

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

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

Журнал включен
в реферативную базу
Scopus

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместитель главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)

д.м.н., проф. А.Н. Бойко (Москва)

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

д.м.н., проф. Б.А. Волель (Москва)

д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)

д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)

д.м.н. В.В. Захаров (Москва)

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

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

д.м.н., проф. А.А. Кулеш (Пермь)

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

к.м.н., доцент В.Э. Медведев (Москва)

к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)

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

д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)

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

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н., проф. Е.Н. Попова (Москва)

д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)

д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)

д.м.н., проф. А.В. Фонакин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

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

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

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

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

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

EDITORIAL BOARD

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

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

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

D.S. Danilov, MD (Moscow)

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

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

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

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

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

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

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

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

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

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

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

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

I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)

A.P. Rachin, MD (Smolensk)

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

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

L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)

V.V. Zakharov, MD (Moscow)

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

2024, том 16, № **5**

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(5):1–130.

Подписано в печать 18.10.2024.

Отпечатано в типографии ООО «Бипринт».

Тираж 3000 экз.

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

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» — 41239

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

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Менделевич В.Д.

Органические психические расстройства вне закона: прощание с Карлом Бонхеффером	4
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Головачева А.А., Головачева В.А.

Типичная тактика ведения пациентов с хронической неспецифической болью в спине и головной болью напряжения	9
--	---

*Мокиенко О.А., Люкманов Р.Х., Бобров П.Д., Исаев М.Р.,
Иконникова Е.С., Черкасова А.Н., Супонева Н.А., Пирадов М.А.*

Нейрокомпьютерные интерфейсы, основанные на регистрации спектроскопии в ближней инфракрасной области и электроэнцефалографии, в постинсультной реабилитации: сравнительное исследование	17
---	----

*Azadi H., Rashidpour P., Yassini Ardekani S.M.,
Nadi Sakhvidi M., Afshang H., Bidaki R.*

The Effect of Adding Agomelatine to Escitalopram in the Treatment of Major Depressive Disorder	24
--	----

Бородулина И.И., Каракулова Ю.В.

Гуморальный серотонин и нейропсихологический статус пациентов с головокружением	30
---	----

Головачева В.А., Головачева А.А.

Зависимость от обезболивающих препаратов у пациентов с хронической мигренью и лекарственно-индуцированной головной болью	38
--	----

Мартынова О.О., Вахнина Н.В., Захаров В.В.

Клинические особенности сосудистых когнитивных нарушений	45
--	----

Пешкин А.Н., Котов С.В., Тония Г.Т., Сутормин М.В., Эльтайури А.Ф.

Эффективность и безопасность кладрибина в таблетках при рассеянном склерозе в реальной клинической практике	54
---	----

*Табеева Г.Р., Данилов А.Б., Корешкина М.И.,
Якупов Э.З., Амелин А.В., Артамонов А.А.*

Опыт применения российского ризатриптана 10 мг в таблетках в рутинной клинической практике: результаты многоцентрового пострегистрационного наблюдательного исследования «ОПЫТ»	60
---	----

Щепанкевич Л.А., Рерих К.В., Пономарева М.С., Затынко А.В., Танеева Е.В.

Астения и сосудистые когнитивные нарушения у молодых пациентов после инсульта	69
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Максимова М.Ю., Айрапетова А.С.

Ишемический инсульт вследствие диссекции задней мозговой артерии у пациента с поликистозом почек	77
--	----

Мухаметзянова А.Х., Ахмеджанова Л.Т.

Ведение пациентов с хронической болью в нижней части спины в амбулаторной практике: клиническое наблюдение	82
--	----

ОБЗОРЫ

Shanmuganathan K., Kalpana S., Sundar J.S., Valarmathi S., Srinivas G.

An Exploration of Locomotor Syndrome among Geriatric Population – A Narrative Review	87
--	----

Азимова Ю.Э., Петелин Д.С.

Гидазепам — дневной транквилизатор в лечении тревожных расстройств	91
--	----

Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А., Кукава В.Г.

Торакалгия: алгоритмы диагностики и лечения	99
---	----

Мухаметзянова А.Х., Исайкин А.И.

Применение миорелаксантов при острой скелетно-мышечной боли в спине	106
---	-----

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

*Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Вахнина Н.В., Воробьев С.В.,
Гаврилова С.И., Емелин А.Ю., Захаров В.В., Иллариошкин С.Н.,
Косивцова О.В., Костюк Г.П., Левин О.С., Мхитарян Э.А.,
Парфенов В.А., Ткачева О.Н., Шпилюкова Ю.А.*

Резолюция Экспертного совета по проблеме ранней диагностики болезни Альцгеймера	111
---	-----

*Парфенов В.А., Замерград М.В., Зайцева О.В., Гусева А.Л.,
Лиленко С.В., Мельников О.А., Байбакова Е.В., Воронов В.А.*

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: диагностика, лечение, реабилитация. Современные представления о роли бетагистина в комплексном лечении пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением	120
--	-----

EXPERT OPINION

Mendelevich V.D.

Organic mental illnesses are outlawed: farewell to Karl Bonhoeffer	4
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Golovacheva A.A., Golovacheva V.A.

Typical tactics of treatment of patients with chronic non-specific back pain and tension-type headaches	9
---	---

*Mokienko O.A., Lyukmanov R.Kh., Bobrov P.D., Isaev M.R.,
Ikonnikova E.S., Cherkasova A.N., Suponeva N.A., Piradov M.A.*

Brain-computer interfaces based on near-infrared spectroscopy and electroencephalography registration in post-stroke rehabilitation: a comparative study	17
--	----

*Azadi H., Rashidpour P., Yassini Ardekani S.M.,
Nadi Sakhvidi M., Afshang H., Bidaki R.*

The Effect of Adding Agomelatine to Escitalopram in the treatment of Major Depressive Disorder	24
--	----

Borodulina I.I., Karakulova Yu.V.

Humoral serotonin and neuropsychological status of patients with dizziness	30
--	----

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.

Addiction to analgesics in patients with chronic migraine and medication-overuse headache	38
---	----

Martynova O.O., Vakhnina N.V., Zakharov V.V.

Clinical features of vascular cognitive impairment	45
--	----

Peshkin A.N., Kotov S.V., Toniya G.T., Sutormin M.V., Eltayoury A.F.

Efficacy and safety of cladribine tablets in multiple sclerosis in real-world clinical practice	54
---	----

*Tabeeva G.R., Danilov A.B., Koreshkina M.I.,
Yakupov E.Z., Amelin A.V., Artamonov A.A.*

Experience of using Russian rizatriptan 10 mg tablets in routine clinical practice: results of a multicenter post-registration observational study "OPYT"	60
---	----

Shchepankevich L.A., Rerikh K.V., Ponomareva M.S., Zatyanko A.V., Taneeva E.V.

Asthenia and vascular cognitive impairment in young patients after stroke	69
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Maksimova M.Yu., Airapetova A.S.

Ischemic stroke due to dissection of the posterior cerebral artery in a patient with polycystic kidney disease	77
--	----

Mukhametzyanova A.Kh., Akhmedzhanova L.T.

Management of patients with chronic low back pain in outpatient practice: a clinical observation	82
--	----

REVIEWS

Shanmuganathan K., Kalpana S., Sundar J.S., Valarmathi S., Srinivas G.

An Exploration of Locomotor Syndrome among Geriatric Population – A Narrative Review	87
--	----

Azimova Yu.E., Petelin D.S.

Gidazepam – daytime tranquilizer for the treatment of anxiety	91
---	----

Akhmedzhanova L.T., Solokha O.A., Kukava V.G.

Thoracalgia: diagnostic and treatment algorithms	99
--	----

Mukhametzyanova A.Kh., Isaikin A.I.

Muscle relaxers in acute musculoskeletal back pain	106
--	-----

EXPERT COUNCIL

*Bogolepova A.N., Vasenina E.E., Vakhnina N.V., Vorobyov S.V.,
Gavrilova S.I., Emelin A.Yu., Zakharov V.V., Illarioshkin S.N.,
Kosivtsova O.V., Kostyuk G.P., Levin O.S., Mkhitarayan E.A.,
Parfenov V.A., Tkacheva O.N., Shpilyukova Yu.A.*

Resolution of the Expert Council on the problem of early diagnosis of Alzheimer's disease	111
---	-----

*Parfenov V.A., Zamergrad M.V., Zaitseva O.V., Guseva A.L.,
Lilenko S.V., Melnikov O.A., Baybakova E.V., Voronov V.A.*

Benign paroxysmal positional vertigo: diagnosis, treatment, rehabilitation. Current concepts on the role of betahistine in the complex treatment of patients with benign paroxysmal positional vertigo	120
--	-----

Органические психические расстройства вне закона: прощание с Карлом Бонхеффером



Менделевич В.Д.

Кафедра психиатрии и медицинской психологии

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань
Россия, 420012, Казань, ул. Волкова, 80

В статье проводится анализ причин и оснований для исключения из психиатрических классификаций (МКБ-11, DSM-5) раздела «Органические психические расстройства» и замены его на разделы «Нейрокогнитивные расстройства» и «Вторичные психические и поведенческие расстройства, связанные с расстройствами и заболеваниями, классифицированными в других главах». Утверждается, что на современном этапе развития психиатрии стало понятно, что с нарушением деятельности головного мозга связаны не только органические психические расстройства, но и все иные, например расстройства шизофренического спектра. Делается вывод о том, что термин «органическое» превратился в анахронизм и перестал отражать суть психогенеза. Вследствие этого изменения терминологии в современных психиатрических классификациях следует признать оправданными. Однако термин «органические расстройства» не нес стигматизирующего характера, в отличие, к примеру, от «психопатии», «олигофрении», «истерии» или «маниакально-депрессивного психоза». Несомненно, он имел неопределенный характер, поскольку расширительно толковал патологические изменения головного мозга и противопоставлялся понятию «функциональные расстройства». На нынешнем этапе развития психоневрологии за функциональным нередко обнаруживаются органические причины. Изъятие из психиатрического лексикона термина «органические», отказ от использования бонхефферовского подхода, триады Вальтер-Бюэля и психоорганического синдрома можно считать избыточным, поскольку внедрение вместо них понятия «вторичные психические расстройства» не изменяет процесса постижения сути психогенеза. Сделан вывод, что разделение психических расстройств на так называемые первичные и вторичные ничем не лучше противопоставления функционального и органического и что «устаревший» подход может применяться в образовании молодых психиатров с акцентированием внимания на том, что термин «органические» может распространяться и на психические расстройства, прежде называвшиеся эндогенными.

Ключевые слова: органические психические расстройства; экзогенно-органический тип реакций; первичные и вторичные психические расстройства; Карл Бонхеффер; триада Вальтер-Бюэля; психоорганический синдром.

Контакты: Владимир Давыдович Менделевич; mendelevich_vl@mail.ru

Для ссылки: Менделевич В.Д. Органические психические расстройства вне закона: прощание с Карлом Бонхеффером. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):4–8. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-4-8

Organic mental illnesses are outlawed: farewell to Karl Bonhoeffer Mendelevich V.D.

Department of Psychiatry and Medical Psychology, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan
80, Volkova St., Kazan 420012, Russia

The article analyzes the reasons for the deletion of the section “Organic mental disorders” from the psychiatric classifications (ICD-11, DSM-5) and its replacement by the sections “Neurocognitive disorders” and “Secondary mental and behavioral disorders associated with disorders and diseases classified in other chapters”. It is argued that at the present stage of development of psychiatry it has become clear that not only organic mental disorders are associated with impaired brain function, but also all others, e.g. the disorders of the schizophrenic spectrum. This leads to the conclusion that the term “organic” has become an anachronism and no longer reflects the essence of psychogenesis. As a result, changes in terminology in modern psychiatric classifications should be recognized as justified. However, the term “organic disorders” did not have a stigmatizing character, unlike, for example, “psychopathy”, “oligophrenia”, “hysteria” or “manic-depressive psychosis”. It undoubtedly had an indeterminate character, as it interpreted pathological changes in the brain broadly and was opposed to the concept of “functional disorders”. At the current stage of development of psychoneurology, organic causes are often found behind the functional. Exclusion of the term “organic” from the psychiatric lexicon, rejection of the Bonhoeffer approach, the Walter-Buell triad and the psychoorganic syndrome can be considered superfluous, since the introduction of the concept of “secondary mental disorders” in their place does not alter the process of understanding the nature of psychogenesis. It is concluded that the division of mental disorders into so-called primary and secondary disorders is no better than the opposition of functional and organic disorders, and that the “outdated” approach can be used in the training of young psychiatrists, emphasizing that the term “organic” can also be extended to mental disorders that used to be called endogenous.

Keywords: organic mental disorders; exogenous-organic reaction type; primary and secondary mental disorders; Karl Bonhoeffer; Walter-Buell triad; psychoorganic syndrome.

Contact: Vladimir Davydovich Mendelevich; mendelevich_vl@mail.ru

For reference: Mendelevich VD. Organic mental illnesses are outlawed: farewell to Karl Bonhoeffer. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):4–8. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-4-8

Известно, что из новых психиатрических классификаций (Международная классификация болезней 11-го пересмотра — МКБ-11; Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания — Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition, DSM-5) исчез раздел «органические психические расстройства». Это связано с критическим осмыслением термина «органическое». На современном этапе развития психиатрии стало понятно, что с нарушением деятельности головного мозга связаны не только органические психические расстройства, но и все иные расстройства (например, расстройства шизофренического спектра) [1, 2], вследствие чего термин «органическое» превратился в анахронизм и перестал отражать суть психогенеза. Вместо раздела «Органические психические расстройства» появились две новые рубрики — «Нейрокогнитивные расстройства» (6D7 и 6D8 по МКБ-11) и «Вторичные психические и поведенческие расстройства, связанные с расстройствами и заболеваниями, классифицированными в других главах» (6E6 по МКБ-11) [3–5]. К нейрокогнитивным отнесены делирий, умеренное (mild) нейрокогнитивное расстройство, амнестическое расстройство и деменция, к вторичным — расстройства, сгруппированные по принципу ведущего психопатологического синдрома (психотическое, аффективное, обсессивно-компульсивное, диссоциативное, тревожное, кататоническое, личностное). Ранее они были объединены в единую по психогенезу группу, что, с точки зрения анализа психопатологии, следовало признать более логичным, поскольку их различие заключалось лишь в клинической форме, а не в генезе (ведь, к примеру, делирий и амнезия — это тоже синдромы).

Органические расстройства в МКБ-11 и DSM-5

В преамбуле к перечисленным рубрикам указывается, что «нейрокогнитивные расстройства характеризуются первичным *приобретенным* клиническим дефицитом когнитивного функционирования», но этот когнитивный дефицит не связан с первичными психическими расстройствами (шизофренией, биполярным расстройством). Отмечается, что в тех случаях, когда могут быть установлены конкретные причины возникновения нейрокогнитивных расстройств и лежащая в их основе патология, выявленную этиологию следует классифицировать отдельно. К вторичным относят нарушения, включающие синдромы, характеризующиеся наличием существенных психических или поведенческих симптомов, которые «на основании достоверных данных анамнеза, медицинского осмотра и лабораторных исследований могут считаться *прямым патофизиологическим следствием* нарушения состояния здоровья, не классифицированного как психическое или поведенческое расстройство».

Подобное уточнение существовало и в предыдущих классификациях. Так, в МКБ-10 имелось указание на то, что «диагноз органического расстройства не следует устанавливать в случаях, если органическая причина имеет неспе-

цифический характер или подтверждается ограниченными данными» [6]. Приходится констатировать, что это положение на практике часто игнорировалось, вследствие чего наблюдалась гипердиагностика органических психических расстройств [7] на основании выявления у пациента незначительных и несущественных неврологических нарушений, которые не были причинно связаны с психопатологией. Обратим внимание на тот факт, что в описании нейрокогнитивных расстройств в новых классификациях также указывается на вторичность психопатологической симптоматики, но термин «органические психические расстройства» уже не используется.

В связи с этим возникают некоторые принципиальные для теории и практики психиатрии вопросы. В частности, важно понять, связано ли изъятие ставшего классическим термина «органические психические расстройства» с типичной для новых версий психиатрических классификаций тенденцией к переименованию болезней по причине стигматизирующего характера прежних названий болезней и чем в таком случае стигматизировал этот термин? Или же отказ от использования термина «органические» связан с иными сущностными причинами? Напомним, что рубрика «Органические психические расстройства» являлась единственной из рубрик МКБ-10, построенной по этиопатогенетическому принципу.

Известно, что термин «органические психические расстройства» отражает дуалистическое различие между разумом и телом, которое и привело к его возникновению. То есть подразумевалось различие между «физическими» и «психическими» причинами поведенчески-эмоционально-когнитивной дисфункции [8]. Многие ученые до сих пор задаются вопросом о том, может ли существовать психическое или поведенческое расстройство, не связанное с функцией мозга? И может ли быть заболевание головного мозга, которое не является «органическим» в том смысле, что оно относится к чему-то иному, чем нормальная или нарушенная функция ткани мозга? По мнению S. Fritz и соавт. [8], современные знания предполагают отрицательный ответ на оба вопроса. В психиатрии существует давняя традиция дуализма «функциональных» и «органических» расстройств, которая отражает профессиональное убеждение, что некоторые поведенческие отклонения возникают в результате патологии головного мозга, тогда как другие являются результатом «психологических» или «функциональных» расстройств, обусловленных дезадаптацией в сферах эмоциональных, социальных и семейных функций.

Вторичные психические расстройства

По мнению M.S. Keshavan и Y. Kaneko [9], целесообразнее классифицировать психические расстройства на вторичные, когда они обусловлены соматическим заболеванием или употреблением психоактивных веществ (ПАВ), и первичные (идиопатические), если симптоматика не может быть объяснена действием каких-либо других причин. В этом контексте термины «первичные» и «вторичные»

пришли на смену терминам «органические» и «функциональные», использовавшимся в ранних пересмотрах психиатрических классификаций. Считается, что причиной вторичных психических расстройств может быть практически любое ПАВ, назначаемое лекарство или медицинское состояние, оказывающее влияние на функционирование нервной системы (см. таблицу).

В статье с интригующим названием «Разгадка тайн органических психических расстройств» [10] отмечается, что «органические психические заболевания — это всего лишь ярлык», «большинство случаев являются смешанными, и не следует относиться к классификациям со слишком большим уважением... По сути, *надо принять неизвестность, присущую сложности*».

Истоки концепции органических психических расстройств

Известно, что концепция экзогенно-органических психических расстройств была выдвинута Карлом Бонхеффером в 1908 г. и отражала позицию о том, что на разнообразные внешние вредности головной мозг может отвечать лишь ограниченным числом неспецифических психопатологических реакций, к которым были отнесены оглушение, делирий, амения, сумеречное расстройство сознания и галлюциноз. Экзогенный психоз К. Бонхеффер расценивал не как патологический процесс, а как реакцию мозга на

внешнюю вредность, а под экзогенной понимал не только действующие извне факторы (инфекции, интоксикации, травмы), но и экстрацеребральные внутренние заболевания и нарушения обмена [11].

Современные психопатологические исследования подтверждают правоту К. Бонхеффера. В частности, доказано, что зрительные галлюцинации тесно связаны со вторичной, а не первичной причиной психоза. «Наличие зрительных галлюцинаций у пациента с психозом может служить потенциальным “красным флагом” вторичной причины и требовать дальнейшего исследования» [12].

В реалиях современной клинической практики часто постановки диагноза органических психических расстройств с указанием на органическую причину зависит от субъективных взглядов конкретного врача: часть психиатров относится к тем, кто часто ставит такой диагноз, другие — к тем, кто практически никогда не усматривает в психопатологии органические причины. По данным исследования D. Benrimoh и соавт. [13], несмотря на то что диагностическая категория «органические расстройства» была официально исключена из психиатрической нозологии в DSM-IV, опубликованном в 1994 г., врачи продолжают использовать термин «органические причины» для обозначения медицинских и неврологических причин ряда психических расстройств. Оказалось, что данная терминология используется большинством (55,9%) психиатров и ординаторов по нескольким причинам. Это начинается в ординатуре — по привычке и из-за убеждения, что врачи других специальностей не полностью понимают альтернативную терминологию. Авторы обнаружили: некоторые психиатры обеспокоены тем, что их пациенты не получают адекватного обследования, если с помощью термина «органическая причина» не будет ясно, что подозреваются другие медицинские причины психиатрических симптомов [13].

Дискуссия об обоснованности и целесообразности использования диагноза «органические психические расстройства» даже в условиях его исключения из современных психиатрических классификаций продолжает носить довольно острый характер. Большинство авторов [14], признавая проблему с новой терминологией и реорганизацией классификации, утверждают, что потенциальные преимущества новых названий (вторичные психические и нейрокогнитивные расстройства) для ясности и облегчения дифференциальной диагностики оправдывают отказ от знакомого, но ныне анахроничного термина «органические психические расстройства». Другие следуют традициям классической психиатрии и продолжают считать, что в клинической практике и в обучении молодых психиатров

Возможные причины вторичных психозов (по [9]) Possible causes of secondary psychoses (according to [9])

Возможная причина	Примеры
Травма	Черепно-мозговая травма
Аутоиммунные заболевания	Системная красная волчанка, анти-NMDA-рецепторный энцефалит
Генетические/наследственные заболевания	Велокардиофациальный синдром, агенез мозолистого тела
Интоксикации и расстройства, вызванные употреблением ПАВ	Фенциклидин, МДМА, ЛСД, каннабиноиды, алкоголь. Отравления свинцом, ртутью, мышьяком
Ятрогенные заболевания	Противомаларийные препараты, стероиды, изониазид
Цереброваскулярные заболевания	Острое нарушение мозгового кровообращения, субдуральная гематома
Объемные внутричерепные образования	Опухоли головного мозга
Нарушения обмена веществ	Феохромоцитома, метакроматическая лейкодистрофия, болезнь Вильсона
Нарушения питания	Пеллагра, дефицит витамина B ₁₂ , витамина D
Инфекционные заболевания	Нейросифилис, токсоплазмоз, ВИЧ-инфекция
Нейродегенеративные и демиелинизирующие заболевания	Деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона, рассеянный склероз, атаксия Фридрейха
Пароксизмальные расстройства	Комплексные парциальные припадки, височная эпилепсия
Эндокринные расстройства	Гипертиреозидизм, гипотиреозидизм, гиперпаратиреозидизм

ров не следует отказываться от устоявшихся терминов и что следует применять как понятие «экзогенно-органический тип реакций» К. Бонхеффера, так и понятие «триада Вальтер-Бюэля» [15].

Критика понятия

«психоорганический синдром»

Еще одним спорным психиатрическим термином, исключенным из современных классификаций, является термин «психоорганический синдром». По мнению В.В. Калинина [16], психоорганический синдром представляет собой собирательное понятие, в которое включают группу психопатологических синдромов, возникших вследствие органического поражения головного мозга и характеризующихся триадой Вальтер-Бюэля — ослаблением памяти, ухудшением понимания и недержанием аффектов. Автором делается вывод о том, что в МКБ-10 допускалось расширительное толкование различных психопатологических расстройств в рамках органической патологии, в том числе и продуктивных, которые ранее не считались характерными для психоорганического синдрома [16].

В Национальной медицинской библиотеке PubMed число публикаций с ключевым словом «психоорганический синдром» к настоящему времени снизилось практически до нуля [17], и они представлены в основном статьями русскоязычных авторов [18–22].

При этом известно, что частота диагностики органических психических расстройств с ведущим психоорганическим синдромом остается крайне высокой. По данным Б.А. Казаковцева и соавт. [23], в Российской Федерации доля лиц с органическими психическими расстройствами в целом составляет 34,3%. На долю лиц с органическими психозами и слабоумием приходится 40,6%, а в группе лиц с непсихотическими психическими расстройствами на органические непсихотические расстройства приходится 45,7% случаев [23]. По данным исследования Б.Н. Пивеня и А.А. Примоченок [24], экзогенно-органическая симптоматика в клинической картине психических расстройств

у подростков занимает заметное место (34,2%), в три раза превышая долю шизофрении (10,4%). При этом органическая патология как основная диагностируется в подавляющем большинстве случаев — у 62,9% подростков органическое заболевание головного мозга фигурирует как монодиагноз, а у 37,1% отмечено его сочетание с другими психическими нозологиями. Органические психические расстройства лидируют по распространенности у лиц призывного возраста [25].

