждого пациента с ФП-ассоциированным ИИ. Учитывая особенности пациентов с КЭИ, апиксабан может считаться препаратом выбора в большинстве клинических ситуаций в силу оптимального соотношения эффективности и безопасности.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol.* 2019 Jan;18(1):117-26. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9. Epub 2018 Nov 8.
- Кулеш АА, Демин ДА. Вопросы совершенствования ведения пациентов, перенесших ишемический инсульт на фоне фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(6):115-21. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-115-121 [Kulesh AA, Demin DA. Issues of improving the management of patients with ischemic stroke on the background of atrial fibrillation. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(6):115-21. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-115-121 (In Russ.)].
- Diener HC, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 21;75(15):1804-18. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.072
- Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke.* 1983 Sep-Oct;14(5):688-93. doi: 10.1161/01.str.14.5.688
- Muscari A, Faccioli L, Lega MV, et al. Predicting hemorrhagic transformation and its timing from maximum cerebral lesion diameter in nonlacunar ischemic strokes. *Brain Behav.* 2020 Jan;10(1):e01497. doi: 10.1002/brb3.1497. Epub 2019 Dec 17.
- Кулеш АА. Чистая клиническая выгода (net clinical benefit) антикоагулянтной терапии с точки зрения невролога. *Consilium Medicum.* 2022;24(2):79-84. doi: 10.26442/20751753.2022.2.201537 [Kulesh AA. Net clinical benefit of anticoagulant therapy from a neurologist's perspective: A review. *Consilium Medicum.* 2022;24(2):79-84. doi: 10.26442/20751753.2022.2.201537 (In Russ.)].
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014 Mar 15;383(9921):955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0. Epub 2013 Dec 4.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.
- Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, et al. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2018 Jan;49(1):98-106. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018395. Epub 2017 Nov 22.
- Ray WA, Chung CP, Stein CM, et al. Association of Rivaroxaban vs Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2021 Dec 21;326(23):2395-404. doi: 10.1001/jama.2021.21222
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):806-17. doi: 10.1056/NEJMoa1007432. Epub 2011 Feb 10.
- Kamel H, Longstreth WT Jr, Tirschwell DL, et al; ARCADIA Investigators. Apixaban to Prevent Recurrence After Cryptogenic Stroke in Patients With Atrial Cardiopathy: The ARCADIA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024 Feb 20;331(7):573-81. doi: 10.1001/jama.2023.27188
- Buckley BJR, Lane DA, Calvert P, et al. Effectiveness and Safety of Apixaban in over 3.9 Million People with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022 Jun 30;11(13):3788. doi: 10.3390/jcm11133788
- 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 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375. Epub 2021 May 24.

15. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al; Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193. Epub 2023 Nov 30.
16. Noubiap JJ, Nyaga UF, Ndoadougou AL, et al. Meta-Analysis of the Incidence, Prevalence, and Correlates of Atrial Fibrillation in Rheumatic Heart Disease. *Glob Heart*. 2020 May 18;15(1):38. doi: 10.5334/gh.807
17. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Jun 1;43(21):2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac051
18. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, et al; INVICTUS Investigators. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2022 Sep 15;387(11):978-88. doi: 10.1056/NEJMoa2209051. Epub 2022 Aug 28.
19. Steffel J, Collins R, Antz M, et al; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1612-76. doi: 10.1093/europace/euab065. Erratum in: *Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1676. doi: 10.1093/europace/euab157
20. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013 Sep 26;369(13):1206-14. doi: 10.1056/NEJMoa1300615. Epub 2013 Aug 31.
21. Wang TY, Svensson LG, Wen J, et al. Apixaban or Warfarin in Patients with an On-X Mechanical Aortic Valve. *NEJM Evid*. 2023 Jul;2(7):EVIDo2300067. doi: 10.1056/EVIDo2300067. Epub 2023 May 6.
22. Alrohani A, Jickling G, Buck B, Butcher KS. Timing of Anticoagulation after Acute Ischemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Can J Neurol Sci*. 2023 Jul;50(4):503-14. doi: 10.1017/cjn.2022.268
23. Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, et al; SAMURAI, RELAXED, RAF, RAF-NOAC, CROMIS-2, NOACISP LONGTERM, Erlangen Registry and Verona Registry Investigators. Practical “1-2-3-4-Day” Rule for Starting Direct Oral Anticoagulants After Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Combined Hospital-Based Cohort Study. *Stroke*. 2022 Feb 2;STROKEAHA.121036695. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036695. Epub 2022 Feb 2
24. Oldgren J, Asberg S, Hijazi Z, et al; National TIMING Collaborators. Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation*. 2022 Oct 4;146(14):1056-66. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666. Epub 2022 Sep 6.
25. Fischer U, Koga M, Strbian D, et al; ELAN Investigators. Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2023 Jun 29;388(26):2411-21. doi: 10.1056/NEJMoa2303048. Epub 2023 May 24.
26. Tirumandiyam G, Krishna Mohan GV, Addi Palle LR, et al. Early Versus Delayed Oral Anticoagulation in Patients With Acute Ischemic Stroke Due to Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2023 Jun 22;15(6):e40801. doi: 10.7759/cureus.40801
27. Alrohani A, Rose DZ, Burgin WS, et al. Risk of hemorrhagic transformation with early use of direct oral anticoagulants after acute ischemic stroke: A pooled analysis of prospective studies and randomized trials. *Int J Stroke*. 2023 Aug;18(7):864-72. doi: 10.1177/17474930231164891. Epub 2023 Mar 26.
28. Goeldlin MB, Hakim A, Branca M, et al; ELAN Investigators. Early vs Late Anticoagulation in Minor, Moderate, and Major Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Post Hoc Analysis of the ELAN Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2024 May 28:e241450. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.1450
29. Yasaka M, Koretsune Y, Yamashita T, et al. Recurrent Stroke and Bleeding Events after Acute Cardioembolic Stroke—Analysis Using Japanese Healthcare Database from Acute-Care Institutions. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Apr;27(4):1012-24. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.002. Epub 2017 Dec 12.
30. Кулеш АА, Янишевский СН, Демин ДА и др. Пациент с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой высокого риска. Часть 1. Диагностика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):10-8. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-10-1 [Kulesh AA, Yanishevsky SN, Demin DA, et al. Patient with non-cardioembolic ischemic stroke or high-risk transient ischemic attack. Part 1. Diagnosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):10-8. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-10-18 (In Russ.)].
31. 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.)].
32. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):e343-e361. doi: 10.1161/STR.0000000000000152. Epub 2017 Nov 2.
33. Tong X, Burgin WS, Ren Z, et al; ANGEL-ACT Study Group. Association of Stroke Subtype With Hemorrhagic Transformation Mediated by Thrombectomy Pass: Data From the ANGEL-ACT Registry. *Stroke*. 2022 Jun;53(6):1984-92. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.037411. Epub 2022 Mar 31.
34. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008 Aug;39(8):2249-56. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510321. Epub 2008 Jun 5.
35. Vaclavik D, Vilionskis A, Jatuzis D, et al. Clinical outcome of cardioembolic stroke treated by intravenous thrombolysis. *Acta Neurol Scand*. 2018 Mar;137(3):347-55. doi: 10.1111/ane.12880. Epub 2017 Dec 8.
36. Tian B, Tian X, Shi Z, et al; DIRECT-MT Investigators. Clinical and Imaging Indicators of Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke After Endovascular Thrombectomy. *Stroke*. 2022 May;53(5):1674-81. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035425.
37. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J*. 2021 Jun;6(2):XLVIII-LXXXIX. doi: 10.1177/23969873211012133. Epub 2021 May 11.
38. Wang X, Minhas JS, Moullaali TJ, et al; ENCHANTED Investigators. Associations of Early Systolic Blood Pressure Control and Outcome After Thrombolysis-Eligible Acute Ischemic Stroke: Results From the ENCHANTED Study. *Stroke*. 2022 Mar;53(3):779-87. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034580. Epub 2021 Oct 27.
39. Morris NA, Jindal G, Chaturvedi S. Intensive Blood Pressure Control After Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2023 May;54(5):1457-61. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.041949. Epub 2023 Apr 6.