Заключение

Таким образом, изменения терминологии в современных психиатрических классификациях, отказ от использования слова «органические» и замену его на «вторичные» следует признать оправданными, но дискуссионными. Термин «органические» не нес стигматизирующего характера, в отличие, к примеру, от «психопатии», «олигофрении», «истерии» или «маниакально-депрессивного психоза». Несомненно, он имел неопределенный характер, поскольку расширительно толковал патологические изменения головного мозга и противопоставлялся понятию «функциональные расстройства». На нынешнем этапе развития психоневрологии за функциональным нередко обнаруживаются органические причины [26, 27]. Изъятие из психиатрического лексикона термина «органические», отказ от использования бонхефферовского подхода, триады Вальтер-Бюэля и психоорганического синдрома можно считать избыточным, поскольку внедрение вместо них понятия «вторичные психические расстройства» никак не изменяет процесса постижения сути психогенеза. С нашей точки зрения, разделение психических расстройств на так называемые первичные и вторичные ничем не лучше противопоставления функционального и органического. Данный «устаревший» подход может применяться в образовании молодых психиатров с акцентированием внимания на том, что термин «органические» может распространяться и на психические расстройства, прежде называвшиеся эндогенными. Следовательно, прощание с Карлом Бонхеффером преждевременно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fujii D, Ahmed I. The spectrum of psychotic disorders. Neurobiology, etiology and pathogenesis. Cambridge — New York: Cambridge University Press; 2012. 590 p.
2. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*. 2003 Jan 25;361(9354):281–8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12323-9
3. МКБ-11. Глава 06. Психические и поведенческие расстройства и нарушения нейроразвития. Статистическая классификация. Москва: КДУ, Университетская книга; 2021. С. 432. doi: 10.31453/kdu.ru.91304.0143 [ICD-11. Chapter 06. Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders. Statistical classification. Moscow: KDU, Universitetskaya kniga; 2021. P. 432. doi: 10.31453/kdu.ru.91304.0143 (In Russ.)].
4. Лаврушик МВ, Усюкина МВ. Современная концепция нейроразвития психических расстройств. *Российский психиатрический журнал*. 2024;(1):87–96. [Lavrushchik MV, Usyukina MV. Modern concept of neurocognitive disorders. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal = Russian Journal of Psychiatry*. 2024;(1):87–96 (In Russ.)].
5. Schwartz MA, Wiggins OP. Organic mental disorders. *Am J Psychiatry*. 1992 Nov;149(11):1616–7; author reply 1619–20. doi: 10.1176/ajp.149.11.1616-b
6. Классификация психических расстройств по МКБ-10. F0 Органические, включая симптоматические, психические расстройства. Доступно по ссылке: <https://ncpz.ru/lib/55/book/14/chapter/2> [Classification of mental disorders according to ICD-10. F0 Organic, including symptomatic, mental disorders. Available at: <https://ncpz.ru/lib/55/book/14/chapter/2> (In Russ.)].
7. Seidl E, Seidl O. Do my feelings fit the diagnosis? Avoiding misdiagnoses in psychosomatic consultation services. *J Healthc Risk Manag*. 2021 Oct;41(2):9–17. doi: 10.1002/jhrm.21456. Epub 2021 Jan 12.
8. Fritz S, Chaitow L, Hymel GM. Organic mental disorders: Psychological or behavioral abnormalities associated with a dysfunction of the brain. In: *Clinical Massage in the Healthcare Setting*. Elsevier Inc.; 2008. P. 848. doi: 10.1016/B978-0-323-03996-3.X5001-6
9. Keshavan MS, Kaneko Y. Secondary psychoses: an update. *World Psychiatry*. 2013 Feb;12(1):4–15. doi: 10.1002/wps.20001
10. Murphy TF. Unraveling the Mysteries of Organic Mental Disorders. *Mental Illness and Psychological Disorders*. Psychology. 2022. Available at: <https://psychologyfanatic.com/organic-mental-illness/>

11. Bonhoeffer K. Zur frage der klassifikation der symptomatischen psychosen. *Berliner Klin Wochenschr.* 1908;45:2257-60.
12. Blackman G, Dadwal AK, Teixeira-Dias M, Ffytche D. The association between visual hallucinations and secondary psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Cogn Neuropsychiatry.* 2023 Nov;28(6):391-405. doi: 10.1080/13546805.2023.2266872. Epub 2023 Nov 30.
13. Benrimoh D, Pomerleau VJ, Demoustier A, et al. Why We Still Use "Organic Causes": Results From a Survey of Psychiatrists and Residents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2019 Winter;31(1):57-64. doi: 10.1176/appi.neuropsych.18050099. Epub 2018 Oct 11.
14. Spitzer RL, First MB, Williams JB, et al. Now is the time to retire the term "organic mental disorders". *Am J Psychiatry.* 1992 Feb;149(2):240-4. doi: 10.1176/ajp.149.2.240
15. Walther-Buel H. Die Psychiatrie der Hirngesch wulste und die cerebralen Grundlagen psychischen Vorgange. Wien; 1951. 401 s.
16. Калинин ВВ. Органические психические расстройства в МКБ-10: несовершенство критериев диагностики или псевдодиагностические категории. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2014;(3):42-4. [Kalinin VV. Organic mental disorders in the ICD-10: insufficient diagnostic criteria or pseudodiagnostic categories. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya.* 2014;(3):42-4 (In Russ.)].
17. Psycho-organic syndrome. National Library of Medicine. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=psychoorganic+syndrome&sort=date>
18. Чеботков ДС, Тюрина ВЮ, Колпикова ДР и др. Особенности течения психоорганического синдрома при различных патологиях мозга на примере пациентов нейрохирургического отделения. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2024;(3):312-23. doi: 10.33920/med-01-2403-04
- [Chebotkov DS, Tyurina VYu, Kolpikova DR, et al. Features of the course of the psycho-organic syndrome in various brain pathologies on the example of patients of the neurosurgical department. *Vestnik neurologii, psichiatrii i neyrokhirurgii.* 2024;(3):312-23. doi: 10.33920/med-01-2403-04 (In Russ.)].
19. Сукиасян СГ, Солдаткин ВА, Снедков ЕВ и др. Боевое посттравматическое стрессовое расстройство: от «синдрома раздраженного сердца» до «психогенно-органического расстройства». Современные подходы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(8):175-82. doi: 10.17116/jnevro2020120081175 [Sukiasyan SG, Soldatkin VA, Snedkov EV, et al. Combat-related posttraumatic stress disorder: from "irritable heart syndrome" to "psycho-organic disorder". Contemporary approach. *Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(8):175-82. doi: 10.17116/jnevro2020120081175 (In Russ.)].
20. Пивень БН. Психоорганический синдром: дефиниции и смысловое наполнение. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология.* 2015;3(21):122-9. [Piven' BN. Psychoorganic syndrome: definitions and semantic filling. *Psichiatriya, psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya.* 2015;3(21):122-9 (In Russ.)].
21. Хохлов ЛК, Хохлов АЛ. Экзогенно-органическая психопатология: неврозоподобные состояния, острые, затяжные симптоматические психозы, психоорганические синдромы. Терапия когнитивных расстройств. Ярославль: Фотолайф; 2019. 413 с. [Khokhlov LK, Khokhlov AL. Exogenous-organic psychopathology: neurosis-like states, acute, protracted symptomatic psychoses, psychoorganic syndromes. Therapy of cognitive disorders. Yaroslavl: Fotolajf; 2019. 413 p. (In Russ.)].
22. Приленский БЮ. Рецензия на монографию Л.К. Хохлова, А.Л. Хохлова «Экзогенно-органическая психопатология: неврозоподобные состояния, острые, затяжные симптоматические психозы, психоорганические синдромы. Терапия когнитивных расстройств». *Медицинская психология в России.* 2020;12(1):11. doi: 10.24412/2219-8245-2020-1-11 [Prilenskiy BYu. Review of the monograph by L.K. Khokhlov, A.L. Khokhlov "Exogenous-organic psychopathology: neurosis-like states, acute, prolonged symptomatic psychoses, psychoorganic syndromes. Therapy of cognitive disorders". *Medicinskaya psichologiya v Rossii.* 2020;12(1):11. doi: 10.24412/2219-8245-2020-1-11 (In Russ.)].
23. Казаковцев БА, Демчева НК, Николаева ТА. Состояние психиатрических служб и распространенность психических расстройств в Российской Федерации в 2013–2015 годах. *Психическое здоровье.* 2016;(7):20. [Kazakovcev BA, Demcheva NK, Nikolaeva TA. Current state of mental health services and the prevalence of mental disorders in the Russian Federation in 2013-2015. *Psihicheskoe zdorov'e.* 2016;(7):20 (In Russ.)].
24. Пивень БН, Примоченок АА. О распространенности экзогенно-органических заболеваний головного мозга в общей структуре психической патологии у подростков. *Российский психиатрический журнал.* 2009;(5):81-4. [Piven' BN, Primochenok AA. On the prevalence of exogenous-organic diseases of the brain in the general structure of mental pathology in adolescents. *Rossiiskij psichiatricheskij zhurnal.* 2009;(5):81-4 (In Russ.)].
25. Бохан НА, Евсеев ВД, Мандель АИ. Распространенность психических и наркологических расстройств среди лиц призывного возраста в регионах РФ. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2019;29(3):102-8. [Bohan NA, Evseev VD, Mandel AI. Prevalence of mental and drug-related disorders among conscripts in the regions of the Russian Federation. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya = Social and Clinical Psychiatry.* 2019;29(3):102-8 (In Russ.)].
26. Bell V, Wilkinson S, Greco M, et al. What is the functional/organic distinction actually doing in psychiatry and neurology? *Wellcome Open Res.* 2020;11(5):138. doi: 10.12688/wellcomeopenres.16022.1
27. Sreelatha P, Manickyam M. Functional and organic psychosis: Overlap or distinct phenomenon. *Arch Ment Health.* 2023;24:146-9.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
29.06.2024/10.09.2024/11.09.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Менделевич В.Д. <https://orcid.org/0000-0002-8476-6083>

Типичная тактика ведения пациентов с хронической неспецифической болью в спине и головной болью напряжения



Головачева А.А., Головачева 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
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в спине (НБС) и головная боль напряжения (ГБН) — одни из самых распространенных заболеваний в неврологической практике, которые значимо снижают трудоспособность пациентов. Недостаточно изучена типичная практика ведения пациентов с НБС и ГБН, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования — оценить качество диагностики и лечения хронической НБС и ГБН в реальной неврологической практике.

Материал и методы. В исследование включено 120 пациентов с хронической НБС и сочетанной ГБН различной частоты (32 мужчины и 88 женщин, средний возраст — $38,4 \pm 9,6$ года), которые обратились за консультацией в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожневникова (КНБ) Сеченовского Университета с жалобами на боль в спине и головную боль, а ранее обследовались и получали лечение у неврологов, терапевтов в других медицинских учреждениях в амбулаторных и/или стационарных условиях. Со всеми пациентами проводились клиническая беседа, направленная на установление диагноза и анализ предшествующего ведения пациентов, неврологический и нейроортопедический осмотр, а также тестирование с использованием психометрических методик для оценки симптомов тревоги и депрессии.

Результаты. До обращения в КНБ диагноз хронической НБС был установлен лишь 10% пациентов, диагноз ГБН — только 7%, у остальных пациентов были другие, ошибочные диагнозы. Всем пациентам ранее назначались дополнительные обследования, преимущественно с использованием методов нейровизуализации позвоночника и головного мозга, ультразвукового исследования сосудов шеи даже при отсутствии «красных флагов» — симптомов опасности при боли в спине и головной боли. Ни у одного из пациентов ранее не оценивали эмоциональное состояние, при этом у 75% пациентов присутствовали симптомы депрессии разной степени выраженности и у всех пациентов была тревога разной степени выраженности. Нейроортопедический осмотр проводился только у 10% пациентов. Все пациенты получали нестероидные противовоспалительные средства по поводу боли в спине и большинство пациентов — сосудистые, ноотропные препараты для лечения головной боли. Из нелекарственных методов чаще всего назначались массаж и методы пассивной физиотерапии. Только 9% пациентов рекомендовалась кинезиотерапия, при этом ее проводили лишь 5% пациентов.

Заключение. В реальной медицинской практике наблюдаются низкий уровень диагностики хронической НБС и ГБН, чрезмерное необоснованное назначение дополнительных исследований, неудовлетворительный уровень лечения, низкая частота назначения кинезиотерапии пациентам с хронической НБС и ГБН.

Ключевые слова: хроническая неспецифическая боль в спине; люмбагия; головная боль напряжения; диагностика; ошибочные диагнозы; лечение.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoxo.veronicka@gmail.com

Для ссылки: Головачева АА, Головачева ВА. Типичная тактика ведения пациентов с хронической неспецифической болью в спине и головной болью напряжения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):9–16. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-9-16

Typical tactics of treatment of patients with chronic non-specific back pain and tension-type headaches

Golovacheva A.A., Golovacheva 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

Non-specific (musculoskeletal) back pain (NBP) and tension-type headache (THA) are among the most common conditions in neurological practice that significantly impair patients' ability to work. The typical practice of treating patients with NBP and THA has not been sufficiently investigated, which formed the basis for conducting this study.

Objective: to evaluate the quality of diagnosis and treatment of chronic NBP and THA in real-life neurological practice.

Material and methods. The study included 120 patients with chronic NBP and combined THA of different frequency (32 men and 88 women, mean age 38.4 ± 9.6 years) who were treated in A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Neurologic Diseases (CND) of Sechenov University with complaints of back pain and headache and who had previously been examined and treated by neurologists and therapists in other medical institutions on an outpatient and/or inpatient basis. All patients underwent a clinical interview to establish a diagnosis and analyze previous treatment, a neurological and neuro-orthopedic examination and a psychometric examination to assess anxiety and depression symptoms.

Results. Prior to contacting CND, only 10% of patients had a diagnosis of chronic NBS, only 7% had a diagnosis of THA and the remaining patients had other misdiagnoses. All patients had previously undergone additional examinations, mainly neuroimaging of the spine and brain, ultrasound examination of the neck vessels, even if there were no "red flags" — signs of danger in back pain and headache. None of the patients had previously had their emotional state assessed, while 75% of patients had symptoms of depression of varying severity and all patients suffered from anxiety of varying severity. Neuro-orthopaedic examination was performed in only 10% of patients. All patients received nonsteroidal anti-inflammatory drugs for back pain, and most patients received vascular and nootropic medication for headaches. Of the non-pharmacological methods, massage and passive physiotherapy were most frequently prescribed. Only 9% of patients were recommended kinesiotherapy, and only 5% of patients performed it.

Conclusion. In real-life medical practice, chronic NBP and THA are inadequately diagnosed, excessive and unjustified additional examinations are prescribed, unsatisfactory level of treatment, and patients with chronic NBP and THA are rarely prescribed kinesiotherapy.

Keywords: chronic non-specific back pain; lumbago; tension headache; diagnosis; misdiagnosis; treatment.

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronicka@gmail.com

For reference: Golovacheva AA, Golovacheva VA. Typical tactics of treatment of patients with chronic non-specific back pain and tension-type headaches. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):9–16. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-9-16

Неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в спине (НБС) и головная боль напряжения (ГБН) — одни из самых распространенных заболеваний в неврологической практике [1–3]. По данным исследования МЕРИДИАН, проведенного в 61 городе России, практически каждый второй пациент приходит в поликлинику с жалобой на боль, причем в половине случаев пациенты жалуются именно на боль в спине (БС). У 10% пациентов с острой НБС происходит ее хронизация [1]. НБС — основная причина снижения трудоспособности во всем мире и основная причина инвалидизации среди взрослого населения [4]. По данным эпидемиологических исследований, НБС встречается в 82% случаев при хронической ГБН и в 80% при эпизодической ГБН [5]. Распространенность ГБН в общей популяции составляет 86% [6]. Риск частых обострений БС в 2,7 раза выше среди людей с эпизодической ГБН и в 18,3 раза — среди людей с хронической ГБН, чем среди лиц без ГБН [7]. Факторы хронизации ГБН и НБС сходны. В хронизации большое значение имеют неправильные негативные представления пациента о причинах и прогнозе боли, симптомы тревоги и депрессии, болевое (ограничительное) поведение с формированием стереотипных болевых поз и кинезиофобия [1, 6]. Мало изучена типичная практика диагностики и лечения хронической НБС и сочетанной ГБН.

Цель исследования — оценить качество установления диагноза и лечения пациентов с хронической НБС и сочетанной ГБН в реальной неврологической практике.

Материал и методы. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета. В исследование включались пациенты, соответствующие критериям включения и не соответствующие критериям исключения.

Критерии включения в исследование: 1) наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; 2) возраст от 18 до 65 лет; 3) наличие хронической НБС в сочетании с эпизодической или хронической ГБН; 4) пациент проходит амбулаторное лечение в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (КНБ) Сеченовского Университета; 5) до обращения в КНБ пациент обследовался и получал лечение в других медицинских учреждениях.

Критерии исключения в исследование: 1) возраст младше 18 лет и старше 65 лет; 2) беременность, кормление грудью; 3) специфические причины БС; 4) вторичные формы головной боли (ГБ), кроме лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ); 5) перенесенные операции на позвоночнике, спинном мозге или головном мозге; 6) наличие соматического, другого неврологического или эндокринного заболевания в стадии декомпенсации или обострения либо превосходящего по своей выраженности НБС и ГБН; 7) тяжелые инфекционные, онкологические и психические заболевания; 8) отсутствие данных об обследовании пациентов по поводу ГБ и отсутствие информации о лечении ГБ в других медицинских учреждениях.

Диагноз хронической НБС устанавливался в соответствии с диагностическими критериями клинических рекомендаций российских экспертов [1]. Диагноз ГБН ставился на основании диагностических критериев Международной классификации головных болей третьего пересмотра (МКГБ-3) [8]. Со всеми пациентами проводилась клиническая беседа, всем выполнялось тестирование. В ходе беседы оценивались социально-демографические и клиничко-психологические характеристики пациентов. Выяснялось наличие «красных флагов» — симптомов «опасности»,стораживающих в отношении специфической причины БС и вторичной природы ГБ. На основании имевшихся у пациентов медицинских документов анализировались ранее выставленные диагнозы и предшествующая тактика ведения пациентов: назначавшиеся инструментальные, лабораторные исследования, лечение. Тестирование проводилось с помощью специальных методик. Для оценки интенсивности боли использовалась числовая рейтинговая шкала (ЧРШ) [9]. Эмоциональное состояние оценивалось с помощью Шкалы тревоги Бека [10] и Шкалы депрессии Бека [11].

В исследование было включено 120 пациентов (32 мужчины и 88 женщин, средний возраст — 38,4±9,6 года) с диагнозом хронической НБС и сочетанной ГБН различной частоты. У большинства пациентов (n=97; 80,8%) материальное положение было не ниже среднего; 86 (71,6%) имели высшее образование; 91 пациент (75,8%) работал или учился с полной или неполной занятостью на момент включения в исследование. При этом 20 (16,6%) уволились с рабо-

ты или прекратили учебу из-за болевого синдрома до включения в исследования. У 95 (79,2%) пациентов, которые продолжали работать или уволились, были факторы риска болевого синдрома, связанные с профессией. Практически у всех пациентов отмечались гиподинамия ($n=106$; 88,3%) и длительные статические позы ($n=118$; 98,3%). У большинства пациентов ($n=67$; 55,8%) была нормальная масса тела, у 35 (29,2%) — избыточная, у 12 (10%) — ожирение, у 6 (5%) — дефицит массы тела.

Средняя продолжительность анамнеза НБС (от появления первого эпизода НБС до момента включения в исследование) составила $82,9 \pm 54,1$ мес ($6,9 \pm 4,5$ года), средняя продолжительность хронической НБС (от начала хронизации, которая определялась как наличие боли свыше 12 нед, до момента включения в исследование) — $15,1 \pm 11$ мес ($1,3 \pm 0,9$ года). Среднее число дней с БС в месяц составляло $28,6 \pm 2,2$, средняя интенсивность НБС по ЧРШ — $5,6 \pm 1,3$ балла.

Средняя продолжительность анамнеза ГБН (от появления первых приступов до момента включения в исследование) — $91,8 \pm 73,4$ мес ($7,7 \pm 6,1$ года). У 52 (43,3%) пациентов была хроническая ГБН, у 66 (55%) — частая эпизодическая ГБН, у двух (1,7%) — нечастая эпизодическая ГБН. Средняя продолжительность хронической ГБН составляла $17,8 \pm 12,9$ мес ($1,5 \pm 1,1$ года), средняя продолжительность эпизодической ГБН — $26,3 \pm 22,5$ мес ($2,2 \pm 1,9$ года), среднее число дней с ГБ в месяц — $16,3 \pm 9,5$, средняя интенсивность ГБ по ЧРШ — $5,3 \pm 1,3$ балла.

Статистический анализ данных. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения пациентов в выборке по возрасту оценивали по критерию Холмогорова–Смирнова (d) и по критерию χ^2 . Выборка пациентов, включенных в исследование, по возрасту соответствовала нормальному распределению.

Результаты. При нейроортопедическом осмотре у всех пациентов ($n=120$; 100%) отмечались напряжение и болезненность при пальпации перикраниальных мышц, поверхностных и глубоких мышц спины. У 113 (94%) пациентов определялась дисфункция крестцово-подвздошного сочленения, причем наиболее часто — с двух сторон ($n=82$; 68%). У большинства пациентов ($n=110$; 92%) определялась дисфункция фасеточных суставов на поясничном уровне, причем наиболее часто ($n=50$; 42%) — дисфункция двух фасеточных суставов. Анализ документов из других медицинских учреждений показал, что ранее нейроортопедический осмотр проводился только 12 пациентам (10%).

Как видно из данных, представленных на рисунке, у 90 (75%) пациентов присутствовали симптомы депрессии разной степени выраженности и у всех пациентов была тревога разной степени выраженности. Наиболее часто у пациентов определялись легкая депрессия ($n=53$; 44%) и тревога средней степени выраженности ($n=61$; 51%). Анализ документов из других

медицинских учреждений показал, что ранее эмоциональное состояние ни у кого из пациентов не оценивалось.

В связи с ведущей жалобой на БС и ГБ всем пациентам в других лечебных учреждениях назначались дополнительные исследования (табл. 1).

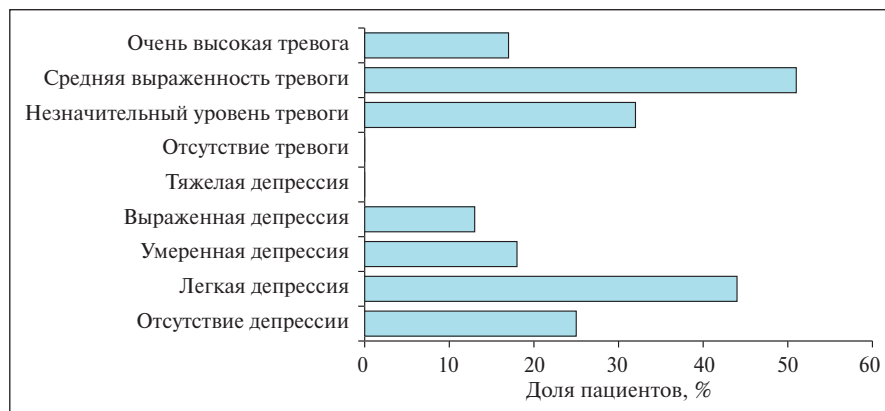
Только 8 (7%) пациентов с БС и 6 (5%) пациентов с ГБ имели нетипичное течение боли или «красные флаги», т. е. показания для проведения дополнительных исследований. По результатам ранее проведенных исследований (МРТ головы, позвоночника) органические причины БС и ГБ были нами исключены, поскольку выявленные при них отклонения имели неспецифический характер.

Диагноз НБС ранее был установлен лишь 12 (10%) пациентов, остальные 108 (90%) имели другие ошибочные диагнозы (табл. 2).

Диагноз ГБН ранее был установлен лишь 8 (7%) пациентов, остальные 112 (93%) имели другие ошибочные диагнозы (табл. 3).

Как видно из данных, представленных в табл. 4, по поводу болевого синдрома все пациенты получали фармакотерапию и большинство пациентов — массаж и методы пассивной физиотерапии (без кинезиотерапии).

Рекомендации по занятию кинезиотерапией получали только 11 (9%) пациентов, отмечался низкий уровень приверженности пациентов данной рекомендации: только 6 (5%) последовали ей. Пациенты выбирали различные варианты занятий по кинезиотерапии, но кратковременно, на нерегулярной основе и не в полном объеме. Так, три пациента (2,5%) занимались упражнениями дома и в фитнес-зале самостоятельно по видео из интернета и допускали много ошибок при выполнении упражнений (например, сразу приступали к силовым упражнениям, занимались на тренажерах с подъемом веса более 10 кг). Еще двое (1,7%) пошли на групповые занятия со специалистом по лечебной физкультуре в поликлинике по месту жительства. Один пациент (0,8%) обратился к специалисту по кинезиотерапии и занимался индивидуально. Все пациенты занимались упражнениями всего один-два раза в неделю, продолжали находиться в длительных статических позах в повседневной жизни (например, смотрели фильмы по телефону, лежали в постели; работали за компьютером без перерыва в течение нескольких часов в условиях неправильно организованного с точки зрения эргономики рабочего



Симптомы тревоги и депрессии у пациентов с хронической НБС и сочетанной ГБН
Symptoms of anxiety and depression in patients with chronic NBS and combined THA

места). Никто из пациентов не получал значимого улучшения состояния на фоне проводимых занятий, в связи с чем пациенты прекращали заниматься. Продолжительность занятий ни у кого из пациентов не превышала 4 нед. До обращения в КНБ никто из пациентов не получал рекомендаций по эргономике, образу жизни, физической активности.

Обсуждение. В исследовании продемонстрирована типичная практика ведения пациентов с НБС и ГБН в различных медицинских учреждениях в амбулаторных и стационарных условиях. Хроническая НБС и ГБН редко диагностируются. До обращения в КНБ диагноз хронической НБС был установлен только 10% пациентов, а диаг-

Таблица 1. *Дополнительные исследования, которые ранее назначались пациентам с хронической НБС и сочетанной ГБН по поводу БС и ГБ*
Table 1. *Additional examinations previously prescribed to patients with chronic NBS and combined THA for back pain and headache*

Исследование	Число пациентов, прошедших исследование, n (%)
Лабораторные исследования	120 (100)
Общий анализ крови	72 (60)
Биохимический анализ крови	72 (60)
Анализ крови на маркеры системных воспалительных заболеваний	26 (22)
Инструментальные исследования	120 (100)
МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника	114 (95)
МРТ головы	105 (87,5)
УЗИ сосудов шеи	87 (72,5)
МРТ шейного отдела позвоночника	78 (65)
Рентгенография поясничного отдела позвоночника	75 (45)
ЭЭГ	43 (36)
Рентгенография шейного отдела позвоночника	40 (33)
МР-ангиография	27 (22,5)
Функциональная рентгенография шейного отдела позвоночника	25 (21)
КТ тазобедренного сустава	19 (16)
Функциональная рентгенография поясничного отдела позвоночника	18 (15)
КТ головы	14 (12)

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЭЭГ — электроэнцефалография; МР-ангиография — магнитно-резонансная ангиография; КТ — компьютерная томография.

ноз ГБН — лишь 7%. Всем остальным пациентам ставились ошибочные диагнозы. У преобладающего большинства пациентов БС врачи ошибочно связывали с остеохондрозом. Полученные данные согласуются с результатами других исследований [12–19]. Анализ амбулаторных обращений к врачам первичного звена в поликлиниках из 10 городов Российской Федерации показал, что пациентам с БС обычно ставятся ошибочные диагнозы «остеохондроз» или «протрузия, грыжа межпозвоночного диска», назначается неэффективное лечение; поликлинические врачи обладают слабыми знаниями алгоритмов диагностики и лечения НБС [12]. В соответствии с современными представлениями, остеохондроз — это естественный процесс дегенерации (старения) структур позвоночника, который наблюдается в разной степени у всех людей, су-

Таблица 2. *Ошибочные диагнозы, устанавливаемые пациентам с хронической НБС и сочетанной ГБН в различных медицинских учреждениях по поводу БС*
Table 2. *Misdiagnosis of patients with chronic NBS and combined THA for backpain in different medical centers*

Диагноз	Число пациентов с данным диагнозом, n (%)
Остеохондроз поясничного отдела позвоночника и межпозвоночные грыжи поясничного отдела позвоночника	60 (50)
Остеохондроз поясничного отдела позвоночника	38 (32)
Межпозвоночные грыжи поясничного отдела позвоночника	10 (8)

Таблица 3. *Ошибочные диагнозы, устанавливаемые пациентам с хронической НБС и сочетанной ГБН в различных медицинских учреждениях по поводу ГБ*
Table 3. *Misdiagnosis of patients with chronic NBS and combined THA for headache in different medical centers*

Диагноз	Число пациентов с данным диагнозом, n (%)
Остеохондроз шейного отдела позвоночника	52 (43)
Синдром вегетативной дистонии	30 (25)
Хроническая ишемия головного мозга или дисциркуляторная энцефалопатия	18 (15)
Межпозвоночные грыжи шейного отдела позвоночника	8 (7)
ГБ, связанная с внутричерепной гипертензией	4 (3)

шественно нарастая с возрастом, и не расценивается как основная причина хронической НБС [1].

До обращения в КНБ у преобладающего большинства пациентов врачи расценивали ГБ как вторичную, симптоматическую, связанную с органическими нарушениями: патологией шейного отдела позвоночника, цереброваскулярными заболеваниями, внутричерепной гипертензией. Как показало данное исследование, ошибочная трактовка природы ГБ, а именно — установление вместо ГБН диагноза вторичной ГБ, до сих пор остается широко распространенной проблемой в российской неврологической практике [20, 21].

Пациентам с хронической болью различной локализации, включая БС, неправильные диагнозы устанавливаются в 40–80% случаев, это связано с тем, что: 1) врачи не выделяют достаточное количество времени на детальное выяснение анамнеза заболевания; 2) врачи назначают чрезмерное количество исследований; 3) полученные неспецифические изменения связывают с органическими причинами боли [22]. В нашем исследовании также было выявлено чрезмерное и необоснованное назначение лабораторных и инструментальных методов исследования. Хотя «красные флаги» были выявлены лишь у 7% пациентов с БС и 5% пациентов с ГБ, рекомендации провести дополнительные инструментальные и лабораторные обследования получали все обратившиеся к неврологу или терапевту

пациенты. Было показано, что обнаруженные в результате этих исследований неспецифические изменения поясничного и шейного отдела позвоночника (в виде дегенеративно-дистрофических изменений, протрузий, грыж), артерий и вен головы и шеи (в виде асимметрии, извитости, гипоплазии) ошибочно расценивались как органические причины БС и ГБ.

Согласно российским клиническим рекомендациям по НБС и ГБН, дополнительные методы обследования проводятся только при подозрении на специфическую причину БС, вторичный (симптоматический) генез ГБ и при наличии симптомов опасности — «красных флагов» [1–3]. Диагноз НБС ставится на основании анамнеза заболевания, неврологического и нейроортопедического осмотра и исключения «красных флагов» [1]. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями и МКГБ-3 диагноз ГБН также устанавливается на основании анамнеза заболевания, осмотра, исключения «красных флагов» и диагностических критериев ГБ [2, 3, 8]. Важно отметить, что нейроортопедический осмотр — важный этап в диагностике НБС и ГБН — до обращения в КНБ проводился только 10% пациентов.

Симптомы тревоги и депрессии — это факторы хронизации («желтые флаги») НБС и ГБН, которые важно оценивать у всех пациентов с БС и ГБ [1–3]. У преобладающего большинства пациентов, включенных в исследование, мы выявили симптомы тревоги и депрессии, но ранее эмоциональное состояние ни у кого из пациентов не оценивалось.

В проведенном исследовании продемонстрировано неудовлетворительное качество лечения пациентов с хронической НБС и ГБН в отечественной медицинской практике. Всем пациентам назначались лекарственные препараты по поводу БС, среди которых лишь нестероидные противовоспалительные средства имеют высокую доказанную эффективность в лечении НБС [1, 23]. Для достижения клинического эффекта применения только лекарственных препаратов при хронической НБС недостаточно. В лечении хронической НБС рекомендуется комплексное лечение, включающее фармакотерапию и нелекарственные методы с доказанной эффективностью [1]. До обращения в КНБ по поводу БС из нелекарственных методов большинству пациентов назначались пассивная физиотерапия и массаж и только 9% — кинезиотерапия (лечебная гимнастика). Пассивные физиотерапевтические методы и массаж остаются самыми часто назначаемыми методами лечения НБС в нашей стране. Но, в соответствии с российскими и зарубежными клиническими рекомендациями по НБС, пассивная физиотерапия не эффективна и не рекомендуется в лечении НБС [1, 23]. Массаж имеет низкий уровень доказанной эффективности, обладает минимальным эффектом, дает кратковременное облегчение боли, но не улучшает функциональную активность у пациентов с хронической НБС [1, 24].

Кинезиотерапия расценивается как наиболее эффективный способ лечения пациентов с хронической НБС, с помощью которого удастся значительно уменьшить боль и повысить функциональную активность пациентов в краткосрочной и долгосрочной перспективе [1, 23, 25]. В настоящем исследовании показано, что лишь 5% пациентов ранее пробовали заниматься кинезиотерапией,

Таблица 4. Предшествующая лекарственная и нелекарственная терапия, назначенная пациентам с хронической НБС и сочетанной ГБН в различных медицинских учреждениях

Table 4. Previous drug and non-drug therapies in patients with chronic NBS and combined THA in different medical centers

Методы лечения	Число пациентов, получавших данное лечение, n (%)
Нестероидные противовоспалительные средства	120 (100)
Миорелаксанты	114 (95)
Массаж	99 (82,5)
Физиотерапия	82 (68)
Сосудистые, ноотропные препараты	74 (62)
Витамины группы В	72 (60)
Хондропротекторы	55 (46)
Мануальная терапия	49 (41)
Антидепрессанты	39 (32,5)
Блокады	33 (27,5)
Антиконвульсанты	15 (12)
Кинезиотерапия	6 (5)

но кратковременно и на нерегулярной основе. Вероятно, такая низкая приверженность кинезиотерапии связана с неинформированностью пациентов об эффективности данного метода и с непониманием пациентами содержания, целей и задач кинезиотерапии. Так, пациенты не занимались упражнениями ежедневно, продолжали не соблюдать правила эргономики, а виды и последовательность выполняемых упражнений не соответствовали современным эффективным программам упражнений при хронической НБС и ГБН. Для лечения НБС эффективны упражнения по методу стрейчинга, пилатеса, упражнения на стабилизацию туловищной мускулатуры и на скоординированную работу мышц; для лечения ГБН эффективны постизометрическая релаксация, упражнения на укрепление глубоких мышц шеи, координацию, растяжение мышц, коррекцию осанки, дыхательные упражнения, а также аэробные нагрузки, силовые тренировки и занятия йогой. Рекомендуемая продолжительность занятий упражнениями — не менее 10 нед [2, 26, 27].

Ранее ни с кем из пациентов не проводилась образовательная беседа о правилах эргономики и физической активности. Как показывают результаты наших собственных исследований [13–19] и данные других авторов [28, 29], назначение кинезиотерапии должно сопровождаться образовательной беседой с пациентом, с помощью которой формируется приверженность данному методу лечения. Пациентов с НБС важно обучить не только кинезиотерапии, но и правилам эргономики, потому что именно сочетание эргономики и лечебных упражнений показывает высокую эффективность при лечении данной категории пациентов [30, 31].

Всем пациентам по поводу ГБ также назначалась фармакотерапия, большинству пациентов назначались сосудистые и ноотропные препараты, массаж, пассивная физиотерапия. Ни с кем из пациентов не проводилась образовательная беседа по поводу ГБ, не назначалась кинезиотерапия. Такая тактика лечения ГБН ошибочна, неэффективна, но распространена в медицинской практике, что было продемонстрировано и в других ранее опубликованных исследованиях [20, 21]. Эффективный подход к лечению ГБН является комплексным, в первую очередь направлен на

профилактику ГБ и должен включать образовательные беседы, рекомендации по образу жизни, кинезиотерапию, техники релаксации [2, 3].

До обращения в КНБ никому из пациентов не назначались методы психотерапии хронической боли — когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), техники релаксации, биологическая обратная связь (БОС) или майндфулнесс (терапия осознанности или медитация). При НБС добавление КПТ к стандартной фармакотерапии эффективно у пациентов с хроническим течением болевого синдрома, частыми рецидивами, катастрофизацией боли, повышенной тревогой, симптомами депрессии, при отсутствии или недостаточности эффекта от стандартного лечения [32]. С помощью КПТ успешно корректируют факторы, провоцирующие и поддерживающие хроническое течение боли: негативные представления о причинах боли, ее прогнозе и жизненных перспективах пациента, ограничительное (болевое) поведение, тревогу, депрессию [1–3, 13–19]. В соответствии с зарубежными и российскими клиническими рекомендациями, КПТ и майндфулнесс обладают высокой эффективностью в лечении хронической НБС, значимо уменьшают интенсивность боли, повышают функциональную активность, улучшают эмоциональное состояние [1, 23]. КПТ, техники релаксации, БОС, майндфулнесс эффективны в уменьшении ГБ, повышении функциональной активности и улучшении настроения у пациентов с ГБН, по данным российских и зарубежных клинических руководств [2, 3, 33].

Заключение. Хроническая НБС в сочетании с ГБН редко диагностируется, большинство пациентов имеют ошибочные диагнозы, дополнительные методы исследования назначаются при отсутствии «красных флагов», часто используется неэффективное лечение, редко применяется комплексное лечение, включающее кинезиотерапию и психотерапию. В настоящее время при хронической НБС и ГБН предложено эффективное комплексное лечение, включающее нелекарственные методы (кинезиотерапия, эргономика, психотерапия) и фармакотерапию. Использование этих методов существенно повысит эффективность лечения пациентов с хронической НБС и ГБН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7–16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7–16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
2. Головная боль напряжения. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021. ID: 162. Доступно по ссылке: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/162> [Tension type headache. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. ID: 162. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/162> (In Russ.)].
3. Азимова ЮЭ, Алферова ВВ, Амелин АВ и др. Клинические рекомендации «Головная боль напряжения (ГБН)». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 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.)].
4. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
5. Ashina S, Lipton RB, Bendtsen L, et al. Increased pain sensitivity in migraine and tension-type headache coexistent with low back pain: A cross-sectional population study. *Eur J Pain*. 2018 May;22(5):904–14. doi: 10.1002/ejp.1176. Epub 2018 Jan 19.
6. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7–16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7–16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
7. Головная боль напряжения. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021. ID: 162. Доступно по ссылке: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/162> [Tension type headache. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. ID: 162. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/162> (In Russ.)].
8. Азимова ЮЭ, Алферова ВВ, Амелин АВ и др. Клинические рекомендации «Головная боль напряжения (ГБН)». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 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.)].
9. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
10. Ashina S, Lipton RB, Bendtsen L, et al. Increased pain sensitivity in migraine and tension-type headache coexistent with low back pain: A cross-sectional population study. *Eur J Pain*. 2018 May;22(5):904–14. doi: 10.1002/ejp.1176. Epub 2018 Jan 19.

6. Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ, et al. Tension-type headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Mar 25;7(1):24. doi: 10.1038/s41572-021-00257-2
7. Yoon MS, Manack A, Schramm S, et al. Chronic migraine and chronic tension-type headache are associated with concomitant low back pain: results of the German Headache Consortium study. *Pain*. 2013 Mar;154(3):484-92. doi: 10.1016/j.pain.2012.12.010. Epub 2012 Dec 28.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
9. Modarresi S, Lukacs MJ, Ghodrati M, et al; CATWAD Consortium Group. A Systematic Review and Synthesis of Psychometric Properties of the Numeric Pain Rating Scale and the Visual Analog Scale for Use in People With Neck Pain. *Clin J Pain*. 2021 Oct 26;38(2):132-48. doi: 10.1097/AJP.0000000000000999
10. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11(0 11):S467-72. doi: 10.1002/acr.20561
11. Richter P, Werner J, Heerlein A, et al. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*. 1998;31(3):160-8. doi: 10.1159/000066239
12. Ахметов БХ, Максимов ЮН, Хайбуллина ДХ, Губеев БЭ. Боли в нижней части спины: нюансы диагностики. *Практическая медицина*. 2014;(2):17-20. Доступно по ссылке: <http://pmarchive.ru/boli-v-nizhnej-chasti-spiny-nyuansy-diagnostiki/> [Ahmetov BKh, Maksimov YuN, Hajbullina DH, Gubeev BE. Pain in the lower back: the nuances of the diagnosis. *Prakticheskaya medicina*. 2014;(2):17-20. Available at: <http://pmarchive.ru/boli-v-nizhnej-chasti-spiny-nyuansy-diagnostiki/> (In Russ.)].
13. Головачева ВА, Головачева АА. Эффективный комплексный подход к ведению пациентов с хронической скелетно-мышечной болью в нижней части спины и болями других локализаций. *Медицинский Совет*. 2024;(3):108-16. doi: 10.21518/ms2024-139 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. An effective complex approach to the management of patients with chronic musculoskeletal low back pain and pains in other body sites. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2024;(3):108-16. doi: 10.21518/ms2024-139 (In Russ.)].
14. Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР. Хроническая скелетно-мышечная боль в спине: ошибки при ведении пациентов и вопросы оптимизации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):103-9. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-103-109 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Tarshilova AR. Chronic musculoskeletal low back pain: mistakes in patient management and optimization issues. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):103-9. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-103-109 (In Russ.)].
15. 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.)].
16. 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.)].
17. 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.)].
18. 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. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):164-70. doi: 10.21518/2079-701X-2021-10-164-170 (In Russ.)].
19. Головачева ВА, Головачева АА. Персонализированный междисциплинарный подход к лечению хронической боли в нижней части спины: клиническое наблюдение. *Медицинский Совет*. 2020;(11):64-9. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-64-69 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Personalized, interdisciplinary approach to the treatment of chronic low back pain: clinical observation. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):64-9. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-64-69 (In Russ.)].
20. Осипова ВВ, Азимова ЮЭ, Табеева ГР и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6(2):16-21. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17789105> [Osipova VV, Azimova YuE, Tabeeva GR, et al. Diagnosis of headaches in Russia and post-Soviet countries: the state of the problem and ways to solve it. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2012;6(2):16-21. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17789105> (In Russ.)].
21. Азимова ЮЭ, Сергеев АВ, Осипова ВВ, Табеева ГР. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей. *Российский журнал боли*. 2010;(3,4):12-7. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23885076> [Azimova YuE, Sergeev AV, Osipova VV, Tabeeva GR. Diagnosis and treatment of headaches in Russia: results of a questionnaire survey of doctors. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2010;(3,4):12-7. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23885076> (In Russ.)].
22. Hendler N. Why Chronic Pain Patients are Misdiagnosed 40 to 80% of the Time? *J Recent Adv Pain*. 2016;2:94-8. doi: 10.5005/jp-journals-10046-0051
23. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018 Nov;27(11):2791-803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2
24. Furlan AD, Giraldo M, Baskwill A, et al. Massage for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 1;2015(9):CD001929. doi: 10.1002/14651858.CD001929.pub3
25. Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2023. ID: 778. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/778_1 [Musculoskeletal (non-specific) low back pain. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2023. ID: 778. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/778_1 (In Russ.)].
26. Fernandez-Rodriguez R, Alvarez-Bueno C, Cavero-Redondo I, et al. Best Exercise Options for Reducing Pain and Disability in Adults With Chronic Low Back Pain: Pilates, Strength, Core-Based, and Mind-Body. A Network Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2022 Aug;52(8):505-21.

doi: 10.2519/jospt.2022.10671. Epub 2022 Jun 19.

27. Anheyer D, Klose P, Lauche R, et al. Yoga for Treating Headaches: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2020 Mar;35(3):846-54. doi: 10.1007/s11606-019-05413-9. Epub 2019 Oct 30.

28. Ibrahim AA, Akindele MO, Ganiyu SO. Effectiveness of patient education plus motor control exercise versus patient education alone versus motor control exercise alone for rural community-dwelling adults with chronic low back pain: a randomised clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023 Feb 23;24(1):142. doi: 10.1186/s12891-022-06108-9

29. Gorji SM, Mohammadi Nia Samakosh H, Watt P, et al. Pain Neuroscience Education and Motor Control Exercises versus Core Stability Exercises on Pain, Disability, and Balance in Women with Chronic Low Back Pain. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Feb 25;19(5):2694. doi: 10.3390/ijerph19052694

30. Shariat A, Cleland JA, Danaee M, et al. Effects of stretching exercise training and ergonomic modifications on musculoskeletal discomforts of office workers: a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther.* 2018 Mar-Apr;22(2):144-53. doi: 10.1016/j.bjpt.2017.09.003. Epub 2017 Sep 6.

31. Johnston V, Gane EM, Brown W, et al.

Feasibility and impact of sit-stand workstations with and without exercise in office workers at risk of low back pain: A pilot comparative effectiveness trial. *Appl Ergon.* 2019 Apr;76:82-9. doi: 10.1016/j.apergo.2018.12.006. Epub 2018 Dec 14.

32. 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.

33. 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

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.06.2024/15.08.2024/16.08.2024

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

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

Нейрокомпьютерные интерфейсы, основанные на регистрации спектроскопии в ближней инфракрасной области и электроэнцефалографии, в постинсультной реабилитации: сравнительное исследование



Мокиенко О.А.^{1,2,3}, Люкманов Р.Х.^{1,3}, Бобров П.Д.^{2,3}, Исаев М.Р.^{2,3},

Иконникова Е.С.¹, Черкасова А.Н.¹, Супонева Н.А.¹, Пирадов М.А.¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ²ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» Российской академии наук, Москва; ³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²Россия, 117485, Москва, ул. Бутлерова, 5А; ³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Тренировки представления движения под контролем интерфейса мозг–компьютер (ИМК) способствуют двигательному восстановлению после инсульта. Эффективность ИМК на основе электроэнцефалографии (ЭЭГ-ИМК) подтверждена несколькими метаанализами, но более удобный и помехоустойчивый метод спектроскопии в ближней инфракрасной области в контуре ИМК (БИКС-ИМК) практически не изучен, сравнений двух типов ИМК не проводилось.

Цель исследования заключалась в сравнении точности управления и клинической эффективности БИКС-ИМК и ЭЭГ-ИМК в постинсультной реабилитации.

Материал и методы. Группу БИКС-ИМК составили пациенты из неконтролируемого исследования ($n=15$; 9 мужчин и 6 женщин; возраст — 59,0 [49,0; 70,0] года; давность инсульта — 7,0 [2,0; 10,0] мес; парез верхней конечности — 47,0 [35,0; 54,0] балла по шкале Фугл-Мейера для оценки двигательной функции верхней конечности — ФМ-ВК). Группа ЭЭГ-ИМК была сформирована из основной группы рандомизированного контролируемого исследования iMove ($n=17$; 13 мужчин и 4 женщины; возраст — 53,0 [49,0; 70,0] года; давность инсульта — 10,0 [6,0; 13,0] мес; парез верхней конечности — 33,0 [12,0; 53,0] балла по ФМ-ВК). Пациенты проходили курс комплексной реабилитации, дополненный тренировками представления движения под контролем ИМК (в среднем 9 тренировок).

Результаты. Медиана средних показателей качества управления ИМК, достигнутых пациентами, составила 46,4 [44,2; 60,4] % в группе БИКС и 40,0 [35,7; 45,1] % в группе ЭЭГ ($p=0,004$). Для группы БИКС-ИМК медиана максимально достигнутой точности управления ИМК составила 66,2 [56,4; 73,7] %, для ЭЭГ-ИМК — 50,6 [43,0; 62,3] % ($p=0,006$). Доля пациентов, достигших клинически значимого улучшения по шкале ARAT, и доля пациентов, достигших клинически значимого улучшения по ФМ-ВК, были сопоставимы в обеих группах. Для группы БИКС-ИМК наблюдалось большее, по сравнению с группой ЭЭГ-ИМК, улучшение двигательной функции по шкале Action Research Arm Test (ARAT; увеличение на 5,0 [4,0; 8,0] балла по сравнению с увеличением на 1,0 [0,0; 3,0] балла; $p=0,008$), но не по шкале ФМ-ВК (увеличение на 5,0 [1,0; 10,0] и 4,0 [2,0; 5,0] балла соответственно; $p=0,455$).

Заключение. БИКС-ИМК имеет преимущество в точности управления и удобстве применения в клинической практике. Достижение более высокой точности управления ИМК предоставляет дополнительные возможности для применения игровых сценариев обратной связи с целью увеличения мотивации пациентов.

Ключевые слова: постинсультная реабилитация; парез; интерфейсы мозг–компьютер; спектроскопия в ближней инфракрасной области; нейробиоуправление.

Контакты: Олеся Александровна Мокиенко; Lesya.md@yandex.ru

Для ссылки: Мокиенко ОА, Люкманов РХ, Бобров ПД, Исаев МР, Иконникова ЕС, Черкасова АН, Супонева НА, Пирадов МА. Нейрокомпьютерные интерфейсы, основанные на регистрации спектроскопии в ближней инфракрасной области и электроэнцефалографии, в постинсультной реабилитации: сравнительное исследование. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):17–23. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-17-23

Brain-computer interfaces based on near-infrared spectroscopy and electroencephalography registration in post-stroke rehabilitation: a comparative study

Mokienko O.A.^{1,2,3}, Lyukmanov R.Kh.¹, Bobrov P.D.^{2,3}, Isaev M.R.^{2,3}, Ikonnikova E.S.¹, Cherkasova A.N.¹, Suponeva N.A.¹, Piradov M.A.¹

¹Research Center of Neurology, Moscow; ²Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of Russian Academy of Sciences, Moscow; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia; ²5A, Butlerova St., Moscow 117485, Russia; ³1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Motor imagery training under the control of a brain-computer interface (BCI) facilitates motor recovery after stroke. The efficacy of BCI based on electroencephalography (EEG-BCI) has been confirmed by several meta-analyses, but a more convenient and noise-resistant method of near-infrared spectroscopy in the BCI circuit (NIRS-BCI) has been practically unexamined; comparisons of the two types of BCI have not been performed.

Objective: to compare the control accuracy and clinical efficacy of NIRS-BCI and EEG-IMC in post-stroke rehabilitation.

Material and methods. The NIRS-BCI group consisted of patients from an uncontrolled study ($n=15$; 9 men and 6 women; age — 59.0 [49.0; 70.0] years; stroke duration — 7.0 [2.0; 10.0] months; upper limb paresis — 47.0 [35.0; 54.0] points on the Fugl-Meyer Assessment for motor function evaluation of the upper limb — FM-UL). The EEG-IMC group was formed from the main group of the randomized controlled trial “iMove” ($n=17$; 13 men and 4 women; age — 53.0 [49.0; 70.0] years; stroke duration — 10.0 [6.0; 13.0] months; upper limb paresis — 33.0 [12.0; 53.0] points on the FM-UL). Patients participated in a comprehensive rehabilitation program supplemented by BCI-guided movement imagery training (average of 9 training sessions).

Results. Median of average BCI control rates achieved by the patients was 46.4 [44.2; 60.4]% in the NIRS group and 40.0 [35.7; 45.1]% in the EEG group ($p=0.004$). For the NIRS-BCI group, the median of the maximum BCI control accuracy achieved was 66.2 [56.4; 73.7]%, for EEG-BCI — 50.6 [43.0; 62.3]% ($p=0.006$). The proportion of patients who achieved a clinically significant improvement according ARAT and the proportion of patients who achieved a clinically significant improvement according FM-UL were comparable in both groups. The NIRS-BCI group showed greater improvement in motor function compared to the EEG-BCI group according to Action Research Arm Test (ARAT; an increase of 5.0 [4.0; 8.0] points compared to an increase of 1.0 [0.0; 3.0] points; $p=0.008$), but not according to FM-UL scale (an increase of 5.0 [1.0; 10.0] and 4.0 [2.0; 5.0] points, respectively; $p=0.455$).

Conclusion. NIRS-BCI has an advantage in control accuracy and ease of use in clinical practice. Achieving higher control accuracy of BCI provides additional opportunities for the use of game feedback scenarios to increase patient motivation.

Keywords: post-stroke rehabilitation; paresis; brain-computer interfaces; near-infrared spectroscopy; neurofeedback.

Contact: Olesya Aleksandrovna Mokienko, Lesya.md@yandex.ru

For reference: Mokienko OA, Lyukmanov RKh, Bobrov PD, Isaev MR, Ikonnikova ES, Cherkasova AN, Suponeva NA, Piradov MA. Brain-computer interfaces based on near-infrared spectroscopy and electroencephalography registration in post-stroke rehabilitation: a comparative study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):17–23.

DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-17-23

Нейрокомпьютерные интерфейсы (интерфейсы мозг–компьютер — ИМК) позволяют осуществлять преобразование данных об электрической или метаболической активности головного мозга в сигналы управления внешним техническим устройством. Неинвазивные ИМК могут применяться в реабилитации пациентов с последствиями инсульта, травмы головного мозга или с детским церебральным параличом для предъявления обратной связи во время представления («воображения») движения. Тренировки представления движения с нейробиоуправлением по обратной связи способствуют стимуляции нейропластичности и двигательному восстановлению или обучению [1, 2].

В последние годы появилась обширная доказательная база для применения ИМК в реабилитации после инсульта. В опубликованных систематических обзорах и метаанализах показано преимущество данных технологий в отношении восстановления движения верхней конечности и увеличения повседневной активности [3–13]. Описано положительное влияние обучения управлению ИМК на когнитивные функции [14, 15]. Кроме того, тренировки с ИМК включают активную парадигму представления движения, являясь единственной активной реабилитационной методикой для пациентов с выраженным парезом.