40. Nishimoto T, Oka F, Okazaki K, Ishihara H. Timing of Direct Oral Anticoagulants for Hemorrhagic Transformation After Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022 Jul;31(7):106507. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106507. Epub 2022 Apr 28.
41. Li L, Poon MTC, Samarasekera NE, et al. Risks of recurrent stroke and all serious vascular events after spontaneous intracerebral haemorrhage: pooled analyses of two population-based studies. *Lancet Neurol.* 2021 Jun;20(6):437-47. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00075-2
42. Kuramatsu JB, Huttner HB. Management of oral anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2019 Apr;14(3):238-46. doi: 10.1177/1747493019828555. Epub 2019 Feb 14.
43. Moon JY, Bae GH, Jung J, Shin DH. Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation: A nationwide retrospective cohort study. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022 Apr 26;40:101037. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101037
44. Lin SY, Chang YC, Lin FJ, et al. Post-Intracranial Hemorrhage Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2022 Mar 15;11(6):e022849. doi: 10.1161/JAHA.121.022849. Epub 2022 Mar 4.
45. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al; American Heart Association/American Stroke Association. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2022 Jul;53(7):e282-e361. doi: 10.1161/STR.0000000000000407. Epub 2022 May 17.
46. Zhou Q, Liu X, Yang X, et al. Efficacy and safety of anticoagulation in atrial fibrillation patients with intracranial hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023 Mar 9;14:1122564. doi: 10.3389/fphar.2023.1122564
47. Wang X, Wen D, Chen Y, et al. Anticoagulation medication in nontraumatic intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis.* 2023 Jul;56(1):1-11. doi: 10.1007/s11239-023-02804-y. Epub 2023 Apr 6.
48. Кулеш АА. Современные подходы к диагностике при внутримозговом кровоизлиянии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-4-11 [Kulesh AA. Current approaches to diagnosing in intracerebral hemorrhage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-4-11 (In Russ.)].
49. Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ. Терапия оральными антикоагулянтами у пациентов после внутримозгового кровоизлияния. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(3):4-10. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-4-10
- [Kulesh AA, Syromyatnikova LI. Oral anticoagulant therapy in patients after intracerebral hemorrhage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(3):4-10. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-4-10 (In Russ.)].
50. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(4):13-22. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-13-22 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Sporadic cerebral non-amyloid microangiopathy: pathogenesis, diagnosis, and features of treatment policy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(4):13-22. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-13-22 (In Russ.)].
51. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(3S):4-17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3S):4-17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17 (In Russ.)].
52. Новосадова ОА, Кулеш АА, Григорьева ВН. Диагностика церебральной амилоидной ангиопатии: на пути к Бостонским критериям 2.0. *Российский неврологический журнал.* 2020;25(5):4-13. doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-5-4-13 [Novosadova OA, Kulesh AA, Grigoryeva VN. Diagnostics of cerebral amyloid angiopathy: the way to Boston criteria 2.0. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal.* 2020;25(5):4-13. doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-5-4-13 (In Russ.)].
53. Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013. *Lancet Neurol.* 2023 Jul;22(7):602-18. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00131-X. Epub 2023 May 23.
54. Zanon Totin MC, Makinejad N, Schneider JA, et al. Sensitivity and Specificity of the Boston Criteria Version 2.0 for the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy in a Community-Based Sample. *Neurology.* 2024 Jan 9;102(1):e207940. doi: 10.1212/WNL.0000000000207940. Epub 2023 Dec 13.
55. Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, et al. Cortical superficial siderosis and recurrent intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy: Large prospective cohort and preliminary meta-analysis. *Int J Stroke.* 2019 Oct;14(7):723-33. doi: 10.1177/1747493019830065. Epub 2019 Feb 20.
56. Wu J, Liu Z, Yao M, et al. Clinical characteristics of cerebral amyloid angiopathy and risk factors of cerebral amyloid angiopathy related intracerebral hemorrhage. *J Neurol.* 2024 May 26. doi: 10.1007/s00415-024-12451-9. Online ahead of print.
57. Soo Y, Zietz A, Yiu B, et al; Microbleeds International Collaborative Network. Impact of Cerebral Microbleeds in Stroke Patients with Atrial Fibrillation. *Ann Neurol.* 2023 Jul;94(1):61-74. doi: 10.1002/ana.26642. Epub 2023 Apr 17.
58. Marti-Fabregas J, Camps-Renom P, Best JG, et al; Microbleeds International Collaborative Network (MICON). Stroke Risk and Antithrombotic Treatment During Follow-up of Patients With Ischemic Stroke and Cortical Superficial Siderosis. *Neurology.* 2023 Mar 21;100(12):e1267-e1281. doi: 10.1212/WNL.0000000000201723. Epub 2022 Dec 19.
59. Kozberg MG, Perosa V, Gurol ME, van Veluw SJ. A practical approach to the management of cerebral amyloid angiopathy. *Int J Stroke.* 2021 Jun;16(4):356-69. doi: 10.1177/1747493020974464. Epub 2020 Nov 29.
60. Merella P, Casu G, Chessa P, et al. When Atrial Fibrillation Meets Cerebral Amyloid Angiopathy: Current Evidence and Strategies. *J Clin Med.* 2023 Dec 15;12(24):7704. doi: 10.3390/jcm12247704
61. Pennlert J, Overholser R, Asplund K, et al. Optimal Timing of Anticoagulant Treatment After Intracerebral Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2017 Feb;48(2):314-20. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014643. Epub 2016 Dec 20.
62. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, et al. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation.* 2015 Aug 11;132(6):517-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015735. Epub 2015 Jun 9.
63. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2015 Feb 24;313(8):824-36. doi: 10.1001/jama.2015.0846
64. Park YA, Uhm JS, Pak HN, et al. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage. *Heart Rhythm.* 2016 Sep;13(9):1794-802. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.05.016
65. Kojima G. Frailty Defined by FRAIL Scale as a Predictor of Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2018 Jun;19(6):480-3. doi: 10.1016/j.jamda.2018.04.006