Существует ряд проблем, препятствующих более широкому применению ИМК в клинической практике. Наиболее изученным и доступным видом ИМК для применения в постинсультной реабилитации являются системы, основанные на регистрации электроэнцефалографических сигналов (ЭЭГ-ИМК) [12]. Однако при использовании данного типа ИМК требуется дополнительное время для установки датчиков и внесения под них электродного геля, в то время как системы ЭЭГ с сухими электродами редко

позволяют регистрировать сигнал нужного качества. ИМК на основе регистрации спектроскопии в ближней инфракрасной области (БИКС-ИМК) — разновидность неинвазивных портативных нейрокомпьютерных интерфейсов, также позволяющих проводить тренировки представления движения с предъявлением обратной связи. БИКС — метод оптической регистрации изменения гемодинамики на глубине до 4 см от поверхности головы. Свет ближнего инфракрасного диапазона (760–850 нм) излучается источниками, расположенными на поверхности головы, детекторы регистрируют изменения интенсивности поглощения и рассеивания света, которые определяются изменением уровня церебрального гемоглобина [16]. Показателями активности мозга в данном случае могут являться сразу несколько оптически измеряемых параметров: изменение концентрации окси-, дезокси- или общего гемоглобина (HbO, HbR или HbT). Для использования данной технологии не требуется электродный гель, а электромагнитные помехи и движения пациента во время тренировок не приводят к серьезным искажениям сигнала [17]. Вероятно, указанные преимущества БИКС-ИМК могут способствовать достижению более высоких показателей качества управления нейроинтерфейсом и восстановления двигательной функции. В настоящий момент БИКС-ИМК является намного более дорогой технологией, чем ЭЭГ-ИМК, и остается практически неизученным для применения с клиническими целями [16, 18–20]. Прямых сравнений клинического применения БИКС- и ЭЭГ-ИМК к настоящему времени не описано.

Цель исследования заключалась в сравнении точности управления и клинической эффективности БИКС- и ЭЭГ-ИМК в постинсультной двигательной реабилитации.

Материал и методы. Мы провели нерандомизированное клиническое исследование с историческим контролем для сравнения результатов применения БИКС-ИМК и ЭЭГ-ИМК в комплексной постинсультной реабилитации. Группу БИКС-ИМК ($n=15$) составили пациенты из неконтролируемого исследования, проведенного на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» [19, 21]. Группа ЭЭГ-ИМК ($n=17$) была сформирована из основной группы рандомизированного контролируемого исследования iMove [22]. В оба исследования включали пациентов с первичным или вторичным инсультом, наличием пареза верхней конечности, в клинически стабильном состоянии. В исследования не включали пациентов с тяжелыми нарушениями зрения, речи и других когнитивных функций, с контрактурой тканей кисти. Поскольку критерии включения в исследование iMove были шире, чем в исследовании БИКС-ИМК, из общей выборки пациентов основной группы iMove в текущее исследование были включены пациенты с корковой или корково-подкорковой локализацией и сопоставимыми показателями выраженности пареза руки и давности заболевания.

Протоколы ранее проведенных исследований прежде были одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (заключение № 5-4/22 от 01.06.2022 для БИКС-ИМК и № 12/14 от 10.12.2014 для iMove). Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в соответствующем исследовании.

Основные клинические и демографические характеристики пациентов, включенных в текущее исследование, были сопоставимы в двух группах. Число дней тренировок ИМК и общее время этих тренировок также были сопоставимы (табл. 1).

Пациенты проходили курс комплексной постинсультной реабилитации госпитального этапа, дополненный тренировками представления движения под контролем ИМК: ежедневно, кроме выходных, всего от 4 до 15 (в среднем — 9) тренировок. В процессе каждой тренировки пациент сидел за столом перед компьютерным монитором. В центре темного экрана монитора находился круг, служащий для фиксации взора, вокруг него располагались три стрелки. Пациент выполнял одну из трех инструкций: кинестетически представить медленное движение левой или правой кисти (при изменении цвета стрелки слева или справа соответственно) или расслабиться и смотреть в центр экрана

(при изменении цвета верхней стрелки). В случае успешного распознавания классификатором соответствующей задачи цвет фиксирующей взор метки в середине экрана становился зеленым. В исследовании ЭЭГ-ИМК (iMove), помимо визуальной, также предоставлялась кинестетическая обратная связь с помощью экзоскелета, раскрывающего кисть (рис. 1).

Для спектроскопии в ближней инфракрасной области применялся аппарат NIRScout (NIRx Medical Technologies, США), содержащий 16 источников излучения и 8 детекторов. В исследовании iMove сигналы ЭЭГ регистрировались с помощью 30 электродов, размещенных в соответствии

Таблица 1. *Общая характеристика пациентов каждой из групп исследования*

Table 1. *General characteristics of patients in each study group*

Характеристика	БИКС-ИМК (n=15)	ЭЭГ-ИМК (n=17)	P
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	59,0 [49,0; 70,0]	53,0 [49,0; 70,0]	0,100
Пол, мужчины/женщины	9/6	13/4	0,450
Давность инсульта, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,0 [2,0; 10,0]	10,0 [6,0; 13,0]	0,122
Пораженное полушарие, левое/правое	8/7	11/6	0,720
Балл по шкале ARAT, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35,0 [10,0; 44,0]	21,0 [0,0; 43,0]	0,396
Балл по шкале ФМ-ВК, Ме [25-й; 75-й перцентили]	47,0 [35,0; 54,0]	33,0 [12,0; 53,0]	0,093
Число тренировочных дней, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [9,0; 12,0]	9,0 [8,0; 10,0]	0,067
Общая экспозиция ИМК, мин, Ме [25-й; 75-й перцентили]	218,0 [91,0; 314,0]	210,0 [190,0; 256,0]	0,737

Примечание. ARAT — тест исследования действия руки (Action Research Arm Test); ФМ-ВК — раздел шкалы Фугл-Мейера для оценки двигательной функции верхней конечности.

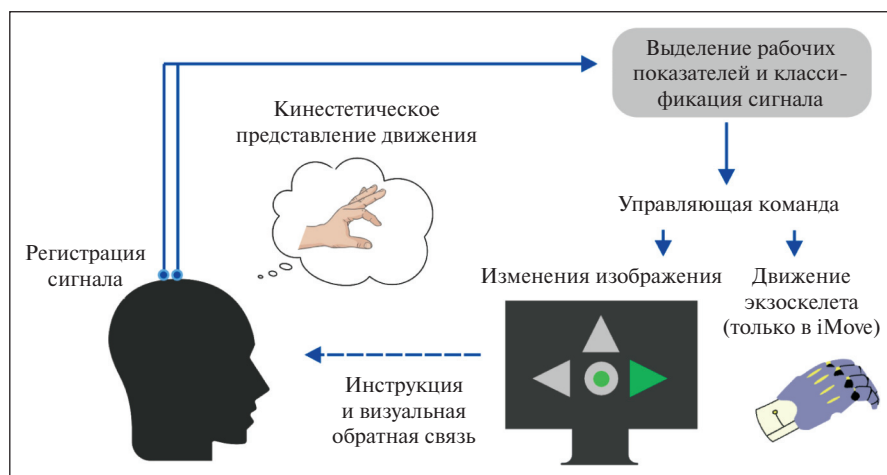


Рис. 1. *Общая схема системы ИМК и процесса тренировки'*
Fig. 1. *General scheme of the BCI system and the training process*

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

с Международной системой 10-20 (NVX52, «Медицинские компьютерные системы», Зеленоград, Россия). Для обработки сигнала в реальном времени в ЭЭГ-ИМК применялась частотная фильтрация в диапазоне от 5 до 30 Гц, а для распознавания представления движений — байесовский классификатор на основе ковариационных матриц, рассчитанных для трех ментальных задач. В БИКС-ИМК применялся способ фильтрации, учитывающий частоту предъявления инструкций с целью минимизации временной задержки, а классификация была последовательной: при помощи линейного дискриминантного анализа сначала состояние покоя отделялось от представления движений, а затем, если движение распознано, определялось, движение какой руки представляется [23]. Подробный протокол исследования БИКС-ИМК описан в работах [19, 21], исследования ЭЭГ-ИМК (iMove) — в работе [22]. Основные различия методики проведения ИМК-тренингов в двух исследованиях представлены в табл. 2.

Для оценки двигательной функции руки до и после курса реабилитации применяли тест ARAT (максимальное возможное значение — 57 баллов, минимальное клинически значимое увеличение — на 6 единиц в хроническом периоде и на 12–17 единиц в подостром периоде инсульта) [24], а также раздел шкалы Фугл-Мейера для двигательной функции верхней конечности (ФМ-ВК, максимальное возможное значение — 66 баллов, клинически значимое увеличение — на 5 единиц в хроническом периоде и на 9 единиц в подостром периоде инсульта) [24–27].

Анализируемый в данном исследовании показатель точности классификации или качества управления ИМК

представляет собой среднюю вероятность правильного распознавания, т. е. среднюю долю случаев правильного распознавания выполняемой задачи среди всех предъявлений соответствующей инструкции. При его значении более 33% распознаваний сигнала считается выше случайного, так как пациент выполняет по инструкции три ментальные задачи ($100\% : 3 = 33\%$). Качество управления ИМК зависит как от производительности классификатора, так и от способности участника мысленно представлять движение.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью критериев Манна–Уитни, Вилкоксона и точного теста Фишера на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ Statistica v. 6.0 (Statsoft Inc., США). Данные представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей [25-го; 75-го перцентилей]. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Медиана средних показателей качества управления ИМК, достигнутых пациентами, составила 46,4 [44,2; 60,4] % в группе БИКС и 40,0 [35,7; 45,1] % в группе ЭЭГ ($p = 0,004$). Также между группами выявлено различие в максимальных показателях качества управления: для группы БИКС данный показатель составил 66,2 [56,4; 73,7] %, для группы ЭЭГ — 50,6 [43,0; 62,3] % ($p = 0,006$; рис. 2).

Двигательное восстановление по шкале ФМ-ВК, доля пациентов, достигших клинически значимого улучшения по ARAT, и доля пациентов, достигших клинически значимого улучшения по ФМ-ВК, были сопоставимы в обеих группах. Для группы БИКС-ИМК наблюдалось большее, по сравнению с группой ЭЭГ-ИМК, улучшение двигательной функции по шкале ARAT (увеличение на 5,0 [4,0; 8,0] балла по сравнению с увеличением на 1,0 [0,0; 3,0] балла; $p = 0,008$; табл. 3).

Обсуждение. В данном сравнительном исследовании показано, что пациенты после инсульта достигают значимо более высоких показателей точности управления БИКС-ИМК, чем ЭЭГ-ИМК. Это может быть объяснено двумя факторами. Во-первых, источниками активности мозга в БИКС-ИМК могут являться сразу несколько параметров: изменение концентрации HbO, HbR или HbT, — что облегчает задачу классификатора. Во-вторых, по сравнению с ЭЭГ, БИКС обладает большей помехоустойчивостью при регистрации сигналов мозга [16, 17]. Следует отметить, что разная природа сигналов ЭЭГ и БИКС неизбежно требует несколько различающихся подходов к их предобработке и классификации, однако описываемые подходы являются достаточно простыми с математической точки зрения. Поэтому различия в используемых подходах к классификации вряд ли являются основной причиной полученных различий в точности управления ИМК.

Улучшение двигательных функций на фоне курса тренировок пред-

Таблица 2. Основные различия протоколов тренировок представления движения в исследованиях БИКС-ИМК и ЭЭГ-ИМК

Table 2. Main differences in the training protocols for motor imagery in the NIRS-BCI and EEG-BCI studies

Показатель	БИКС-ИМК	ЭЭГ-ИМК (iMove)
Подготовка к процедуре	Надевание шапочки с электродами	Надевание шапочки и внесение геля под каждый электрод
Регистрируемый сигнал	Изменение гемодинамического ответа (относительных концентраций HbO, HbR, HbT) в коре головного мозга, регистрируемое методом БИКС	Пространственное и частотное изменение ЭЭГ-ритмов в диапазоне 5–30 Гц
Представляемое движение	Движение из теста ARAT, выполнение которого наиболее затруднительно для конкретного пациента; «прайминг» перед каждым тренингом — попытка выполнения целевого движения	Медленное раскрытие кисти (разгибание пальцев)
Калибровка ИМК	Обратная связь включалась сразу после первой сессии; в последующих сессиях для распознавания мысленных задач в первом блоке использовался классификатор, обученный на всех ранее записанных сессиях этого пациента	Первые несколько попыток представления движений проходили без обратной связи, во время каждой сессии классификатор ИМК обучался заново
Обратная связь	Визуальная	Визуальная и кинестетическая (с помощью экзоскелета)

ставления движения при использовании технологий БИКС-ИМК или ЭЭГ-ИМК было сопоставимо, но при оценке движений руки с помощью шкалы ARAT больший эффект наблюдался при применении БИКС-ИМК. Поскольку исследование БИКС-ИМК проводилось через несколько лет после исследования iMove, на различие в улучшении по ARAT могли повлиять другие факторы, например изменение общего протокола комплексной реабилитации или увеличение срока госпитализации. Поэтому данный результат следует интерпретировать с осторожностью. Кроме того, в исследовании iMove дополнительно применялся экзоскелет руки, а в исследовании БИКС-ИМК – прайминг (попытка выполнения целевого движения перед представлением движения). Для более точного сравнительного анализа двух типов интерфейсов в отношении клинического

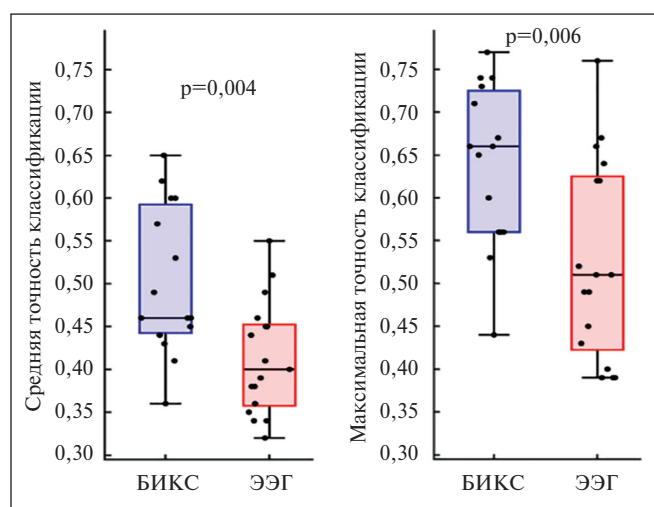


Рис. 2. Показатели качества управления БИКС-ИМК или ЭЭГ-ИМК пациентами после инсульта, в долях от единицы. Ящики: медиана, 25-й; 75-й перцентили; усы – минимальные и максимальные значения выборки
Fig. 2. Indicators of the quality of NIRS-BCI or EEG-BCI control in post-stroke patients, as fractions of one. Boxes: median, 25th; 75th percentiles; whiskers – minimum and maximum values of the sample

эффекта потребуются рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах и одинаковый тип обратной связи (только визуальная, либо в каждой группе визуальная и кинестетическая). В то же время факторы, связанные с разным временем проведения исследований, вряд ли могли повлиять на качество управления ИМК, так как парадигма и сценарий управления интерфейсом были одинаковыми, а общее время проведения упражнений – сопоставимым.

На настоящий момент описано несколько исследований, в которых метод БИКС применялся в двигательной реабилитации после инсульта. В двух работах с помощью БИКС измеряли латерализацию активности первичной моторной коры после инсульта и корреляцию данного показателя со степенью двигательного нарушения [18, 20, 28]. Примечательно, что в одном исследовании продемонстрирована возможность применения БИКС в домашних условиях [20].

В рандомизированном исследовании с участием 20 пациентов М. Mihara и соавт. [18] продемонстрировали эффективность БИКС-ИМК для проведения тренировок представления движения у пациентов с подкорковым инсультом. На фоне курса из шести тренировок наблюдалось более выраженное улучшение двигательной функции кисти по шкале Фугл-Мейера в основной группе по сравнению с группой имитации БИКС-ИМК. В отличие от системы, используемой в нашей работе, технология БИКС-ИМК, применявшаяся в исследовании М. Mihara и соавт., не подразумевала классификации сигнала в режиме реального времени: пациенту просто следовало управлять уровнем сигнала в парадигме биологической обратной связи.

Основным ограничением нашего исследования является ретроспективный, нерандомизированный, характер сравнения. Полученные результаты позволяют предположить клиническое преимущество одного типа ИМК над другим, однако их следует интерпретировать с осторожностью. В дальнейшем необходимо проведение рандомизированного контролируемого исследования с адекватной мощностью, которое может подтвердить предположение о преимуществе БИКС-ИМК.

Насколько нам известно, проведенное нами исследование является первым сравнением точности управления и клинической эффективности БИКС- и ЭЭГ-ИМК в постинсультной двигательной реабилитации.

Заключение. Таким образом, при по меньшей мере сопоставимой клинической эффективности двух типов интерфейсов, БИКС-ИМК имеет преимущество в точности управления и удобстве применения в реальной клинической практике. Большая помехоустойчивость БИКС и достижение более высокой точности работы ИМК позволяют увеличить долю правильно подкрепленных попыток представить движение, а также предоставляют дополнительные возможности для применения игровых сценариев обратной связи с целью повышения мотивации пациентов.

Таблица 3. Динамика двигательного восстановления на фоне курса реабилитации
 Table 3. Dynamics of motor recovery during the rehabilitation process

Показатель	БИКС-ИМК (n=15)	ЭЭГ-ИМК (n=17)	p
Улучшение по ARAT, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [4,0; 8,0]	1,0 [0,0; 3,0]	0,008
Улучшение по ФМ-ВК, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [1,0; 10,0]	4,0 [2,0; 5,0]	0,455
Достигли клинически значимого улучшения по ARAT, n (%)	4 (26,7)	2 (11,8)	0,383
Достигли клинически значимого улучшения по ФМ-ВК, n (%)	5 (33,3)	5 (29,4)	1,000

- Мокиенко ОА, Люкманов РХ, Бобров ПД и др. Интерфейсы мозг—компьютер для восстановления движений руки после инсульта: текущий статус и перспективы разработок (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2023;15(6):63-74. doi: 10.17691/stm2023.15.6.07 [Mokienko OA, Lyukmanov RH, Bobrov PD, et al. Brain-computer interfaces for upper limb motor recovery after stroke: current status and development prospects (review). *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*. 2023;15(6):63-74. doi: 10.17691/stm2023.15.6.07 (In Russ.)].
- Федотова ИР, Бобров ПД. Предпосылки и особенности использования воображения движения и интерфейса мозг—компьютер в реабилитации при детском церебральном параличе. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2022;72(1):87-99. doi: 10.31857/S004446772201004X [Fedotova IR, Bobrov PD. Foundation and aspects of using motor imagery and brain computer interfaces in rehabilitation of children with cerebral palsy. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova*. 2022;72(1):87-99. doi: 10.31857/S004446772201004X (In Russ.)].
- Carvalho R, Dias N, Cerqueira JJ. Brain-machine interface of upper limb recovery in stroke patients rehabilitation: A systematic review. *Physiother Res Int*. 2019 Apr;24(2):e1764. doi: 10.1002/pri.1764. Epub 2019 Jan 4.
- Baniqued PDE, Stanyer EC, Awais M, et al. Brain-computer interface robotics for hand rehabilitation after stroke: a systematic review. *J Neuroeng Rehabil*. 2021 Jan 23;18(1):15. doi: 10.1186/s12984-021-00820-8
- Fu J, Chen S, Jia J. Sensorimotor Rhythm-Based Brain-Computer Interfaces for Motor Tasks Used in Hand Upper Extremity Rehabilitation after Stroke: A Systematic Review. *Brain Sci*. 2022 Dec 28;13(1):56. doi: 10.3390/brainsci13010056
- Bai Z, Fong KNK, Zhang JJ, et al. Immediate and long-term effects of BCI-based rehabilitation of the upper extremity after stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroeng Rehabil*. 2020 Apr 25;17(1):57. doi: 10.1186/s12984-020-00686-2
- Kruse A, Suica Z, Taeymans J, Schuster-Amft C. Effect of brain-computer interface training based on non-invasive electroencephalography using motor imagery on functional recovery after stroke — a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2020 Oct 22;20(1):385. doi: 10.1186/s12883-020-01960-5
- Yang W, Zhang X, Li Z, et al. The Effect of Brain-Computer Interface Training on Rehabilitation of Upper Limb Dysfunction After Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Neurosci*. 2022 Feb 7;15:766879. doi: 10.3389/fnins.2021.766879
- Mansour S, Ang KK, Nair KPS, et al. Efficacy of Brain-Computer Interface and the Impact of Its Design Characteristics on Poststroke Upper-limb Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin EEG Neurosci*. 2022 Jan;53(1):79-90. doi: 10.1177/15500594211009065. Epub 2021 Apr 29.
- Peng Y, Wang J, Liu Z, et al. The Application of Brain-Computer Interface in Upper Limb Dysfunction After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Hum Neurosci*. 2022 Mar 29;16:798883. doi: 10.3389/fnhum.2022.798883
- Nojima I, Sugata H, Takeuchi H, Mima T. Brain-Computer Interface Training Based on Brain Activity Can Induce Motor Recovery in Patients With Stroke: A Meta-Analysis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2022 Feb;36(2):83-96. doi: 10.1177/15459683211062895. Epub 2021 Dec 27.
- Xie YL, Yang YX, Jiang H, et al. Brain-machine interface-based training for improving upper extremity function after stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurosci*. 2022 Aug 3;16:949575. doi: 10.3389/fnins.2022.949575
- Shou YZ, Wang XH, Yang GF. Verum versus Sham brain-computer interface on upper limb function recovery after stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jun 30;102(26):e34148. doi: 10.1097/MD.00000000000034148
- Борисова ВА, Исакова ЕВ, Котов СВ. Возможности интерфейса «мозг—компьютер» в коррекции постинсультных когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(12-2):60-6. doi: 10.17116/jnevro202212212260 [Borisova VA, Isakova EV, Kotov SV. Possibilities of the brain-computer interface in the correction of post-stroke cognitive impairments. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(12-2):60-6. doi: 10.17116/jnevro202212212260 (In Russ.)].
- Котов СВ, Слюнькова ЕВ, Борисова ВА, Исакова ЕВ. Эффективность применения интерфейсов «мозг—компьютер» и когнитивных тренингов с использованием компьютерных технологий в восстановлении когнитивных функций у пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(12-2):67-75. doi: 10.17116/jnevro202212212267 [Kotov SV, Slyunkova EV, Borisova VA, Isakova EV. Effectiveness of brain-computer interfaces and cognitive training using computer technologies in restoring cognitive functions in patients after stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(12-2):67-75. doi: 10.17116/jnevro202212212267 (In Russ.)].
- Soekadar SR, Kohl SH, Mihara M, von Lühmann A. Optical brain imaging and its application to neurofeedback. *Neuroimage Clin*. 2021;30:102577. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102577. Epub 2021 Jan 26.
- Huo C, Xu G, Xie H, et al. Functional near-infrared spectroscopy in non-invasive neuromodulation. *Neural Regen Res*. 2024 Jul 1;19(7):1517-22. doi: 10.4103/1673-5374.387970. Epub 2023 Nov 8.
- Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, et al. Near-infrared spectroscopy-mediated neurofeedback enhances efficacy of motor imagery-based training in poststroke victims: a pilot study. *Stroke*. 2013 Apr;44(4):1091-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.674507. Epub 2013 Feb 12.
- Люкманов РХ, Исаев МР, Мокиенко ОА и др. Интерфейс мозг—компьютер, основанный на спектроскопии в ближней инфракрасной области, в двигательной реабилитации после инсульта: описание серии случаев. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(4):82-8. doi: 10.54101/ACEN.2023.4.10 [Lyukmanov RKH, Isaev MR, Mokienko OA, et al. Brain-computer interface using functional near-infrared spectroscopy for post-stroke motor rehabilitation: Case Series. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(4):82-8. doi: 10.54101/ACEN.2023.4.10 (In Russ.)].
- Lee Friesen C, Lawrence M, Ingram TGJ, Boe SG. Home-based portable fNIRS-derived cortical laterality correlates with impairment and function in chronic stroke. *Front Hum Neurosci*. 2022 Dec 9;16:1023246. doi: 10.3389/fnhum.2022.1023246
- Isaev MR, Mokienko OA, Lyukmanov RK, et al. A Multiple Session Dataset of NIRS Recordings From Stroke Patients Controlling Brain-Computer Interface. *medRxiv*. 2024. doi: 10.1101/2024.03.27.24304842
- Frolov AA, Mokienko O, Lyukmanov R, et al. Post-stroke Rehabilitation Training with a Motor-Imagery-Based Brain-Computer Interface (BCI)-Controlled Hand Exoskeleton: A Randomized Controlled Multicenter Trial. *Front Neurosci*. 2017 Jul 20;11:400. doi: 10.3389/fnins.2017.00400
- Isaev MR, Bobrov PD. Effects of Selection of the Learning Set Formation Strategy and Filtration Method on the Effectiveness of a BCI Based on Near Infrared Spectrometry. *Neurosci Behav Physiol*. 2023;53(3):373-80. doi: 10.1007/s11055-023-01436-2

24. Мокиенко ОА, Супонева НА. Диагностика с использованием двигательных шкал. В кн.: Инсульт у взрослых: центральный парез верхней конечности. Клинические рекомендации. Москва: МЕДпресс-Информ; 2018. С. 64. [Mokienko OA, Suponeva NA. Diagnostics using motor scales. In the book: Stroke in adults: central paresis of the upper limb. Clinical guidelines. Moscow: MEDpress-Inform; 2018. P. 64 (In Russ.)].
25. Mattke S, Cramer SC, Wang M, et al. Estimating minimal clinically important differences for two scales in patients with chronic traumatic brain injury. *Curr Med Res Opin.* 2020 Dec;36(12):1999-2007. doi: 10.1080/03007995.2020.1841616. Epub 2020 Nov 9.
26. Arya KN, Verma R, Garg RK. Estimating the minimal clinically important difference of an upper extremity recovery measure in subacute stroke patients. *Top Stroke Rehabil.* 2011 Oct;18 Suppl 1:599-610. doi: 10.1310/tsr18s01-599
27. Page SJ, Fulk GD, Boyne P. Clinically important differences for the upper-extremity Fugl-Meyer Scale in people with minimal to moderate impairment due to chronic stroke. *Phys Ther.* 2012 Jun;92(6):791-8. doi: 10.2522/ptj.20110009. Epub 2012 Jan 26.
28. Takeda K, Gomi Y, Kato H. Near-infrared spectroscopy and motor lateralization after stroke: a case series study. *Int J Phys Med Rehabil.* 2014;2(3):192-7. doi: 10.4172/2329-9096.1000192

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.06.2024/13.09.2024/14.09.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Авторами О.А. Мокиенко, М.Р. Исаевым и П.Д. Бобровым исследование выполнено по государственному заданию Минобрнауки России для Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (регистрационный номер 1021062411635-8-3.1.4, тема №3). Авторами Р.Х. Люкмановым, Е.С. Иконниковой, А.Н. Черкасовой, Н.А. Супоновой и М.А. Пирадовым исследование выполнено по государственному заданию Минобрнауки России для Научного центра неврологии (регистрационный номер 122041800162-9). 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 study was conducted by O. Mokienko, M. Isaev, and P. Bobrov on state assignment by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of The Russian Academy of Sciences (Registration No 1021062411635-8-3.1.4, topic No 3). The study was conducted by R. Lyukmanov, E. Ikonnikova, A. Cherkasova, N. Suponeva and M. Piradov on state assignment by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the Research Center of Neurology (Registration No 122041800162-9). 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.

Мокиенко О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7826-5135>

Люкманов Р.Х. <https://orcid.org/0000-0002-8671-5861>

Бобров П.Д. <https://orcid.org/0000-0003-2566-1043>

Исаев М.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3907-5056>

Иконникова Е.С. <https://orcid.org/0000-0001-6836-4386>

Черкасова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7019-474X>

Супонева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Пирадов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

The Effect of Adding Agomelatine to Escitalopram in the Treatment of Major Depressive Disorder



Azadi H.^{1,2}, Rashidpour P.^{1,2}, Yassini Ardekani S.M.¹, Nadi Sakhvidi M.¹, Afshang H.³, Bidaki R.^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Research Center of Addiction and Behavioral Sciences, ²Diabetes Research Center, and ³Faculty of Pharmacy, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

^{1,2,3}Central Administration, Bahonar Sq., Yazd, 8916978477, Iran

Major Depressive Disorder (MDD) is a psychiatric illness that imposes a high cost on the patient and the community. Over the past few decades, a variety of treatments have been used to treat depression. One of the most common treatments for depression is medication. Today, specific serotonin reuptake inhibitors are the first line of treatment for major depression. Another drug that has been considered in the treatment of depression is agomelatine.

Objective of this study was to evaluate the effect of adding agomelatine to Escitalopram in treatment of major depressive disorder.

Materials and methods. This study was a double-blind randomized clinical trial with before and after designs (b and a). In this study, 70 patients with MDD referred to psychiatric clinics affiliated with Yazd University of Medical Sciences were studied. Patients were randomly divided into two groups of 35 patients (agomelatine + Escitalopram and Escitalopram + placebo) and were treated for 12 weeks. Depression Scale was the Hamilton Depression Inventory and was assessed before treatment, 1, 2, and 3 months after treatment. Variables such as gender, age, marital status, level of education, occupation, and duration of illness were also collected. The data were entered into SPSS version 18 software and analyzed using statistical tests.

Results. Of the 70 patients studied, 31 (44.3%) were male and 39 (55.7%) were female. There was not significant difference between gender distribution ($p=0.810$), marital status ($p=0.789$), job ($p=0.651$) and educational level ($p=0.794$). Also, no significant difference was found between the mean variables: age ($p=0.563$) and duration of depression ($p=0.958$). There was a statistically significant difference between the mean score of depression 2 months after treatment ($p=0.10$) and 3 months after treatment ($p=0.023$) in the two groups. Also the mean depression score after treatment compared to before, was significantly lower in both groups ($p=0.000$). Also, no significant difference was found between the frequency of drug side effects in the two groups ($p=0.970$).

Conclusion. Adding agomelatine to Escitalopram is more effective than mood-boosting depression as a result of depression or depressive disorder alone.

Future researchers in the field of MDD treatment could consider investigating the long-term effects and comparative efficacy of combining agomelatine with other antidepressants beyond Escitalopram to further enhance treatment outcomes for patients with MDD.

Keywords: depression; escitalopram; agomelatine; mental health.

Contact: Reza Bidaki; reza_bidaki@yahoo.com

For reference: Azadi H, Rashidpour P, Yassini Ardekani SM, Nadi Sakhvidi M, Afshang H, Bidaki R. The Effect of Adding Agomelatine to Escitalopram in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(5):24–29. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-24-29

Major Depressive Disorder (MDD)¹ is considered a psychiatric illness that imposes a high cost on the patient and the community [1, 2]. According to the symptoms listed in the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)², the main symptoms of major depressive disorder include pervasive low mood and a lack of interest and pleasure, which accompany other symptoms such as sleeping problems, appetite, energy levels, concentration, and psychomotor activity. These symptoms must be present for at least two weeks, as must feelings of worthlessness and thoughts of suicide and death [3].

Suicidal thoughts and behaviors are one of the most disturbing outcomes of depression, which is the third leading cause

of death in 15–24-year-olds and the fourth leading cause of premature death and disability. According to the National Burden of Disease (NBD) studies in Iran, depression is the third health problem in the country [4–6]. It is estimated that the prevalence of major depressive disorder during life is 5–17%, while the prevalence of major depression in Iran is estimated at 25% [7]. MDD has a multifactorial etiology that results from biological, genetic, psychological, and environmental factors. According to the results of studies in the last decade, MDD is associated with an imbalance of neurotransmitters such as serotonin, dopamine, noradrenaline, and glutamate, disturbances in the hypothalamic-pituitary-adrenal dysregulation in inflammatory pathways, oxidative damage, decreased levels of antioxidants, and mitochondrial disorders. Diet, sleep, and exercise are three such influences that play an important role in the etiology, exacerbation, and treatment of depression [8–10]. A variety of treatments for depression have been used over the past few decades,

¹Major depressive disorder (MDD), also known simply as depression, is a mental disorder characterized by at least two weeks of pervasive low mood.

²The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, is the 2013 update to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, the taxonomic and diagnostic tool published by the American Psychiatric Association.

and researchers believe that effectiveness, economic costs, side effects, and response rate should be the criteria for treatment selection. Currently, a wide range of antidepressants are available, each with specific therapeutic effects and side effects [11]. According to the World Health Organization (WHO), the first-line option for the treatment of patients with major depressive disorder is dedicated to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) [1].

The scientific justification for using the combination of citalopram and agomelatine to treat depression lies in the potential synergistic effects of these two antidepressants. Agomelatine, as indicated in a meta-analysis of placebo-controlled trials, has shown a lower treatment discontinuation rate compared to placebo, suggesting its efficacy in managing major depressive disorder. On the other hand, citalopram, a commonly prescribed antidepressant, is known for its effectiveness in treating depression. By combining these two medications, patients may benefit from the unique mechanisms of action of each drug, potentially enhancing the overall therapeutic response and improving outcomes in individuals with depression. These drugs are among the most widely used in the treatment of major depression and have recently entered the Iranian pharmaceutical market. They seem to have fewer side effects compared to traditional drugs. Nowadays, agomelatine is another drug that has been considered in the treatment of depression.

The search results indicate that in studies evaluating the use of antidepressants, including combination therapies, for the treatment of MDD, the dosage regimen and adjustments are typically based on established guidelines and individual patient response. For example, a meta-analysis of placebo-controlled trials found that agomelatine had a lower treatment discontinuation rate compared to placebo, suggesting its efficacy in managing MDD. Similarly, citalopram, a commonly prescribed antidepressant, is known for its effectiveness in treating depression.

When evaluating the combination of citalopram and agomelatine, the dosage adjustments would likely be made based on factors such as symptom severity, tolerability, and therapeutic response, as is common practice in the treatment of MDD [12]. Given that a limited number of studies have been focused on the effect of agomelatine in the treatment of depression and its comparison with the effects of other drugs, the present study was carried out to investigate the effect of adding agomelatine to Escitalopram in the treatment of major depressive disorder [1]. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are a widely used type of antidepressant. They're mainly prescribed to treat depression, particularly persistent or severe cases, and are often used in combination with a talking therapy such as cognitive behavioral therapy (CBT).

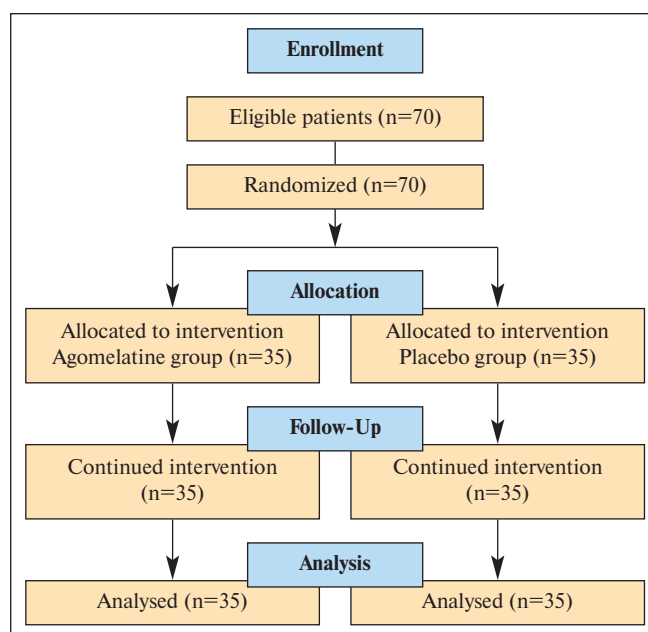
Material and methods. This study was a randomized clinical trial with a before and after design; the research population included all patients with major depression (based on the diagnosis of a psychiatrist) referred to university clinics in Yazd. Inclusion criteria include: at least 18 years old, no drug use, no chronic disease (diabetes, hypertension, mental disorders, chronic kidney failure), no major dietary changes in recent months, ability to speak Persian, minimum literacy level, high level of consciousness, suitable conditions for completing the questionnaire, no verbal and hearing problems so that they can communicate, no underlying diseases such as

diabetes, cardiovascular disease, lung cancer, and willingness to participate in research. Exclusion criteria included withdrawal from the study, drug sensitivity, having comorbidity, and having major psychiatric disorders or systemic medical diseases (see Figure).

Ethical Considerations. This study was approved by the Ethics Committee of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran, and registered with the protocol number "IR.SSU.MEDICINE.REC.1398.305". Participants were provided written informed consent and were included in the study after they were provided information on treatment methods. This trial was also registered in the Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT20130311012782N52) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Intervention. According to the method used in this study, patients who were diagnosed with major depression by a psychiatrist based on DSM-5 were included in the study after applying the inclusion and exclusion criteria. Next, patients were divided into two groups of 35 using the random allocation method. The randomization method was using a random number table, and patients were divided into one of two intervention groups (agomelatine + Escitalopram) or a control (Escitalopram + placebo).

In the first group, 25–50 mg of imported oral agomelatine from Abidi Pharmaceutical Company were administered as a single daily dose, and 10–20 mg of oral Escitalopram was made by Abidi Pharmaceutical Company as a single daily dose for 12 weeks. In the second group, 10–20 mg of oral Escitalopram were administered as a single daily dose with a placebo prepared similar to agomelatine and administered at the same dose and duration. All patients were called in one month, two months, and three months after treatment, and the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) was completed for them. Patients were also evaluated for the presence or absence of drug side effects during treatment. Finally, the data obtained from the two groups were evaluated and compared.



Consort Flow Diagram

Outcomes. A two-part questionnaire including demographic information and the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) was used as a data collection tool. The first part of the questionnaire was demographic, which included personal characteristics including gender, age, marital status, level of education, occupation, and duration of illness.

The second part was the Hamilton Depression Inventory [1], which was completed by a psychiatric assistant in the clinic before and after the intervention (1 month, 2 months, and 3 months after the start of treatment). The Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)³ was developed by Hamilton (1960). The 9 items are made up of a 5-item scale (graded from zero to 4) and are used to measure the severity of depression in depressed people.

A score of zero indicates a lack of depressive symptoms; a score of 1 indicates doubt about the presence of symptoms; a score of two indicates a mild symptom; a score of three indicates moderate symptoms; and a score of 4 indicates severe symptoms. The remaining 8 items are scored on a scale. There are three options from zero to two, where a score of zero indicates the absence of symptoms, a score of 1 indicates doubt about the symptoms, and a score of 2 indicates the obvious presence of symptoms. Scores between 0 and 6 indicate normal people; scores 7 to 17 indicate mild depression; scores 18 to 24 indicate moderate depression; and scores above 24 indicate severe depression. The reliability and validity of this questionnaire were 0.85 and 0.89, respectively [13].

Sampling and Blinding. The convenience sampling method was used in this study, which was done in an easy way, and patients were included in the study in the order of time to visit the clinic if the admission requirements were met. The sample size required for the study was determined using the sample size estimation formula to compare the means and taking into account the 95% confidence level ($Z1-a / 2 = 1.96$), 80% test power ($Z1-b = 0.84$), depression score standard deviation, which was estimated to be 17.1, and the minimum significant difference between the intervention and control groups, which was considered to be 0.8, which was estimated to be 33 patients in each group. Was increased in each group [13]. The number of patients was increased to 35 in each group for more assurance [13]. According to the randomization method, the researcher first completed the information related to the questionnaire, and the questionnaire wrote on the completed questionnaire a number between 1 and 70. Then the questionnaires were given to the statistical consultant, and he divided the patients into two groups of 35 people based on the numbers written in the questionnaire and using a table of random numbers.

According to the blinding method, patients were unaware of the type of drug received (agomelatine or placebo), and an agomelatine or placebo drug with similar shape and packaging was prepared and provided to patients. Also, the drug is provided to the patients by the executor of the plan, but another psychiatrist who is not in the study collects data and examines the patients.

Statistical Analysis. All registered data were analyzed using SPSS software version 20 for Windows (SPSS, Chicago, IL). For descriptive statistics, the mean $\pm$ SD index was used for quantitative variables with a normal distribution. The chi-

square test and T-test were used for the comparison of data between the two groups. A paired T-test was used to compare the mean of quantitative data before and after treatment. P values of less than 0.05 were considered significant for all analyses.

Results. Out of 70 patients, 31 (44.3%) were male and 39 (55.7%) were female. The mean age of the patients was 34.30 ± 11.24 years with a minimum age of 18 and a maximum age of 59 years, and the mean duration of depression was 10.57 ± 4.53 months with a minimum time of 3 and a maximum time of 24 months.

The results of the study on the comparison of demographic characteristics in the two groups are shown in Table 1. According to the results of the table, no statistically significant difference was found between the mean age and duration of depression in the two groups. Also, there was no statistically significant difference between the frequency distribution of gender, occupation, marital status, and level of education in the two groups.

The results of the study on the frequency distribution of drug side effects in the two groups are shown in Table 2. Its analysis using the Chi-Square test showed that there is no statistically significant difference between the frequency distribution of drug side effects in the two groups.

The results of the study on the mean depression score in the pre-treatment, one-month, two-month, and three-month groups after treatment are shown in Table 3. Analysis of Table 3 using a T-test showed that the mean depression score at two months and three months after treatment in the agomelatine + Escitalopram group was significantly lower than the Escitalopram group. Also, according to the results of the paired T-test, it was found that the mean depression score three

Table 1. *The comparison of demographic characteristics in the two groups*

Variables	Agomelatine + Escitalopram group, n (%) / mean $\pm$ SD	Escitalopram + placebo group, n (%) / mean $\pm$ SD	p-value
Age, year	35.08 $\pm$ 11.6	35.51 $\pm$ 10.9	0.563*
Duration of depression, months	10.54 $\pm$ 4.62	10.60 $\pm$ 4.51	0.958*
Gender:			
male	15 (42.9)	16 (45.7)	0.810**
female	20 (57.1)	19 (54.3)	
Job:			
freelance	9 (25.7)	10 (28.6)	0.651**
employee	15 (42.9)	10 (28.6)	
housewife	11 (31.4)	19 (42.9)	
Marital status:			
single	8 (22.9)	11 (31.4)	0.789**
married	27 (77.1)	24 (68.6)	
Educational level			
illiterate	1 (2.8)	3 (8.6)	0.794**
elementary-cycle	9 (25.8)	7 (20)	
diploma	14 (40)	15 (42.9)	
bachelor's degree	11 (31.4)	10 (28.6)	
and higher			

* – T-test; ** – Chi-Square Test.

months after treatment compared to before treatment in both groups decreased significantly.

Discussion. Escitalopram is considered to be one of the selective serotonin reuptake inhibitors commonly used today in the treatment of depression. Azorin et al., during a study in Germany, reviewed three clinical trials (systematic reviews) of 506 patients in total and found that Escitalopram was more effective than Escitalopram in treating major depression [14]. Also, Li concluded in a study that the six-week treatment period with a dose of 20–40 mg of Escitalopram has the same effect and tolerability compared to a dose of 10–20 mg of it [15]. A study in China concluded that administration of Escitalopram at a dose of 10–20 mg per day is as effective and safe as Escitalopram at 20–40 mg daily in the short-term treatment of patients with depression [16]. Favre in another study confirmed the advantage of Escitalopram over other antidepressants for both acute and long-term treatment of depression, especially in patients with severe disease [17]. Nowadays, agomelatine is another drug that has been considered in the treatment of depression. In a study on animals in Canada, Barden demonstrated the drug's effect on improving depression [18]. Domotor, during a study in Hungary on three treatment groups that were treated for 12 weeks, concluded that in the first group (treated with an inaccurate dose of agomelatine), after this period, 43.7% responded to treatment, and 12.5% (two patients) have entered the recovery phase. In the second group (treated with the exact dose of agomelatine at a dose of 25 to 50 mg daily), the response rate was 23.8% and the improvement rate was 47.6%, which showed a statistically significant difference between the improvement rates in the two groups with $P = 0.034$ (specific dose medicine improves). Also, in the third group (treated with the exact dose of agomelatine and 10 to 20 mg daily of Escitalopram), no significant difference was observed compared to the second group.

According to the results of this study, the exact dose of agomelatine has the same effectiveness as Escitalopram [19]. This was consistent with the results of our study on the effectiveness of agomelatine + Escitalopram therapy in relieving depression, although in this study the effect of adding Escitalopram to agomelatine alone was not studied (unlike our study, which studied the effect of adding agomelatine to Escitalopram alone), and this may be the reason for the lack of statistically significant differences between the two groups.

Table 2. *Frequency distribution of drug side effects in the two groups*

Variables	Agomelatine + Escitalopram group, n (%)	Escitalopram + placebo group, n (%)	p-value
Nausea / vomiting	3 (8.6)	3 (8.6)	0.970
Drowsiness	2 (5.7)	2 (5.7)	
Headache / dizziness	3 (8.9)	2 (5.7)	
Other*	1 (2.9)	2 (5.7)	
No side effects	26 (74.3)	26 (74.3)	

* – Decreased libido, confusion, decreased appetite.

According to the results of another study in 2013 on two groups (first group agomelatine and second group Escitalopram) who were treated for 24 weeks, the rate of improvement of depressive symptoms at the end of week 12 in both groups was 60.9% and 54.4%, respectively, and at the end of week 24 in the two groups was 69.6% and 63.1%, respectively, which was not statistically significant [20]. The reason for this can be attributed to the difference in the questionnaires in the two studies (our study was the HDRS, and the study was the Oxford Capabilities Questionnaire for Mental Health (OxCAP-MH)).

However, the feeling of health in the group treated with agomelatine was significantly higher than the group treated with Escitalopram in the study. Also, the quality of sleep in the agomelatine group was significantly higher. The rate of emotion reduction in the agomelatine group was significantly lower than the Escitalopram group (28% vs. 60%) [20]; the above results are in line with the results of our study. According to the results of another study conducted by Quera on two groups (first group agomelatine and second group Escitalopram) who were treated for 24 weeks using the HDRS, the REM sleep delay in the second group was more significant than the first group. According to the results of this study, the number of sleep cycles in the first group was maintained during treatment, but the number of sleep cycles decreased in the second group each time (every two weeks), and this decrease was statistically significant. Also, the rate of daily drowsiness in the first group was significantly lower than that in the second group [21]. But similar studies have been carried out on comparing the effect of agomelatine with other selective serotonin reuptake inhibitors. Kasper conducted a study in Australia on two groups of patients who were treated for 12 weeks (the first group was treated with a daily dose of 20–25 mg of agomelatine, and the second group was treated with SSRI and SNRI drugs including venlafaxine, sertraline, fluoxetine, paroxetine, and Escitalopram) using the Hamilton questionnaire and concluded that the mean score reduction of the Hamilton questionnaire at the end of the eighth week was higher in the first group than in the second

Table 3. *Mean score of depression at specified times in the two groups*

Time	Agomelatine + Escitalopram group, mean $\pm$ SD	Escitalopram + placebo group, mean $\pm$ SD	p-value
Before treatment	17.08 $\pm$ 1.42	17.20 $\pm$ 1.69	0.761*
One months after treatment	15.11 $\pm$ 1.47	15.42 $\pm$ 1.57	0.392*
Two months after treatment	9.57 $\pm$ 2.27	11.25 $\pm$ 3.00	0.010*
Three months after treatment	7.91 $\pm$ 1.54	8.77 $\pm$ 1.53	0.023*
Difference mean before treatment & three months after treatment	9.17 $\pm$ 0.4	8.43 $\pm$ 0.16	
P-value	<0.0001**	<0.0001**	

* – T-test; ** – Paired T-test.

group. Also, the response rate to treatment in the first group was significantly higher than the second group [22], which was consistent with the results of this study on the greater effectiveness of agomelatine than Escitalopram. Hale, in another study on two groups (first group agomelatine and second group fluoxetine) who were treated for 8 weeks using the Hamilton questionnaire, concluded that the mean score reduction of the Hamilton questionnaire at the end of the eighth week in the agomelatine group compared to the fluoxetine group was higher. Also, the response rate to treatment in the first group was 71.7% and in the second group was 63.8%, which was not statistically significant. Finally, according to the results of this study, agomelatine has a greater antidepressant effect than fluoxetine [23].

The limitations of the study discussed in the manuscript include:

1. Lack of Comparison with Other Antidepressants: The study primarily focused on comparing the effectiveness of agomelatine and Escitalopram, without directly comparing the combination therapy of agomelatine and Escitalopram with other common antidepressants. This limitation restricts the broader understanding of the comparative efficacy of combination therapies involving agomelatine.

2. Short Treatment Duration: The study's duration of treatment may have been relatively short, potentially limiting the ability to observe long-term effects and differences between the treatment groups over an extended period. Longer-term studies could provide more comprehensive insights into the sustained effectiveness and tolerability of the treatments.

3. Small Sample Size: The study may have had a limited sample size, which could impact the generalizability of the findings. A larger and more diverse sample could enhance the study's reliability and applicability to a broader population of patients with MDD.

Conclusion. According to the results of the study, it can be said that both drug regimens have been effective in improving depression in patients, but the addition of agomelatine to Escitalopram is more effective in relieving depression in patients with major depressive disorder than taking Escitalopram alone.

Acknowledgements

This manuscript is based on the thesis of a psychiatry assistant whose proposal has been approved by the Research Council of the Faculty of Medicine. The authors would like to thank all of the patients participating in the study for their cooperation and contribution.

REFERENCES

1. Collins PY, Patel V, Joestl SS, et al. Grand challenges in global mental health. *Nature*. 2011 Jul 6;475(7354):27-30. doi: 10.1038/475027a
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al; National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003 Jun 18;289(23):3095-105. doi: 10.1001/jama.289.23.3095
3. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013.
4. Aleman A, Denys D. Mental health: A road map for suicide research and prevention. *Nature*. 2014 May 22;509(7501):421-3. doi: 10.1038/509421a
5. Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord*. 2000 Nov;60(2):121-30. doi: 10.1016/s0165-0327(00)00153-1
6. Griffiths JJ, Zarate CA Jr, Rasimas JJ. Existing and novel biological therapeutics in suicide prevention. *Am J Prev Med*. 2014 Sep;47(3 Suppl 2):S195-203. doi: 10.1016/j.amepre.2014.06.012
7. Bakhshipour A, Vojodi B, Mahmood Alilo M, Abdi R. The effectiveness of integrated Transdiagnostic Treatment in reducing the symptoms of major depressive disorder. *Thoughts Behav Clin Psychol*. 2016;11(41):67-76 (In Persian).
8. Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. *J Affect Disord*. 2013 May 15;148(1):12-27. doi: 10.1016/j.jad.2013.01.014. Epub 2013 Feb 14.
9. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Apr 29;35(3):676-92. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.004. Epub 2010 May 12.
10. Maletic V, Robinson M, Oakes T, et al. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract*. 2007 Dec;61(12):2030-40. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x. Epub 2007 Oct 17.
11. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1905-17. doi: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905
12. Murray CJL, Lopez AD, eds. Summary: The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Cambridge, Mass: Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, Harvard University Press; 1996.
13. Sahraian A, Ghanizadeh A, Kazemeini F. Vitamin C as an adjuvant for treating major depressive disorder and suicidal behavior, a randomized placebo-controlled clinical trial. *Trials*. 2015 Mar 14;16:94. doi: 10.1186/s13063-015-0609-1
14. Azorin JM, Llorca PM, Despiegel N, Verpillat P. Escitalopram is more effective than Escitalopram for the treatment of severe major depressive disorder. *Encephale*. 2004;30(2):158-66.
15. Li H, Li T, Li G, Luo J. Escitalopram and Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a pooled analysis of 3 clinical trials. *Ann Clin Psychiatry*. 2014 Nov;26(4):281-7.
16. Ou JJ, Xun GL, Wu RR, et al. Efficacy and safety of Escitalopram versus Escitalopram in major depressive disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Feb;213(2-3):639-46. doi: 10.1007/s00213-010-1822-y. Epub 2010 Mar 26.
17. Favre P. Efficacite clinique et obtention d'une remission complete dans la depression: interet de l'escitalopram [Clinical efficacy and achievement of a complete remission in depression: increasing interest in treatment with escitalopram]. *Encephale*. 2012 Feb;38(1):86-96. doi: 10.1016/j.encep.2011.11.003. Epub 2011 Dec 10 (In French).
18. Barden N, Shink E, Labbe M, et al. Antidepressant action of agomelatine (S 20098) in a transgenic mouse model. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Jul;29(6):908-16. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.04.032

19. Domotor E, Hermanne EF. The temporal accuracy of agomelatine administration and comparison of antidepressant effect of agomelatine and escitalopram in major depression: a retrospective investigation at a psychiatric outpatient clinic. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2015 Jun;17(2):59-67 (In Hungarian).
20. Corruble E, de Bodinat C, Belaidi C, Goodwin GM; Agomelatine Study Group. Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Nov;16(10):2219-34. doi: 10.1017/S1461145713000679. Epub 2013 Jul 3.
21. Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, et al. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011 Sep;26(5):252-62. doi: 10.1097/YIC.0b013e328349b117
22. Kasper S, Corruble E, Hale A, et al. Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013 Jan;28(1):12-9. doi: 10.1097/YIC.0b013e328359768e
23. Hale A, Corral RM, Mencacci C, et al. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010 Nov;25(6):305-14. doi: 10.1097/YIC.0b013e32833a86aa

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.05.2024/10.08.2024/11.08.2024

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.