66. Desai R, Li A, Mondal A, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonist (Warfarin) For Stroke Prevention In Frail Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2022 Dec 22;36(2):274-5. doi: 10.1080/08998280.2022.2155926
67. Grymonprez M, Petrovic M, De Backer TL, et al. Impact of frailty on the effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2024 Jan 12;10(1):55-65. doi: 10.1093/ehjqcco/qcad019
68. Galvain T, Hill R, Donegan S, et al. Efficacy and Safety of Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and History of Falls or Risk of Falls: A Systematic Review and Multilevel Meta-Analysis. *Drug Saf*. 2022 Nov;45(11):1349-62. doi: 10.1007/s40264-022-01231-x. Epub 2022 Sep 19.
69. Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2018 Dec;49(12):2933-44. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020232
70. Bonanad C, Formiga F, Anguita M, et al. Oral Anticoagulant Use and Appropriateness in Elderly Patients with Atrial Fibrillation in Complex Clinical Conditions: ACONVENIENCE Study. *J Clin Med*. 2022 Dec 14;11(24):7423. doi: 10.3390/jcm11247423
71. Парфенов ВА, Кулеш АА. Цереброваскулярное заболевание с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(9):121-30. doi: 10.17116/jnevro2021121091121 [Parfenov VA, Kulesh AA. Cerebrovascular disease with neurocognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(9):121-30. doi: 10.17116/jnevro2021121091121 (In Russ.)].
72. Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 [Kulesh AA, Emelin AYU, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 (In Russ.)].
73. Madhavan M, Graff-Radford J, Piccini JP, Gersh BJ. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Dec;15(12):744-56. doi: 10.1038/s41569-018-0075-z
74. Lin KJ, Singer DE, Bykov K, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants by Dementia Status in Older Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Netw Open*. 2023 Mar 1;6(3):e234086. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.4086
75. Grymonprez M, Petrovic M, De Backer TL, et al. Comparing the risk of dementia in subjects with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: a Belgian nationwide cohort study. *Age Ageing*. 2023 Mar 1;52(3):afad038. doi: 10.1093/ageing/afad038
76. Luca F, Oliva F, Abrignani MG, et al. Management of Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants in Clinical Practice and Challenging Scenarios. *J Clin Med*. 2023 Sep 13;12(18):5955. doi: 10.3390/jcm12185955
77. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Causes and Risk Factors of Cerebral Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention. *Stroke*. 2019 Aug;50(8):2168-74. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025350. Epub 2019 Jun 25.
78. Katsi V, Georgiopoulos G, Skafida A, et al. Noncardioembolic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Angiology*. 2019 Apr;70(4):299-304. doi: 10.1177/0003319718791711. Epub 2018 Jul 31.
79. Ip YMB, Lau KK, Ko H, et al. Association of Alternative Anticoagulation Strategies and Outcomes in Patients With Ischemic Stroke While Taking a Direct Oral Anticoagulant. *Neurology*. 2023 Jul 25;101(4):e358-e369. doi: 10.1212/WNL.000000000207422. Epub 2023 May 24.
80. Deitelzweig S, Kang A, Jiang J, et al. Clinical Impact of Switching or Continuation of Apixaban or Rivaroxaban among Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *J Clin Med*. 2024 Feb 14;13(4):1073. doi: 10.3390/jcm13041073
81. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al; RE-LY Investigators. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012 Jul 17;126(3):343-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090464. Epub 2012 Jun 14.
82. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med*. 2019 Nov 1;179(11):1469-78. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.2431
83. Liu X, Huang M, Ye C, et al. Effect of non-recommended doses versus recommended doses of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients: A meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021 Apr;44(4):472-80. doi: 10.1002/clc.23586. Epub 2021 Mar 7.
84. Ashraf H, Agasthi P, Shanbhag A, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Underdosed Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Atrial Flutter. *Am J Med*. 2021 Jun;134(6):788-96. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.12.022. Epub 2021 Jan 12.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.04.2024/15.07.2024/16.07.2024

#### 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.

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

Дёмин Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>

Кучеренко С.С. <https://orcid.org/0000-0001-8258-094X>