Уважаемые читатели!

В журнале «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика» №3 за 2024 г. в статье Азимовой Ю.Э., Скоробогатых К.В., Осиповой В.В., Коробковой Д.З., Ващенко Н.В., Мамхегова Э.З., Галаниной А.С., Гузий Е.А. «Фреманезумаб в реальной клинической практике: опыт использования в специализированном центре головной боли» был ошибочно размещен дисклеймер, в котором содержалось указание на поддержку статьи компанией «Тева».

Статья не имела спонсорской поддержки, конфликт интересов отсутствует.

Редакция приносит извинения авторам статьи и компании «Тева» за допущенную неточность.

Гуморальный серотонин и нейропсихологический статус пациентов с головокружением



Бородулина И.И.^{1,2}, Каракулова Ю.В.¹

¹Кафедра неврологии и медицинской генетики и ²кафедра оториноларингологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь
^{1,2}Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Головокружению часто сопутствуют аффективные расстройства в виде тревоги и депрессии, роль серотонинергической системы в возникновении которых обсуждается.

Цель исследования — оценить содержание серотонина в сыворотке крови и нейропсихологический статус пациентов с вестибулярным и невестибулярным головокружением.

Материал и методы. В исследование включено 97 пациентов. В зависимости от характера жалоб на головокружение сформированы две группы наблюдения. В первую группу ($n=47$) вошли пациенты с вестибулярным (системным) головокружением на фоне периферической вестибулопатии, во вторую группу ($n=35$) — пациенты с невестибулярным (несистемным) головокружением с диагнозом вероятного персистирующего постурально-перцептивного головокружения (ПППГ). Контрольную группу ($n=15$) составили пациенты без жалоб на головокружение. Проведен анализ неврологического и отоневрологического статуса, параметров психоэмоциональной сферы (уровень тревоги и депрессии), когнитивных функций, определено количественное содержание серотонина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. В исследовании выявлено значимое снижение содержания серотонина в сыворотке крови при вестибулярном и невестибулярном головокружении; более низкий уровень серотонина отмечен при невестибулярном головокружении ($p<0,05$). Наличие аффективных расстройств не коррелировало со снижением уровня серотонина в сыворотке крови при вестибулярном головокружении на фоне периферической вестибулопатии. Предполагается роль снижения содержания серотонина в механизме возникновения вестибулярного головокружения при патологии периферического отдела вестибулярной системы.

Заключение. Показана возможность использования уровня серотонина периферической крови как объективного лабораторного маркера вестибулярного и невестибулярного головокружения в общеклинической врачебной практике.

Ключевые слова: головокружение; нейромедиаторы; серотонин; тревога; депрессия.

Контакты: Ирина Игоревна Бородулина; borodulina35@mail.ru

Для ссылки: Бородулина ИИ, Каракулова ЮВ. Гуморальный серотонин и нейропсихологический статус пациентов с головокружением. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):30–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-30-37

Humoral serotonin and neuropsychological status of patients with dizziness

Borodulina I.I.^{1,2}, Karakulova Yu.V.¹

¹Department of Neurology and Medical Genetics and ²Department of Otorhinolaryngology, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Ministry of Health of Russia
^{1,2}26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia

Dizziness is often accompanied by affective disorders such as anxiety and depression, in the occurrence of which the role of the serotonergic system is discussed.

Objective: to investigate the serotonin content in blood serum and neuropsychological status in patients with vestibular and non-vestibular dizziness.

Material and methods. The study included 97 patients. Two observation groups were formed according to the type of dizziness complaints. The first group ($n=47$) comprised patients with vestibular (systemic) dizziness against a background of peripheral vestibulopathy, the second group ($n=35$) comprised patients with non-vestibular (non-systemic) dizziness with a diagnosis of probable persistent postural-perceptual dizziness (PPPD). The control group ($n=15$) consisted of patients without complaints of dizziness. Neurological and otoneurological status, psychoemotional parameters (level of anxiety and depression) and cognitive functions were analyzed, and the quantitative level of serotonin in blood serum was determined by enzyme immunoassay.

Results. The study revealed a significant decrease in the serum serotonin levels in vestibular and non-vestibular dizziness; a lower serotonin level was found in non-vestibular dizziness ($p<0.05$). The presence of affective disorders did not correlate with a decrease in serotonin levels in vestibular dizziness against a background of peripheral vestibulopathy. It is assumed that a decrease in serotonin content plays a role in pathogenesis of vestibular dizziness on the background of peripheral part of vestibular system involvement.

Conclusion. We demonstrated possibility of using the level of serotonin in peripheral blood as an objective laboratory marker of vestibular and non-vestibular dizziness in general clinical medical practice.

Keywords: *dizziness; neurotransmitter; serotonin; anxiety; depression.*

Contact: *Irina Igorevna Borodulina; borodulina35@mail.ru*

For reference: *Borodulina II, Karakulova YuV. Humoral serotonin and neuropsychological status of patients with dizziness. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(5):30–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-30-37*

По данным крупного проспективного исследования [1], более 80% пациентов, предъявляющих жалобы на головокружение, получают лечение у врачей общей практики. Многообразие клинических проявлений «головокружений» и заболеваний, лежащих в их основе, представляет трудности при дифференциальной диагностике данных состояний.

Одной из наиболее частых причин головокружения является доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение. Реже среди причин вестибулярного головокружения встречаются вестибулярный нейронит и болезнь Меньера [2]. Головокружение является одним из трудно интерпретируемых симптомов среди пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. Имеются данные о том, что среди пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) жалобы на головокружение отмечаются в 90% случаев, и в большинстве случаев при детальном опросе оно описывается пациентами как невестибулярное (несистемное) головокружение или чувство неустойчивости [3]. Считается, что наличие вестибулярного головокружения не характерно для хронической ишемии головного мозга [4] и предъявляемые жалобы пациента на ощущение вращения требуют дальнейшего диагностического поиска. По результатам крупного зарубежного исследования [5], у 14% пациентов в амбулаторной неврологической практике не удалось установить причину головокружения, а процент функционального головокружения в структуре всех причин оказался выше, чем доля вестибулярного нейронита. Имеются данные, что персистирующее постурально-перцептивное головокружение (ПППГ) встречается в 12–15% случаев посещения врача по поводу головокружения и неустойчивости и в амбулаторной практике занимает второе место после патологии периферического отдела вестибулярной системы [6]. Диагностические критерии диагноза ПППГ предложены Обществом Барани в 2017 г., однако на неспециализированном неврологическом приеме в настоящее время в отечественной практике этот диагноз встречается редко. Выделение ПППГ в отдельную нозологическую единицу с диагностическими критериями может улучшить диагностику причин головокружения и неустойчивости и повысить эффективность терапии [6].

Эффективность терапии, а также качество жизни пациентов, страдающих головокружением и неустойчивостью, может повысить уточнение патогенетических механизмов заболевания [7]. Накопленные знания о функционировании нейромедиаторных систем приводят к пониманию некоторых механизмов работы вестибулярной системы, патогенетических аспектов развития вестибулярной дисфункции и поиску новых терапевтических мишеней в лечении вестибулопатий [8].

Известно, что основным нейромедиатором афферентных синапсов волосковых клеток внутреннего уха считается глутамат [8–10], большое количество которого обнаружено в клетках вестибулярного ганглия и волокнах вестибулярно-

го нерва [8]. Клиническая эффективность использования лекарственных препаратов, влияющих на обмен гистамина (бетагистина дигидрохлорид), доказывает участие гистаминовых рецепторов в передаче импульсов в структурах вестибулярной системы. Предполагается, что бетагистин повышает уровень серотонина в стволе мозга, снижающего активность вестибулярных ядер [8–10].

Рецепторы серотонина (5-НТ_{1, 5, 7}) обнаружены в вестибулярном нерве и вестибулярных ядрах, однако их функциональное значение остается не до конца ясным [11]. Известно, что совместно с 5-НТ_{1F}-рецепторами локализуются рецепторы пептида, связанного с геном кальцитонина, участие которого определено в патогенезе мигрени, в том числе вестибулярной [8, 12]. Серотонин и пептид, связанный с геном кальцитонина, могут стимулировать клетки сенсорного эпителия внутреннего уха и вестибулярных ядер [12].

В исследовании M. Sasa и соавт. (2001) [10] высказано предположение о том, что серотонин из ядра шва играет роль регулятора в первичной нейротрансмиссии от вестибулярного (отолитового) рецептора к медиальному вестибулярному ядру через рецепторы 5-НТ_{1A}, ингибируя активность нейронов вестибулярного нерва.

Согласно современным представлениям, серотонинергическая система рассматривается в качестве одной из ведущих в регуляции эмоционального поведения и настроения человека [13, 14]. Установлено, что депрессия и тревожные состояния обусловлены снижением биодоступности серотонина в структурах центральной нервной системы [13]. Результаты проведенных ранее экспериментальных исследований [15] позволяют оценивать серотонинергическую регуляцию через изучение гуморального звена серотонина, в том числе его содержания в сыворотке периферической крови.

Частыми сопутствующими головокружению эмоционально-аффективными расстройствами являются тревога и депрессия, в патогенезе которых рассматривается наличие связи лимбической и вестибулярной систем [16], вестибулярных, таламокортикальных и лимбических путей, связи с мозжечком, а также норадренергические и серотонинергические проекции [16, 17]. Недавний МРТ-метаанализ N. Neumann и соавт. (2023) [17] продемонстрировал множественные области перекрытия между вестибулярной системой и системой тревоги в верхней части ствола, а также в коре головного мозга. В проспективном когортном исследовании J.P. Staab и соавт. (2005) [11] показаны результаты эффективности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в снижении выраженности не только тревожных расстройств, но и самого головокружения, обусловленного первичной патологией внутреннего уха с последующим присоединением тревоги. Высказано предположение, что точкой приложения СИОЗС в отношении уменьшения интенсивности головокружения могут являться синапсы нейронов вестибулярных ядер, а также нервных волокон от вестибулярных ядер к мозжечку.

Таким образом, в литературе имеются сведения об участии серотониновой системы в регуляции системы равновесия, однако роль серотонина в функционировании статокINETической системы, вестибулярного анализатора однозначно не определена, окончательно не ясен его вклад в патогенетические механизмы развития вестибулярного и невестибулярного головокружения, в том числе сопряженных с наличием тревожно-депрессивных расстройств.

Цель исследования — оценить содержание серотонина в сыворотке крови и нейропсихологический статус у пациентов с вестибулярным и невестибулярным головокружением.

Материал и методы. Проведено проспективное когортное исследование 97 пациентов. Исследование проведено на базе кафедры неврологии и медицинской генетики и кафедры оториноларингологии Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера. Пациенты с жалобами на головокружение составили две группы наблюдения.

В 1-ю группу наблюдения ($n=47$) были включены пациенты с жалобами на вестибулярное (системное) головокружение, обусловленное патологией периферического отдела вестибулярной системы (заболеваниями внутреннего уха или вестибулярной порции преддверно-улиткового нерва). Преобладали пациенты с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением ($n=35$), у шести пациентов была верифицирована болезнь Меньера, еще у шести — вестибулярный нейронит. Пациенты находились на стационарном лечении в отделении оториноларингологии Пермской краевой клинической больницы (ПМКБ) или были консультированы на базе кафедры оториноларингологии, осмотр проводился в день госпитализации или обращения за консультативной помощью с наличием жалоб, все пациенты ЛОР-профиля были осмотрены неврологом.

Во 2-ю группу наблюдения ($n=35$) вошли пациенты с жалобами на невестибулярное (несистемное) головокружение в виде неустойчивости с вероятным ПППГ. Пациенты наблюдались амбулаторно у невролога с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) I ($n=29$) или II стадии ($n=6$). Пациенты с ДЭП были консультированы врачом-неврологом поликлиники ПМКБ, сотрудником кафедры неврологии и медицинской генетики и отоневрологом. Восемь (22,8%) пациентов с ДЭП после приема были направлены к психотерапевту, в трех случаях выявлено «расстройство приспособительных реакций», еще в пяти — «невротическое расстройство». У четырех пациентов с диагнозом ДЭП появлению неустойчивости предшествовал остро возникший эпизод головокружения и потери равновесия в отдаленном анамнезе, по поводу которого у них исключалось острое нарушение мозгового кровообращения в первичном сосудистом отделении с проведением компьютерной томографии (КТ) головного мозга (во всех случаях инсульт исключен). В трех случаях в анамнезе отмечено указание на перенесенную ранее черепно-мозговую травму. С учетом выявленных клинико-анамнестических особенностей и объективного статуса пациентов с невестибулярным головокружением, возникшим на фоне имеющейся ДЭП I—II стадии, жалобы на головокружение среди пациентов этой группы могут представлять собой результат не столько церебральной микроангиопатии, как это было расценено

исходно, сколько функционального головокружения, поэтому в дальнейшем диагноз основной причины головокружения был изменен на «вероятное ПППГ».

Контрольную группу ($n=15$) составили пациенты без жалоб на головокружение, поступившие для планового оперативного лечения в отделение оториноларингологии.

Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту, преобладали женщины (80% и более в каждой группе). Медиана возраста пациентов 1-й группы составила 58,0 [50,5; 64,0] года, 2-й группы — 59,0 [53,5; 62,0] года, группы контроля — 58,0 [53,5; 61,5] года.

Критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет, жалобы на головокружение, наличие патологии вестибулярной системы или центральной нервной системы, подтвержденной результатами неврологического, отоневрологического исследования и инструментальными методами, подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, согласие на обработку персональных данных.

Критерии не включения: затруднение словесного контакта с пациентом и проведения тестирования по шкалам и опросникам, тяжелые общесоматические заболевания, угрожающие жизни состояния, нарушение равновесия и жалобы на головокружение вследствие других причин (грубая мозжечковая атаксия, сенситивная атаксия, экстрапирамидные расстройства, грубые двигательные нарушения); отказ пациента от участия в исследовании.

Исследование проведено с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм и одобрено локальным этическим комитетом (Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, протокол №1 от 23.01.2019). Все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписали добровольное согласие на участие.

Проведено клинико-анамнестическое обследование пациентов, включающее сбор жалоб и анамнеза заболевания. Жалоба на «головокружение» была детализирована согласно субъективным ощущениям пациента (чувство вращения, иллюзии движения или ощущение неустойчивости и шаткости при ходьбе, стоя или при смене положения тела). При оценке анамнеза заболевания и жизни выявляли наличие факторов сосудистого риска, проводили ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА). Всем пациентам проведены неврологический осмотр по общепринятой методике, отоневрологический осмотр с оценкой центральных глазодвигательных реакций, спонтанного и индуцированного нистагма, вестибулоокулярного рефлекса, функции статического и динамического равновесия, результатов позиционных проб. При проведении отоневрологического осмотра были использованы очки Frenzel. Пациентам с целью исключения центральных причин вестибулярного головокружения и подтверждения сосудистого повреждения мозга и его выраженности при ДЭП были выполнены магнитно-резонансная томография (МРТ) и КТ височных костей и головного мозга. Наличие и степень тугоухости при сопутствующих слуховых нарушениях подтверждались выполнением тональной пороговой аудиометрии. Ведущим фактором сосудистого риска во 2-й группе наблюдения являлась гипертоническая болезнь с артериальной гипертензией 2—3-й степени ($n=34$; 97,1%), подтвержденная заключением кардиолога по результатам дополнительных инструментальных обследований.

Исследование состояния психоэмоциональной сферы проводилось путем тестирования с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), шкалы-опросника Центра эпидемиологических исследований (Center for Epidemiological Studies Depression Scale, CES-D), теста ситуативной и личностной тревожности Спилберга—Ханина. Для оценки когнитивных функций была использована Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA). Содержание серотонина определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции к набору Serotonin ELISA.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакетной программы Statistica 12.0 (Statsoft Inc., США). С учетом особенностей выборок (ненормального распределения) использовались непараметрические критерии. Для количественных переменных рассчитывали показатели медианы (Me) и квартилей [25-го; 75-го перцентилей], качественные переменные представлялись в абсолютных значениях или частотах (%). При сравнении номинальных качественных показателей использовали критерий Пирсона (χ^2) или точный критерий Фишера, при сравнении двух количественных показателей — критерий Манна—Уитни (U), трех и более — Краскела—Уоллиса (H). Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки наличия корреляционной связи между двумя показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (ρ).

Результаты. По результатам клинко-анамнестического исследования, наличие факторов сосудистого риска значимо чаще выявлялось у пациентов с невестибулярным головокружением, что обусловлено имеющимся фоновым состоянием в виде хронической ишемии головного мозга и было основанием для постановки диагноза ДЭП амбулаторно (табл. 1).

При неврологическом обследовании у пациентов 1-й группы преобладали признаки изолированного вестибулярного синдрома с соответствующими характеристиками для каждой нозологической формы ($\chi^2=82,0$; $p < 0,001$), периферический кохлеовестибулярный синдром был выявлен при болезни Меньера. В отоневрологическом статусе изменения подтверждали характер периферической вестибулопатии с особенностями спонтанного нистагма, сохранности или выпадения вестибулоокулярного рефлекса, позиционных проб при каждом заболевании. Нарушений центральных глазодвигательных реакций, а также признаков мозжечковой атаксии не выявлено ни в одном случае. Девяти пациентам (19,1%) этой группы исследования ранее амбулаторно был установлен диагноз хронического цереброваскулярного заболевания, хотя ведущей жалобой было системное (вестибулярное) головокружение.

У пациентов с невестибулярным головокружением (вероятным ПППГ) и установленным амбулаторно диаг-

нозом ДЭП помимо жалоб на головокружение значимо чаще диагностировались цефалгический ($p < 0,001$), астенический ($p = 0,005$), атактический ($p < 0,001$) синдромы, синдром когнитивных нарушений ($p < 0,001$). Более четверти пациентов (25,7%) предъявляли жалобы на эмоциональную лабильность, тревожность. Длительность анамнеза головокружения значимо ($p < 0,001$) превышала таковую среди пациентов с вестибулярным головокружением и в половине случаев (51,4%) составила более 5 лет. У 20% пациентов 2-й группы имелись признаки нарушения центральных глазодвигательных реакций (плавного слежения и точности саккад при смене цели), спонтанного нистагма не выявлено ни в одном случае, вестибулоокулярный рефлекс был сохранен у всех пациентов. Значимо чаще выявлялись нарушения при исследовании функции равновесия статического и динамического характера: неустойчивость в позе Ромберга ($p < 0,001$), дисметрия пальцевого пробы ($p = 0,001$), нарушение походки по прямой ($p < 0,001$). Легкий адиадохокinez и нарушение фланговой походки выявлены в одном случае. Позиционные пробы во всех случаях были отрицательными.

По результатам инструментальных методов исследования признаки сосудистого поражения БЦА и структурные повреждения головного мозга, соответствующие критериям STRIVE, значимо чаще встречались у пациентов с невестибулярным головокружением, что также подтверждает имеющиеся начальные стадии ДЭП вследствие церебральной микроангиопатии, однако не может убедительно объяснить наличие жалоб на неустойчивость (табл. 2).

Как продемонстрировано в табл. 3, тестирование нейropsychологического статуса выявило наличие аффективных и когнитивных расстройств у пациентов как при вестибулярном, так и при невестибулярном головокружении относительно здоровых лиц группы контроля.

У пациентов с вестибулярным головокружением отмечены более легкие нарушения по результатам тестирования по HADS: имелись признаки субклинически выраженной тревоги. При невестибулярном головокружении выявлены признаки клинически выраженной тревоги и клинически

Таблица 1. Сравнительный анализ факторов сосудистого риска в группах наблюдения, n (%)

Table 1. Comparative analysis of vascular risk factors in the observation groups, n (%)

Фактор риска	1-я группа (n=47)	2-я группа (n=35)	p-value
Артериальная гипертензия	24 (51,1)	34 (97,1)	<0,001
Ишемическая болезнь сердца	3 (6,4)	7 (20)	0,062
Нарушение ритма сердца	3 (6,4)	5 (14,3)	0,233
Атеросклероз сосудов	5 (10,6)	12 (36,4)	0,009
Дислипидемия	5 (10,6)	12 (36,4)	0,009
Сахарный диабет 2-го типа	4 (8,5)	9 (25,7)	0,035
Ожирение	7 (14,9)	11 (31,4)	0,074
Курение	5 (10,6)	3 (8,6)	0,756

Примечание. В табл. 1—3 жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Таблица 2. Сравнительный анализ данных инструментального исследования групп наблюдения, n (%)

Table 2. Comparative analysis of instrumental examination data of the observation groups, n (%)

Результаты обследования	1-я группа (n=47)	2-я группа (n=35)	p-value
Признаки нестенозирующего атеросклероза БЦА по данным УЗДГ	5 (10,6)	12 (36,4)	0,009
Непрямолинейность хода / гипоплазия БЦА по данным УЗДГ	5 (10,6)	10 (28,6)	0,038
MPT-критерии:	(n=24)	(n=35)	
ГИБВ Fazekas 1	9 (37,5)	22 (62,9)	0,068
ГИБВ Fazekas 2	1 (4,2)	13 (37,1)	0,004
микрокровоизлияния в белом веществе полушарий мозга	3 (12,5)	12 (34,3)	0,041
наличие лакун в белом веществе полушарий мозга	2 (8,3)	9 (25,7)	0,172
и в подкорковых структурах			
расширение периваскулярных пространств	3 (12,5)	6 (17,1)	0,725
атрофия мозга	1 (4,2)	4 (11,4)	0,639

Примечание. ГИБВ — гиперинтенсивность белого вещества.

Таблица 3. Особенности нейропсихологического статуса и количественное содержание серотонина в сыворотке крови у пациентов с головокружением, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 3. Characteristics of neuropsychological status and quantitative level of serotonin in the blood serum of patients with dizziness, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	1-я группа (n=47)	2-я группа (n=35)	Группа контроля	p-value
Тревога по HADS	8,0 [5,0; 10,0]	12,0 [11,0; 14,5]	6,0 [4,0; 7,0]	$p_{1-k}=0,051$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{2-k}=0,000$
Депрессия по HADS	5,5 [3,0; 7,0]	12,0 [7,0; 19,0]	6,0 [4,0; 7,0]	$p_{1-k}=0,529$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{2-k}<0,001$
Депрессия по CES-D	13,5 [10,5; 21,3]	18,5 [16,0; 22,0]	6,0 [5,0; 8,5]	$p_{1-k}<0,001$ $p_{1-2}=0,202$ $p_{2-k}<0,001$
Реактивная тревожность	45,5 [39,0; 51,0]	46,5 [40,3; 53,5]	31,0 [30,5; 32,0]	$p_{1-k}<0,001$ $p_{1-2}=0,675$ $p_{2-k}<0,001$
Личностная тревожность	44,0 [39,5; 54,5]	46,5 [45,0; 53,0]	33,0 [32,0; 35,0]	$p_{1-k}<0,001$ $p_{1-2}=0,426$ $p_{2-k}<0,001$
MoCA, общий балл	28,0 [26,0; 30,0]	26,0 [24,0; 29,0]	29,0 [27,0; 30,0]	$p_{1-k}=0,078$ $p_{1-2}=0,011$ $p_{2-k}=0,003$
Уровень серотонина в сыворотке крови	150,6 [138,4; 160,4]	122,9 [107,8; 127,9]	210,6 [199,6; 251,6]	$p_{1-k}<0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{2-k}<0,001$

Примечание. Статистическая значимость различий при сравнении: p_{1-k} — 1-й и контрольной групп; p_{1-2} — 1-й и 2-й групп; p_{2-k} — 2-й и контрольной групп.

выраженной депрессии. Полученная разница показателей медиан баллов статистически значима в отношении исследуемых групп. При невестибулярном головокружении получены статистически значимые различия средних баллов и в отношении группы контроля, при вестибулярном головокружении показатели подшкал тревоги и депрессии HADS значимо не отличались от таковых в группе пациентов без головокружения.

По результатам опросника CES-D у пациентов с вестибулярным головокружением признаки депрессии отсутствовали, у пациентов с невестибулярным головокружением выявлены признаки легкой депрессии, полученная разница между показателями этих групп оказалась статистически не значимой, однако при сравнении медианы балла с группой контроля получены статистически значимые различия в обоих случаях. Таким образом, медиана балла по опроснику CES-D значимо выше при наличии головокружения независимо от его характера.

Оценка уровня тревожности согласно тесту Спилбергера—Ханина определила умеренный уровень реактивной и личностной тревожности у пациентов с вестибулярным головокружением, высокий уровень реактивной и личностной тревожности у пациентов с невестибулярным головокружением. Показатели тревожности значительно превышали таковые при сравнении с группой контроля как для реактивной, так и для личностной тревожности. Статистически значимых различий медиан баллов реактивной и личностной тревожности при вестибулярном и невестибулярном головокружении не выявлено.

Тестирование когнитивных функций по шкале MoCA выявило статистически значимое снижение медианы балла у пациентов с невестибулярным головокружением по сравнению с пациентами 1-й группы наблюдения и с группой контроля.

Содержание серотонина в сыворотке крови у пациентов с вестибулярным и невестибулярным головокружением оказалось значимо ниже относительно группы контроля ($N=45,8$; $p<0,001$), наиболее низкое содержание серотонина в сыворотке крови отмечено у пациентов с невестибулярным головокружением. Полученная разница статистически значи-

ма и в отношении групп вестибулярного и невестибулярного головокружения ($U=97,0$; $p<0,001$). Снижение уровня серотонина в сыворотке крови ниже 131,8 нг/мл свидетельствовало о наличии несистемного (невестибулярного) головокружения, показатель серотонина сыворотки крови выше 131,8 нг/мл может указывать на системное (вестибулярное) головокружение.

Корреляционный анализ исследуемых показателей психоэмоциональной сферы и количественного содержания серотонина в сыворотке крови не выявил наличия корреляционных связей в группе пациентов с вестибулярным головокружением. Наличие аффективных расстройств не коррелировало с имеющимся дефицитом серотонина периферической крови. В то же время у пациентов с невестибулярным головокружением выявлена обратная корреляционная связь между количественным содержанием серотонина в сыворотке крови и медианой балла личностной тревожности по тесту Спилбергера—Ханина ($r=-0,528$; $p<0,05$), прямая корреляционная связь между дефицитом серотонина и показателем когнитивных функций по шкале МоСА ($r=0,523$; $p<0,05$).

Обсуждение. Весьма распространенные в общей врачебной практике жалобы на головокружение требуют детализации по характеру (вращательное, невращательное), по наличию предшествующего опыта вертиго и неустойчивости в анамнезе и дополнительного изучения эмоциональной и когнитивной сферы пациентов. Широкая представленность и разнообразие проявлений аффективных расстройств при нарушении равновесия подчеркивают сложность патогенетической связи тревоги, депрессии и головокружения [11, 16]. В проведенном исследовании пациенты с вестибулярным и невестибулярным головокружением испытывали различные по выраженности симптомы тревоги и депрессии, а количественное содержание серотонина в сыворотке крови было значимо снижено при любом типе головокружения.

С учетом полученных в нашем исследовании корреляционных связей можно предположить, что в случае возникновения системного головокружения при периферической патологии вестибулярной системы серотонин участвует в регуляции выраженности вестибулярной реакции через описанный [10] механизм связи между рецепторами лабиринта, афферентными волокнами вестибулярной системы и ядром шва, а временное (конечное) завершение каждого приступа головокружения (т. е. раздражения вестибулярного рецептора) не всегда приводит к истощению нейромедиатора и опосредованному раздражением вестибулярного рецептора повышению активности зон тревоги головного мозга через связь вестибулярной и лимбической систем [16, 17]. Кроме того, эффективность применения СИОЗС при лечении периферического головокружения в отношении уменьшения не только тревоги, но и выраженности головокружения [11] предполагает вклад этого нейромедиатора в развитие вертиго. Формирование функциональных расстройств на фоне патологии внутреннего уха с клинической картиной головокружения и неустойчивости может быть объяснено истощением серотонина, снижением ингибирования глутамата (как основного возбуждающего нейромедиатора волосковых клеток и вестибулярных афферентов) и усилением вестибулярных реакций при торможении серотонинергических влияний [8].

Более высокие показатели аффективных расстройств и значимое снижение когнитивных функций среди пациентов с невестибулярным головокружением, а также наличие отрицательной корреляционной связи между содержанием серотонина и личностной тревожностью и положительной связи между медианой когнитивных функций позволяют предположить, что в случае развития невестибулярного головокружения снижение этого нейромедиатора обусловлено дефицитностью центральных механизмов серотонинергической медиации и развитием аффективных расстройств. Определение невестибулярного характера головокружения и уточнение его особенностей имеют важное значение при сопутствующей патологии (неврологической, соматической, оториноларингологической), поскольку функциональные расстройства в виде ПППГ могут быть скрыты за маской «основного» заболевания и не диагностироваться своевременно.

Диагностика сосудистого головокружения остается сложной задачей, для выполнения которой требуются тщательный сбор анамнеза заболевания, учет возраста пациента и наличия сосудистых факторов риска, тщательное нейровестибулярное обследование пациента и использование дополнительных методов нейровизуализации, позволяющих дифференцировать «несосудистые» причины головокружения [18]. Многим пациентам, страдающим головокружением, в том числе вестибулярным, ошибочно устанавливается диагноз цереброваскулярного заболевания, вертебробазилярной недостаточности, дорсопатии шейного отдела позвоночника, что приводит к несвоевременному получению пациентом медицинской помощи, потере возможности своевременной и эффективной вестибулярной реабилитации, снижению качества жизни [19].

Известно, что в структуре цереброваскулярной патологии имеется широкий спектр аффективных расстройств и эмоциональные расстройства часто обусловлены повреждением кортикобульбарного тракта, дисфункцией префронтальной и передней височной коры головного мозга [20]. Префронтальная и височная кора представляют собой общие зоны взаимодействия вестибулярной стимуляции с системой тревоги и страха [17], в случае развития длительной неустойчивости, вероятно, могут иметься прямые и обратные причинно-следственные связи. При цереброваскулярной патологии эмоциональные нарушения представлены чаще всего тревожно-депрессивными или депрессивными расстройствами, что иногда существенно затрудняет их разграничение с первичными депрессиями, в основе которых лежат другие причины [20]. Хотя аффективные расстройства и не являются абсолютным критерием ПППГ, их наличие в сочетании с головокружением несистемного характера требует расширения диагностического поиска для исключения функционального характера нарушений. Диагноз ПППГ в рутинной врачебной практике ставится чрезвычайно редко, несмотря на свою распространенность и характерные клинические проявления. ПППГ может сосуществовать с другими состояниями в рамках коморбидности или присутствовать отдельно, оно не всегда связано с предшествующей психотравмирующей ситуацией или тревожным расстройством, но поддерживает и усиливает уровень тревоги [21].

По данным нашего исследования, на начальных (додементных) стадиях ДЭП с учетом клинической и нейрови-

зуализационной картины жалобы на «головокружение» наиболее соответствуют диагнозу вероятного ПППГ (в развитии которого может играть роль в том числе снижение нейропластичности мозга и развитие дезадаптации в системе равновесия как провоцирующий фактор), а снижение уровня серотонина в сыворотке крови может быть обусловлено наличием эмоциональных расстройств, усугубляющихся вследствие дезадаптивных когнитивно-поведенческих реакций. Так, в случае невестибулярного головокружения при вероятном ПППГ более существенное снижение серотонина, возможно, обусловлено длительностью наличия неустойчивости, активацией зон тревоги и нарушением серотониновой медиации.

Ведущим звеном патогенеза клинических симптомов при хронической ишемии головного мозга является феномен корково-подкоркового разобщения, в том числе с вовлечением структур, ответственных за равновесие, мультимодальные сенсорные нарушения и снижение нейропластического потенциала головного мозга. Снижение когнитивных функций у пациентов с невестибулярным головокружением на фоне имеющейся ДЭП можно объяснить существованием когнитивно-вестибулярного взаимодей-

ствия, подтвержденного наличием проекции нейронов между вестибулярными центрами в стволе мозга, мозжечком, корой больших полушарий, разобщение которых может формировать зрительно-пространственные нарушения и неустойчивость. Анатомическими областями, обеспечивающими связь между вестибулярной и когнитивной сферой, являются гиппокамп, парабрахияльное ядро, островковая кора [22]. Однако характер когнитивных нарушений при повреждении центральных структур вестибулярной системы на уровне ствола мозга и связей вестибулярных ядер с другими отделами центральной нервной системы остается малоизученным [22, 23].

Заключение. В нашем исследовании показана возможность использования серотонина периферической крови как объективного лабораторного маркера вестибулярного и невестибулярного головокружения в общеклинической врачебной практике. Полученные результаты представляют интерес в отношении патогенеза вестибулярного головокружения с участием серотонина и требуют дальнейшего изучения его содержания при персистирующем постурально-перцептивном головокружении с обоснованием методологии его коррекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ross A, Leemeyer AR, Bruintjes TD, et al. Prospective diagnostic accuracy study of history taking and physical examination for adults with vertigo in general practice: study protocol. *BMJ Open*. 2024 Apr 2;14(4):e085715. doi: 10.1136/bmjopen-2024-085715
- Zhang XL, Zhang MJ, Liu DL, Zhang QF. [Etiological characteristics analysis of 3137 outpatients with vertigo or dizziness in ENT department]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2018 May;32(10):758-61 (In Chinese). doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.10.008
- Самарцев ИН, Живолупов СА. Головокружение. Новейшая интерпретация в неврологии. Москва: МЕДпресс-информ; 2019. 200 с. [Samartsev IN, Zhivolupov SA. Dizziness. The latest interpretation in neurology. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 200 p. (In Russ.)].
- Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. [Parfenov VA. Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p. (In Russ.)].
- Young P, Castillo-Bustamante M, Almiron CJ, et al. Enfoque del paciente con vertigo [Approach to patients with vertigo]. *Medicina (B Aires)*. 2018;78(6):410-6.
- Антоненко ЛМ, Застенская ЕН. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение: современные подходы к диагностике и лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):136-40. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-136-140
- [Antonenko LM, Zastenskaja EN. Persistent postural-perceptual vertigo: modern approaches to diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):136-40. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-136-140 (In Russ.)].
- Замерград МВ, Парфенов ВА, Яхно НН. Оптимальная длительность терапии в восстановительном периоде вестибулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(3):10-6. doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-10-16
- [Zamergrad MV, Parfenov VA, Yakhno NN. Optimal duration of therapy in therecovery period of vestibular diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(3):10-6. doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-10-16 (In Russ.)].
- Soto E, Vega R. Neuropharmacology of vestibular system disorders. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2010 Mar;8(1):26-40. doi: 10.2174/157015910790909511
- Smith PF. Pharmacology of the vestibular system. *Curr Opin Neurol*. 2000 Feb;13(1):31-7. doi: 10.1097/00019052-200002000-00007
- Sasa M, Takeshita S, Amano T, Kurisu K. Primary neurotransmitters and regulatory substances onto vestibular nucleus neurons. *Biol Sci Space*. 2001 Dec;15(4):371-4. doi: 10.2187/bss.15.371
- Staab JP, Ruckenstein MJ. Chronic dizziness and anxiety: effect of course of illness on treatment outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Aug;131(8):675-9. doi: 10.1001/archotol.131.8.675
- Lempert T, von Brevern M. Vestibular Migraine. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):695-706. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.003
- Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry*. 2023 Aug;28(8):3243-56. doi: 10.1038/s41380-022-01661-0. Epub 2022 Jul 20.
- Шутов АА, Каракулова ЮВ, Батуева ЕА и др. Место серотонинергической системы в патогенезе хронических болевых синдромов. *Пермский медицинский журнал*. 2011;28(6):5-10. [Shutov AA, Karakulova JuV, Batueva EA, et al. The place of the serotonergic system in the pathogenesis of chronic pain syndromes. *Permskij medicinskij zhurnal = Perm Medical Journal*. 2011;28(6):5-10 (In Russ.)].
- Celada P, Sarrias MJ, Artigas F. Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in plasma. Potential use as peripheral measures of MAO-A activity. *J Neural Transm Suppl*. 1990;32:149-54. doi: 10.1007/978-3-7091-9113-2_21
- Вельтишев ДЮ. Психопатологические аспекты головокружения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(7):6972. [Vel'tishchev DYU. Psychopathological aspects of dizziness. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(7):69-72 (In Russ.)].
- Neumann N, Fullana MA, Radua J, et al. Common neural correlates of vestibular stimulation and fear learning: an fMRI meta-analysis. *J Neurol*. 2023 Apr;270(4):1843-56. doi: 10.1007/s00415-023-11568-7. Epub 2023 Feb 1.

18. 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.)].
19. 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). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):114-21. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-114-121 (In Russ.)].
20. Неверовский ДВ, Случевская СФ. Депрессия как маска дисциркуляторной энцефалопатии и ее терапия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(1):44-7. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-44-47 [Neverovskii DV, Sluchevskaya SF. Depression as a mask for dyscirculatory encephalopathy and its therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1):44-7. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-44-47 (In Russ.)].
21. Застенская ЕН, Антоненко ЛМ. Хроническое головокружение: современные методы лечения с учетом коморбидности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(6):71-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-71-77 [Zastenskaia EN, Antonenko LM. Chronic dizziness: modern treatment methods taking into account comorbidity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):71-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-71-77 (In Russ.)].
22. Жизневский ДВ, Замерград МВ, Левин ОС. Роль когнитивных нарушений в развитии расстройств равновесия при цереброваскулярных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(11-2):51-8. doi: 10.17116/jnevro202212211251 [Zhiznevskiy DV, Zamergrad MV, Levin OS. The role of cognitive impairment in the development of balance disorders in cerebrovascular diseases. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(11-2):51-8. doi: 10.17116/jnevro202212211251 (In Russ.)].
23. Smith PF. The vestibular system and cognition. *Curr Opin Neurol*. 2017 Feb;30(1):84-9. doi: 10.1097/WCO.0000000000000403

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
22.05.2024/30.07.2024/31.07.2024

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

Бородулина И.И. <https://orcid.org/0000-0002-3986-4354>
Каракулова Ю.В. <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

Зависимость от обезболивающих препаратов у пациентов с хронической мигренью и лекарственно-индуцированной головной болью



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

У пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью (ЛИГБ) и хронической мигренью (ХМ) выявляется зависимость от обезболивающих препаратов (ОП) различной степени выраженности, которая затрудняет лечение и приводит к рецидивам. Формирование зависимости от ОП связывают с различными клинико-психологическими характеристиками и нарушениями у пациентов с ЛИГБ.

Цель исследования — оценить связь между зависимостью от ОП и индивидуальными клинико-психологическими характеристиками у пациентов с ХМ и ЛИГБ.

Материал и методы. В исследование включено 156 пациентов с ХМ и ЛИГБ (61 мужчина и 95 женщин, средний возраст — $34,1 \pm 8,9$ года). У всех пациентов проводилась оценка клинико-психологических характеристик с помощью клинической беседы, тестирования, дневников головной боли. Связь между зависимостью от ОП (по данным Лидского опросника зависимости — ЛОЗ) и клинико-психологическими характеристиками (продолжительность мигрени и ХМ, частота и интенсивность головной боли, продолжительность ЛИГБ, частота приема ОП, количество доз ОП, личностная и ситуативная тревога, депрессия, катастрофизация боли, убеждения о теле и здоровье, стратегии совладения со стрессовыми ситуациями, повседневная активность при головной боли, инсомния) оценивалась с использованием регрессионного анализа.

Результаты. У всех пациентов были неправильные представления и поведение в отношении ОП. Большинство (59%) пациентов имели умеренную зависимость от ОП по ЛОЗ. У 26% пациентов были другие формы зависимого поведения (курение, чрезмерное употребление алкоголя, передозировка, чрезмерный прием снотворных препаратов), а 52,6% пациентов имели родственников с зависимым поведением. Зависимость от ОП имела статистически значимую положительную корреляционную связь ($R \geq 0,45$; $p < 0,05$) с курением, употреблением алкоголя, приемом снотворных препаратов, индексом массы тела (ИМТ), частотой и кратностью приема ОП, установками о боли, теле и здоровье (катастрофизация боли, безнадежность в отношении боли, непереносимость телесных ощущений, переоценка выраженности симптомов, катастрофизация при интерпретации телесных симптомов), депрессией, личностной тревогой и избеганием (неадаптивным копинг-поведением). Адекватное лечение ХМ и ЛИГБ было проведено только у 7,7% пациентов.

Заключение. Установлена положительная связь между зависимостью от ОП и курением, употреблением алкоголя, приемом снотворных препаратов, ИМТ, частотой и кратностью приема ОП, установками о боли, теле и здоровье, депрессией, личностной тревогой и избеганием.

Ключевые слова: хроническая мигрень; лекарственно-индуцированная головная боль; абзусная головная боль; диагностика; лечение; зависимость от обезболивающих препаратов; лекарственный абзус.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoxo.veronicka@gmail.com

Для ссылки: Головачева ВА, Головачева АА. Зависимость от обезболивающих препаратов у пациентов с хронической мигренью и лекарственно-индуцированной головной болью. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):38–44.
DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-38-44

Addiction to analgesics in patients with chronic migraine and medication-overuse headache

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*

Patients with medication-overuse headache (MOH) and chronic migraine (CM) have varying degrees of addiction to painkillers (PK), which complicates treatment and leads to relapses. Development of addiction to PK is associated with various clinical and psychological characteristics and disorders in patients with MOH.

Objective: to investigate the relationship between PK addiction and individual clinical and psychological characteristics in patients with CM and MOH.

Material and methods. The study included 156 patients with CM and MOH (61 men and 95 women, mean age 34.1 ± 8.9 years). Clinical and psychological characteristics were assessed in all patients using a clinical interview, tests and headache diaries. The relationship between PK addiction (according to the Leeds Dependence Questionnaire — LDQ) and clinical and psychological characteristics (duration of migraine and

CM, frequency and intensity of headaches, duration of MOH, frequency of PK use, number of PK doses, personal and situational anxiety, depression, pain catastrophizing, beliefs about the body and health, coping strategies for stressful situations, daily activities during headache, insomnia) was investigated using regression analysis.

Results. All patients had misconceptions and wrong behavior regarding PK. The majority (59%) of patients had moderate degree of PK addiction according to the LDQ. Twenty six percent of patients had other forms of addictive behavior (smoking, excessive alcohol consumption, overeating, excessive use of sleeping pills), and 52.6% of patients had relatives with addictive behavior. There was a statistically significantly positive correlation ($R \geq 0.45$; $p < 0.05$) between PK addiction and smoking, alcohol consumption, use of sleeping pills, body mass index (BMI), frequency of PK use, attitudes towards pain, body and health (pain catastrophizing, hopelessness about pain, intolerance of body sensations, overestimation of symptom severity, catastrophizing in the interpretation of body symptoms), depression, personal anxiety and avoidance (maladaptive coping behavior). Adequate treatment of CM and MOH was provided in only 7.7% of patients.

Conclusion: A positive association was found between PK addiction and smoking, alcohol consumption, use of sleeping pills, BMI, frequency of PK usage, attitudes towards pain, body and health, depression, personal anxiety and avoidance behavior.

Keywords: chronic migraine; medication-overuse headache; overuse headache; diagnosis; treatment; painkiller addiction; medication overuse.

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronicka@gmail.com

For reference: Golovacheva VA, Golovacheva AA. Addiction to analgesics in patients with chronic migraine and medication-overuse headache. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):38–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-38-44

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) — это одна из самых распространенных в амбулаторной практике форм головной боли (ГБ) после ГБ напряжения и мигрени [1]. Избыточный прием обезболивающих препаратов (ОП) — это лишь один из факторов формирования ЛИГБ. Патогенез ЛИГБ сложен и до конца не изучен. В развитии ЛИГБ принимают участие генетические, нейробиологические и психологические факторы [2]. ЛИГБ может рассматриваться как поведенческое нарушение, поскольку пациенты злоупотребляют ОП, а при их отмене часто развиваются «симптомы отмены» — ГБ отмены, головокружение, тошнота, общая слабость, раздражительность, тревожность [3]. Зависимость от ОП — основной психологический/поведенческий фактор развития и поддержания ЛИГБ [4].

Наиболее часто ЛИГБ развивается у пациентов с мигренью, способствуя ее хронизации [1, 2]. Пациенты с ЛИГБ при хронической мигрени (ХМ) относятся к одной из самых сложных категорий пациентов с ГБ, так как у большинства из них обнаруживаются выраженные поведенческие нарушения в отношении приема ОП, значительная зависимость от ОП, высокая частота рецидивов даже после адекватной фармакотерапии мигрени и дезинтоксикационной терапии ЛИГБ [5].

Для лечения ЛИГБ до сих пор нет эффективной фармакотерапии, и единственным достоверно эффективным методом терапии ЛИГБ остается отмена ОП, «виновных» в развитии этой ГБ [2, 6, 7]. Имеющаяся у пациентов зависимость от ОП препятствует их отмене, приводит к развитию синдрома отмены разной степени выраженности, и в итоге многие пациенты снова возвращаются к злоупотреблению ОП [7]. В связи с этим разработка методов эффективной коррекции зависимого от ОП поведения — одно из перспективных направлений в лечении пациентов с ХМ и ЛИГБ.

Для терапии различных зависимых форм поведения успешно применяются психологические методы [8]. Учитывая отсутствие эффективных лекарственных препаратов для лечения ЛИГБ, становится очевидной необходимость разработки эффективных поведенческих/психологических подходов к пациентам с ЛИГБ и ХМ. Зависимость от ОП

при ЛИГБ может иметь разную природу, развиваться и поддерживаться под влиянием различных факторов [7]. Установление связей между зависимостью от ОП и клинико-психологическими характеристиками пациентов поможет в разработке эффективного междисциплинарного подхода к лечению ЛИГБ и ХМ.

Цель исследования — оценить связь между зависимостью от ОП и индивидуальными клинико-психологическими характеристиками у пациентов с ХМ и ЛИГБ.

Материал и методы. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета в 2019 г. В него вошли пациенты, находящиеся на амбулаторном или стационарном лечении в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (КНБ). Диагноз ХМ и ЛИГБ устанавливался на основании диагностических критериев Международной классификации головных болей третьего пересмотра (МКГБ-3) [1, 6, 9, 10].

Критерии включения пациентов в исследование: 1) мужчины и женщины с диагнозом ХМ в сочетании с ЛИГБ; 2) возраст от 18 до 65 лет включительно; 3) пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения пациентов в исследование: 1) вторичные формы ГБ (кроме ЛИГБ); 2) беременность или кормление грудью; 3) наличие соматического, неврологического или эндокринного заболевания, которое в большей степени, чем ХМ и ЛИГБ, нарушает качество жизни пациента; 4) тяжелые инфекционные, онкологические и психические заболевания.

Со всеми пациентами проводилась клиническая беседа, в ходе которой оценивались их социально-демографические и клинико-психологические характеристики. Интенсивность боли оценивали с помощью числовой рейтинговой шкалы (ЧРШ) [11]. На основании имевшихся у пациентов медицинских документов анализировались ранее выставляемые диагнозы и предшествующая тактика лечения пациентов. Для оценки когнитивных (мысли, убеждения о теле, здоровье, боли), эмоциональных (тревога, депрессия) и поведенческих (копинг-стратегии, зависимость от ОП, повседневная активность при ГБ) характеристик пациентов проводилось тестирование с помощью нескольких методик. Убеждения, представления пациентов о теле и здоровье

определяли с помощью Опросника убеждений в отношении тела и здоровья (ОУТЗ) [12], представления пациентов о боли — с помощью Шкалы катастрофизации боли (ШКБ) [13]. Уровни личностной и ситуативной тревоги оценивали с помощью Шкалы личностной и ситуативной тревоги Спилбергера—Ханина (ШЛСТ) [14], симптомы депрессии — с помощью Шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований (ШДЦЭИ) [15]. Для оценки зависимости от ОП использовался Лидский опросник зависимости (ЛОЗ) [5]. Копинг-стратегии, применяемые пациентами для преодоления стрессовых и трудных жизненных ситуаций, болезни, оценивались по методике «Копинг-поведение в стрессовых ситуациях» (КПСС) [16]. Для измерения повседневной активности при ГБ использовалась Шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность (ШОМПА) [17]. Качество ночного сна оценивалось по Индексу тяжести инсомнии (ИТИ) [18].

В исследование было включено 156 пациентов (61 мужчина и 95 женщин), средний возраст — $34,1 \pm 8,9$ года. Клинико-психологические характеристики представлены в табл. 1.

Статистический анализ данных. Данные, полученные в результате беседы и тестирования, кодировались и включались в таблицу Excel. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения пациентов в выборке по возрасту оценивали по критерию Холмогорова—Смирнова (d) и по критерию χ^2 . Выборка пациентов, включенных в исследование, по возрасту соответствовала нормальному распределению. Для изучения связей между клинико-психологическими характеристиками и зависимостью от ОП проводился регрессионный анализ — множественная регрессия. Теснота связи между переменными считалась статистически значимой при R (коэффициент множественной корреляции) $\geq 0,45$ и p (уровень значимости) $< 0,05$.

Результаты. До консультации в КНБ все пациенты обращались в другие медицинские учреждения, но диагнозы ХМ и ЛИГБ ранее были установлены только 12 пациентам (7,7%). Адекватное лечение (профилактическую фармакотерапию мигрени, дезинтоксикационную терапию ЛИГБ) до обращения в КНБ также получали только 12 (7,7%) пациентов.

Все пациенты имели неправильные представления о причинах и методах лечения ХМ и ЛИГБ. У всех пациентов были неправильные представления о приеме ОП и неправильное поведение в отношении ОП. Все пациенты ошибочно считали, что прием ОП — это самый важный и эффективный метод лечения ГБ. Никто из пациентов не имел представлений о ЛИГБ и адекватных дозах, кратности приема ОП при ГБ. Все пациенты ошибочно полагали, что «головную боль нельзя терпеть, это опасно». Никто из пациентов не считал, что отмена ОП — это эффективный метод лечения хронической ГБ. Все пациенты сообщали о нежелании отменять ОП и о страхе ухудшения состояния после отмены ОП. Все пациенты были готовы принимать «сосудистые, ноотропные препараты», которые ранее им ошибочно назначали в других медицинских учреждениях для лечения ГБ. Но при этом пациенты боялись принимать антидепрессанты или антиконвульсанты, внесенные в официальные рекомендации для лечения мигрени. Никто из па-

Таблица 1. Клинико-психологические характеристики пациентов с ХМ и ЛИГБ

Table 1. Clinical and psychological characteristics of patients with CM and D1H

Характеристики	Значение, $M \pm SD$
<i>Общие клинические характеристики</i>	
ИМТ, кг/м ²	$24,8 \pm 4,9$
Количество выкуриваемых сигарет в месяц (у курящих)	$15,6 \pm 37,3$
Количество доз* алкоголя в месяц	$18,1 \pm 35,9$
Качество ночного сна по ИТИ	$13,8 \pm 6,6$
Количество доз** снотворных препаратов в месяц	$3,5 \pm 8,9$
<i>Клинические характеристики головной боли</i>	
Продолжительность мигрени как заболевания (от дебюта до включения в исследование), мес	$180,1 \pm 54,6$
Длительность ХМ как заболевания, мес	$11,7 \pm 6,3$
Длительность ЛИГБ как заболевания, мес	$10,2 \pm 6,5$
Частота ГБ (число дней с ГБ в месяц)	$23,4 \pm 5,62$
Интенсивность ГБ по ЧРШ	$9,2 \pm 0,4$
Число дней в месяц с приемом ОП	$19,8 \pm 7,68$
Количество доз** ОП в месяц	$88,7 \pm 83,6$
<i>Психологические характеристики</i>	
Когнитивные характеристики:	
катастрофизация боли по ШКБ	$32,5 \pm 8,9$
руминации («мысленная жвачка») по ШКБ	$9,4 \pm 3,8$
преувеличение по ШКБ	$7,8 \pm 3,6$
безнадежность по ШКБ	$16,9 \pm 6,4$
переоценка выраженности симптомов по ОУТЗ	$30,4 \pm 4,1$
привычки, связанные со здоровьем, по ОУТЗ	$5,6 \pm 1,7$
непереносимость телесных ощущений по ОУТЗ	$12,3 \pm 1,2$
телесная слабость по ОУТЗ	$16,8 \pm 2,2$
автономные ощущения по ОУТЗ	$12,6 \pm 1,3$
катастрофизация при интерпретации телесных симптомов по ОУТЗ	$43,2 \pm 4,5$
Эмоциональные характеристики:	
депрессия по ШДЦЭИ	$28,2 \pm 7,5$
ситуативная тревога по ШЛСТ	$51,3 \pm 18,7$
личностная тревога по ШЛСТ	$49,1 \pm 19,4$
Поведенческие характеристики:	
зависимость от ОП по ЛОЗ	$16,4 \pm 6,3$
влияние мигрени на повседневную активность и трудоспособность по ШОМПА	$54,6 \pm 28,4$
проблемно-ориентированный копинг по КПСС	$50,5 \pm 9,2$
эмоционально-ориентированный копинг по КПСС	$45,6 \pm 10,1$
копинг, ориентированный на избегание по КПСС	$46,2 \pm 9,7$

Примечания. ИМТ — индекс массы тела. *1 доза — стандартная доза алкоголя по ВОЗ [19]; **1 доза — одна терапевтическая доза препарата.

циентов не задумывался о таких серьезных последствиях чрезмерного приема ОП, как почечная и печеночная недостаточность, и не боялся их. Среди пациентов 35 (22%) принимали ОП заранее, еще до развития приступа ГБ.

По данным ЛОЗ, у всех пациентов была зависимость от ОП: у 26 (17%) — легкая (7–10 баллов по ЛОЗ), у 92 (59%) — умеренная (11–20 баллов), у 38 (24%) — выраженная (21–30 баллов). У 41 пациента (26%) были другие формы зависимого поведения: курение ($n=14$; 9%), чрезмерный прием алкоголя ($n=10$; 6,4%), переедание ($n=32$; 20,6%), чрезмерный прием снотворных препаратов бензодиазепинового или небензодиазепинового ряда ($n=12$; 7,7%). У 82 (52,6%) пациентов определялись формы зависимого поведения (алкоголизм, наркомания, чрезмерный прием ОП, чрезмерный прием снотворных препаратов или переедание) у родственников первой или второй степени родства.

ЛИГБ была ассоциирована с чрезмерным употреблением триптанов у 20 (13%) пациентов, безрецептурных комбинированных анальгетиков — у 41 (26%), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — у 31 (20%), комбинации ОП различных фармакологических групп — у 64 (41%). Все пациенты отмечают снижение обезболивающего эффекта от принимаемых ОП с течением времени. По поводу симптомов инсомнии 21 пациент (13,5%) принимал снотворные препараты на регулярной основе или эпизодически.

В табл. 2 представлены статистически значимые связи по данным регрессионного анализа клинико-психологических характеристик у 156 пациентов с ХМ и ЛИГБ.

Обсуждение. В настоящем исследовании показан низкий уровень диагностики ЛИГБ, ХМ и неудовлетворительный уровень лечения данных заболеваний в отечественной медицинской практике. Правильная диагностика и назначение адекватной фармакотерапии мигрени, дезинтоксикационной терапии ЛИГБ ранее наблюдались только у 7,7% пациентов. Полученные результаты согласуются с данными предшествующих российских публикаций, в которых также подчеркивался неудовлетворительный уровень диагностики и лечения пациентов с хронической ежедневной ГБ, ХМ, мигренью, ЛИГБ [20–31]. Безусловно, данные факты вносят свой негативный вклад в сохраняющуюся высокую распространенность хронических форм ГБ в российской популяции в сравнении с другими странами [22, 23]. Данные находки говорят о необходимости активного и широкого внедрения образовательных программ по ГБ для врачей разных регионов, а также о необходимости создания государственных центров и клиник, специализирующихся на лечении ГБ, в которых пациентам с хронической ГБ будет оказываться высококвалифицированная помощь.

Выявлена типичная для российской популяции пациентов с ЛИГБ и ХМ особенность: лишь 13% пациентов злоупотребляли триптанами, большинство — безрецептурными ОП из других фармакологических групп (комбинированные анальгетики, НПВП) или комбинацией ОП. Авторы других российских исследований также обнаруживали такой феномен [7, 22–24]. Это может говорить о недостаточной информированности пациентов с мигренью о триптанах в нашей стране. В других странах ЛИГБ, ассоциированная с избыточным приемом триптанов, встречается значимо чаще [7]. Также важно отметить, что ассоциированная с триптанами

ЛИГБ считается наименее сложной для лечения в сравнении со злоупотреблением ОП других классов [32].

Продемонстрированы негативные последствия неправильного ведения пациентов с ХМ и ЛИГБ — формирование у пациентов ошибочных представлений о причинах ГБ, прогнозе и методах лечения, неправильного представления и поведения в отношении ОП. Как было показано в предшествующих исследованиях, все это является ятрогенными факторами, ухудшающими течение ХМ и ЛИГБ [24–31]. Также обращает на себя внимание отсутствие информированности пациентов о рациональном подходе к приему ОП, о ЛИГБ, о возможных серьезных нежелательных явлениях из-за злоупотребления ОП, об эффективности профилактики мигрени. Информированность пациентов о ЛИГБ и рациональном подходе к приему ОП — это ключевое положение в профилактике и лечении ЛИГБ [33].

Таблица 2. *Связь между клинико-психологическими характеристиками и зависимостью от ОП у пациентов с ХМ и ЛИГБ*

Table 2. *Relationship between clinical and psychological characteristics and PK addiction in patients with CM and DIH*

Клинико-психологические характеристики	Тип связи с зависимостью от ОП по ЛОЗ	R	p
ИМТ	+	0,57	0,004
Курение (количество выкуриваемых сигарет в месяц)	+	0,69	0,03
Употребление алкоголя (количество доз алкоголя в месяц)	+	0,86	0,001
Употребление снотворных препаратов (количество доз в месяц)	+	0,74	0,0002
Частота приема ОП (дни в месяц)	+	0,64	0,003
Кратность приема ОП (дозы в месяц)	+	0,75	0,001
Катастрофизация боли по ШКБ	+	0,52	0,0002
Безнадежность по ШКБ	+	0,58	0,03
Непереносимость телесных ощущений по ОУТЗ	+	0,79	0,004
Переоценка выраженности симптомов по ОУТЗ	+	0,66	0,007
Катастрофизация при интерпретации телесных симптомов по ОУТЗ	+	0,65	0,005
Депрессия по ШДЦЭИ	+	0,88	0,004
Личностная тревога по ШЛСТ	+	0,58	0,002
Копинг, ориентированный на избегание, по КПСС	+	0,63	0,003

Примечания. R — коэффициент множественной корреляции в регрессионном анализе данных (при $R \geq 0,45$ корреляция значимая); p — критерий значимости (при $p < 0,05$ связь значима); «+» — связь между переменными положительная, т. е. чем выше один показатель, тем выше другой показатель.

Необходимо создание доступных информационных ресурсов в интернете для пациентов с хронической ГБ. Это может быть реализовано через публикации качественной научно-популярной информации для пациентов на сайтах медицинских учреждений.

В проведенном исследовании подтверждена практическая значимость ЛОЗ при диагностике ЛИГБ у пациентов с ХМ и при оценке зависимости от ОП у таких пациентов. Авторы ранее проведенных исследований по сопоставлению диагноза ЛИГБ и данных ЛОЗ у пациентов с ХМ показали, что у таких пациентов выявляются результаты по ЛОЗ ≥ 7 баллов. ЛОЗ обладает достаточно высокой специфичностью для диагностики ЛИГБ и зависимости от ОП [5]. В настоящем исследовании также у всех пациентов с ЛИГБ и ХМ, включенных в исследование, результаты по ЛОЗ были ≥ 7 баллов. Степень тяжести зависимости от ОП по ЛОЗ имела прямую корреляционную связь с частотой приема и количеством доз ОП. В связи с этим в перспективе ЛОЗ может рассматриваться как дополнительный инструмент для диагностики ЛИГБ и зависимости от ОП у пациентов с ХМ.

Зависимость от ОП разной степени выраженности наблюдается у всех пациентов с ЛИГБ [3]. Однако природа зависимости от ОП у пациентов с ЛИГБ может различаться. Эксперты предлагают разделять пациентов с ЛИГБ на два основных типа. К первому типу относятся пациенты с ЛИГБ, у которых избыточный прием ОП связан с учащением и хронизацией ГБ. Обычно у таких пациентов нет выраженных поведенческих и личностных нарушений [7]. Второй тип пациентов с ЛИГБ — это те, у кого наблюдаются значимые поведенческие нарушения (например, принимают ОП заранее, еще до развития ГБ), а при прекращении приема ОП возникает выраженный синдром отмены. При втором типе наблюдается более тяжелая зависимость от ОП. В настоящем исследовании почти у четверти пациентов определялись паттерны поведенческих нарушений, характерных для второго типа ЛИГБ, — преждевременный прием ОП и выраженная зависимость от ОП по ЛОЗ.

Интересен тот факт, что в проведенном исследовании у половины пациентов были выявлены родственники первой и/или второй степени родства с различными зависимыми формами поведения, а у четверти пациентов дополнительно определялись другие формы зависимого поведения. Была установлена положительная связь курения, приема алкоголя, снотворных и ИМТ (как одного из маркеров переедания) с зависимостью от ОП у пациентов с ХМ и ЛИГБ. Чем больше перечисленных факторов, тем выше зависимость от ОП. Авторы предшествующего исследования, включившего 1419 пациентов с ХМ с наличием ЛИГБ в 799 случаях, также установили связь между зависимостью от ОП, ЛИГБ и курением у мужчин, между зависимостью от ОП, ЛИГБ и приемом снотворных препаратов у мужчин и женщин [34]. Исследование, проведенное в специализированном центре ГБ во Франции и включившее 247 пациентов с ЛИГБ, подтвердило связь между злоупотреблением ОП и такими формами зависимого поведения, как курение, избыточное употребление кофе, анксиолитиков, снотворных препаратов [35]. В исследовании, выполненном в специализированном центре ГБ в Италии, было показано, что курение, употребление алкоголя и прием более 30 доз ОП в месяц — это прогностические факторы рецидива ЛИГБ через 1 год даже после адекватно проведенного лечения [36].

По данным европейских исследований, рецидив ЛИГБ возникает у четверти пациентов в течение года даже после адекватной терапии в специализированном центре ГБ [33]. Наличие у части пациентов с ЛИГБ родственников с зависимым поведением, выявленная нами и другими авторами связь зависимости от ОП, развития ЛИГБ, рецидива ЛИГБ с другими формами зависимого поведения может говорить о наличии у таких пациентов более сложных, нейробиологически и генетически обусловленных причин ЛИГБ и злоупотребления ОП. Вероятно, для эффективного лечения таких пациентов и предупреждения рецидива ЛИГБ будет целесообразно подключение к междисциплинарному терапевтическому процессу психиатра и/или психотерапевта.

В настоящем исследовании была установлена связь зависимости от ОП с определенными негативными представлениями и установками пациентов о теле, здоровье и боли, с симптомами депрессии, личностной тревогой и избеганием как копинг-поведением. Наличие таких связей свидетельствует о том, что зависимость от ОП — это феномен, который формируется и поддерживается у пациентов с определенными психологическими характеристиками. Чем более выражены перечисленные индивидуально-психологические характеристики пациента, тем выше уровень зависимости от ОП. В предшествующих исследованиях выявлена связь зависимости от ОП и тревоги [7]. Терапевтическое воздействие на все перечисленные психологические характеристики может быть перспективно в снижении зависимости от ОП, в облегчении отмены ОП и повышении эффективности лечения ЛИГБ. Эффективные техники работы с негативными и неправильными установками, с дезадаптивными копинг-стратегиями, с симптомами тревоги и депрессии у пациентов с ГБ разработаны в когнитивно-поведенческой терапии [25–31]. Также данный метод психотерапии показал свою эффективность при лечении других зависимостей [8]. В связи с этим применение когнитивно-поведенческой терапии, с учетом связей зависимости от ОП с катастрофичным мышлением, неадаптивным копинг-поведением и личностной тревожностью, перспективно в комплексном, междисциплинарном лечении ХМ и ЛИГБ.

Заключение. Наблюдается низкий уровень диагностики ЛИГБ и ХМ, распространена ошибочная тактика ведения пациентов с ЛИГБ и ХМ в отечественной медицинской практике. У пациентов с ЛИГБ и ХМ имеются ошибочные представления о причинах и лечении ГБ, неправильные представления и поведение в отношении ОП. У большинства пациентов с ЛИГБ и ХМ наблюдается умеренная зависимость от ОП. Большинство пациентов с ЛИГБ и ХМ злоупотребляют НПВП, безрецептурными комбинированными ОП и комбинацией ОП. Пациенты с ЛИГБ часто имеют другие сочетанные формы зависимого поведения и родственников первой и/или второй степени родства с подобными поведенческими расстройствами в анамнезе. Зависимость от ОП имеет положительную корреляционную связь с курением, употреблением алкоголя, приемом снотворных препаратов, ИМТ, частотой и кратностью приема ОП, установками о боли, теле и здоровье (катастрофизация боли, безнадежность в отношении боли, непереносимость телесных ощущений, переоценка выраженности симптомов, катастрофизация при интерпретации телесных симптомов), депрессией, личностной тревогой и избеганием (неадаптивным копинг-поведением).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Табеева ГР, Осипова ВВ, Филатова ЕГ и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 [Tabeeva GR, Osipova VV, Filatova EG, et al. Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 (In Russ.)].
2. Ashina S, Terwindt GM, Steiner TJ, et al. Medication overuse headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Feb 2;9(1):5. doi: 10.1038/s41572-022-00415-0
3. Saper JR, Hamel RL, Lake AE 3rd. Medication overuse headache (MOH) is a biobehavioural disorder. *Cephalalgia*. 2005 Jul;25(7):545-6. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.00879.x
4. Lundqvist C, Gossop M, Russell MB, et al. Severity of Analgesic Dependence and Medication-overuse Headache. *J Addict Med*. 2019 Sep/Oct;13(5):346-53. doi: 10.1097/ADM.0000000000000504
5. Wang YF, Tzeng YS, Yu CC, et al. Clinical Utility of Leeds Dependence Questionnaire in Medication-Overuse Headache. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jan 27;13(3):472. doi: 10.3390/diagnostics13030472
6. 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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 (In Russ.)].
7. Сергеев АВ, Парфенов ВА. Лекарственно-индуцированная головная боль. Практические рекомендации. *Медицинский Совет*. 2018;(1):26-32. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-26-32 [Sergeev AV, Parfenov VA. Medication overuse headache: Practical guidelines. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2018;(1):26-32. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-26-32 (In Russ.)].
8. Magill M, Kiluk BD, Ray LA. Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy for Alcohol and Other Drug Use Disorders: Is a One-Size-Fits-All Approach Appropriate? *Subst Abuse Rehabil*. 2023 Feb 19;14:1-11. doi: 10.2147/SAR.S362864
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
10. 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 psikhiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 (In Russ.)].
11. Modarresi S, Lukacs MJ, Ghodrati M, et al; CATWAD Consortium Group. A Systematic Review and Synthesis of Psychometric Properties of the Numeric Pain Rating Scale and the Visual Analog Scale for Use in People With Neck Pain. *Clin J Pain*. 2021 Oct 26;38(2):132-48. doi: 10.1097/AJP.0000000000000999
12. Рассказова ЕИ, Тхостов АШ, Гульдан ВВ. Способы заботы о здоровье и соматические жалобы в норме: роль представлений и роль действий. *Психологические исследования*. 2016;9(50):4-8. doi: 10.54359/ps.v9i50.419 [Rasskazova EI, Tkhostov ASH, Gul'dan VV. Ways to care for the health and physical symptoms: the role of beliefs and actions. *Psikhologicheskkiye issledovaniya*. 2016;9(50):4-8. doi: 10.54359/ps.v9i50.419 (In Russ.)].
13. Ikemoto T, Hayashi K, Shiro Y, et al. A systematic review of cross-cultural validation of the pain catastrophizing scale. *Eur J Pain*. 2020 Aug;24(7):1228-41. doi: 10.1002/ejp.1587. Epub 2020 Jun 12.
14. Bados A, Gomez-Benito J, Balaguer G. The state-trait anxiety inventory, trait version: does it really measure anxiety? *J Pers Assess*. 2010 Nov;92(6):560-7. doi: 10.1080/00223891.2010.513295
15. Henry SK, Grant MM, Cropsey KL. Determining the optimal clinical cutoff on the CES-D for depression in a community corrections sample. *J Affect Disord*. 2018 Jul;234:270-5. doi: 10.1016/j.jad.2018.02.071. Epub 2018 Mar 6.
16. Van Horn JE, Wilpert J. Full and Short Versions of the Coping Inventory for Stressful Situations and Social Problem-Solving Inventory-Revised: Examining Their Factor Structure in a Dutch Outpatient Sex Offender Sample. *Psychol Rep*. 2017 Aug;120(4):739-59. doi: 10.1177/0033294117702362. Epub 2017 Apr 10.
17. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001;56(6 Suppl 1):S20-8. doi: 10.1212/wnl.56.suppl_1.s20
18. Morin CM, Belleville G, Belanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011 May 1;34(5):601-8. doi: 10.1093/sleep/34.5.601
19. Kerr WC, Stockwell T. Understanding standard drinks and drinking guidelines. *Drug Alcohol Rev*. 2012 Mar;31(2):200-5. doi: 10.1111/j.1465-3362.2011.00374.x. Epub 2011 Nov 3.
20. Лебедева ЕР, Кобзева НР, Гилев ДВ, Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных 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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):19-26. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-19-26 (In Russ.)].
21. Амелин АВ, Богданова ЮН, Корешкина МИ и др. Диагностика первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли. *Журнал неврологии и нейропсихиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(1):86-8. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16597341> [Amelin AV, Bogdanova YuN, Koreshkina MI, et al. Diagnosis of primary and symptomatic forms of chronic daily headache. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(1):86-8. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16597341> (In Russ.)].
22. Азимова ЮЭ, Сергеев АВ, Осипова ВВ, Табеева ГР. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей. *Российский журнал боли*. 2010;(3,4):12-7. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23885076> [Azimova YuE, Sergeev AV, Osipova VV, Tabeeva GR. Cephalgia diagnostics and treatment in Russia: physician questionnaire survey results. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2010;(3,4):12-7. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23885076> (In Russ.)].
23. Осипова ВВ, Азимова ЮЭ, Табеева ГР и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6(2):16-21. Доступно по ссылке: https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/275/171/ru_RU

- [Osipova VV, Azimova YuE, Tabeeva GR, et al. Diagnostics of headache in Russia and post-Soviet countries: state of the problem and ways for its solution. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2012;6(2):16-21. Available at: https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/275/171/ru_RU (In Russ.)].
24. Головачева ВА, Парфенов ВА, Табеева ГР и др. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):4-9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9 [Golovacheva VA, Parfenov VA, Tabeeva GR, et al. The optimization of management of chronic daily headache patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(2):4-9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9 (In Russ.)].
25. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА и др. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении хронической мигрени: описание клинического случая. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-74-80 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA, et al. Cognitive behavioral therapy in the treatment of chronic migraine: a clinical case report. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-74-80 (In Russ.)].
26. Головачева ВА, Головачева АА. Лечение хронической мигрени и боли в шее с помощью когнитивно-поведенческой терапии. Клинический случай. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):852-7. doi: 10.26442/20751753.2021.11.201137 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Treatment of chronic migraine and neck pain with cognitive-behavioral therapy. Case report. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):852-7. doi: 10.26442/20751753.2021.11.201137 (In Russ.)].
27. 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. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(12):1528-32. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201247 (In Russ.)].
28. Головачева ВА, Головачева АА, Володарская ЕА, Бахтадзе МА. Клинико-психологические характеристики пациентов с мигренью. *Медицинский Совет*. 2022;(21):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-78-87 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Volodarskaya EA, Bakhtadze MA. Clinical and psychological characteristics of migraine patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(21):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-78-87 (In Russ.)].
29. Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ, Володарская ЕА. «Внутренняя картина болезни» у пациентов с хронической мигренью: когнитивные, эмоциональные и поведенческие аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):28-35. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-28-35 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG, Volodarskaya EA. Illness perception in patients with chronic migraine: cognitive, emotional and behavioral aspects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):28-35. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-28-35 (In Russ.)].
30. Головачева ВА. Лечение хронической мигрени и инсомнии с помощью когнитивно-поведенческой терапии. *Медицинский Совет*. 2023;(3):68-76. doi: 10.21518/ms2023-080 [Golovacheva VA. Treatment of chronic migraine and insomnia with cognitive behavioral therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(3):68-76. doi: 10.21518/ms2023-080 (In Russ.)].
31. 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.)].
32. Evers S, Jensen R; European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache - guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*. 2011 Sep;18(9):1115-21. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03497.x
33. Gosalia H, Moreno-Ajona D, Goadsby PJ. Medication-overuse headache: a narrative review. *J Headache Pain*. 2024 May 31;25(1):89. doi: 10.1186/s10194-024-01755-w
34. Wang YF, Tzeng YS, Yu CC, et al. Sex differences in the clinical manifestations related to dependence behaviors in medication-overuse headache. *J Headache Pain*. 2023 Nov 1;24(1):145. doi: 10.1186/s10194-023-01685-z
35. Radat F, Creac'h C, Guegan-Massardier E, et al. Behavioral dependence in patients with medication overuse headache: a cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria. *Headache*. 2008 Jul;48(7):1026-36. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00999.x. Epub 2007 Dec 11.
36. Sances G, Ghiotto N, Galli F, Guascel al. Risk factors in medication-overuse headache: a 1-year follow-up study (care II protocol). *Cephalgia*. 2010 Mar;30(3):329-36. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01934.x. Epub 2010 Feb 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.05.2024/11.08.2024/12.08.2024

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>

Клинические особенности сосудистых когнитивных нарушений



Мартынова О.О., Вахнина Н.В., Захаров В.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) могут возникать при различной выраженности цереброваскулярного заболевания, что требует дальнейшего изучения.

Цель исследования — установить специфические особенности нарушений внимания и управляющей функции при СКН, определить взаимосвязи между когнитивными, неврологическими и радиологическими признаками заболевания.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 80 человек (51 пациент с СКН — основная группа; 29 здоровых добровольцев — контрольная группа). Всем участникам было проведено клиническое и нейропсихологическое обследование, выполненна МРТ головного мозга. СКН диагностировались согласно критериям Vas-Cog 2014 г. Нейропсихологическое исследование включало оценку: когнитивной функции в целом (МоСА-тест, MMSE); управляющей функции в целом (FAB, EXIT-25); эпизодической памяти (тест запоминания 12 слов и тест на зрительную память Бентона); семантической памяти (тест категоризации ассоциаций); инициации и продуктивности когнитивной деятельности (литеральные ассоциации); внимания [TMT-A, тест символично-цифрового кодирования (ТСЦК)]; интеллектуальной гибкости (TMT-B); когнитивного контроля (тест Струпа).

Результаты. В результате исследования выделены три подгруппы пациентов с СКН: 1) преимущественно нарушения внимания (НВ); 2) НВ и значительное снижение интеллектуальной гибкости (СИГ); 3) НВ в сочетании со значительной недостаточностью когнитивного контроля (НKK). Тесты TMT-A и ТСЦК значимо хуже выполнялись во всех подгруппах СКН в сравнении с контрольной группой, с наихудшим значением ТСЦК во 2-й подгруппе. Наибольшее время выполнения теста TMT-B выявлено также во 2-й подгруппе. Подгруппа 3 характеризовалась наихудшими результатами теста Струпа, в ней чаще встречалась неконтролируемая артериальная гипертензия. Во 2-й подгруппе значимо чаще наблюдались нарушения походки, а в 3-й подгруппе — оживление рефлексов орального автоматизма и хватательных рефлексов. Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) более выражена во 2-й подгруппе, а лакунарные инфаркты (ЛИ) чаще встречались в 3-й подгруппе. В 1-й подгруппе распространенность ЛИ и выраженность ГИБВ были наименьшими.

Заключение. Основу СКН составляют нарушения внимания и управляющей функции, при этом особенности нарушений управляющей функции зависят от выраженности и характера сосудистого поражения головного мозга. Прогрессирование ГИБВ ассоциируется с более выраженным СИГ, а увеличение числа ЛИ — с НKK. Прослеживается взаимосвязь между СИГ и нарушениями походки и между НKK и оживлением примитивных рефлексов.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения; хроническая ишемия мозга; дисциркуляторная энцефалопатия; лейкоареоз; гиперинтенсивность белого вещества; лакунарный инфаркт; внимание; управляющая функция; интеллектуальная гибкость; когнитивный контроль.

Контакты: Ольга Олеговна Мартынова; oia@yandex.ru

Для ссылки: Мартынова ОО, Вахнина НВ, Захаров ВВ. Клинические особенности сосудистых когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):45–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-45-53

Clinical features of vascular cognitive impairment

Martynova O.O., Vakhnina N.V., Zakharov 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

Vascular cognitive impairment (VCI) can occur in cerebrovascular disease of varying degree of severity, which requires further investigation.

Objective: to identify specific features of attention deficit and executive function (EF) impairment in VCI and to determine the relationship between cognitive, neurological and radiological signs of the disease.

Material and methods. The study involved 80 patients (51 with VCI — the main group and 29 healthy volunteers — the control group). All participants underwent clinical and neuropsychological examination and MRI of the brain. VCI was diagnosed according to 2014 VASCOG criteria. The neuropsychological examination included an assessment of the general cognitive function (MoCA test, MMSE); general EF (FAB, EXIT-25); episodic memory (12-word memory test and Benton Visual Retention Test); semantic memory (categorical association method); initiation and productivity of cognitive activity (literal associations); attention [TMT-A, Symbol-Digit Modalities Test (SDMT)]; cognitive flexibility (TMT-B); cognitive control (Stroop test).

Results. As a result of the study, three subgroups of patients with VCI were identified: 1) predominantly attention deficit (AD); 2) AD and significant decrease in cognitive flexibility (CFD); 3) AD in combination with a significant cognitive control deficiency (CCD). The TMT-A and SDMT tests were significantly worse in all subgroups of VCI compared to the control group, with the worst SDMT score in subgroup 2. Subgroup 2 also had the longest time to complete the TMT-B test. Subgroup 3 was characterized by the worst Stroop test results, and uncontrolled arterial hypertension was more common in this group. Gait disturbances were significantly more frequent in subgroup 2, and increased reflexes of oral automatism and grasp reflex were observed in subgroup 3. White matter hyperintensity (WMH) was more pronounced in subgroup 2, and lacunar infarcts (LI) were more frequent in subgroup 3. Prevalence of LI and severity of WMH were lowest in subgroup 1.

Conclusion. The main features of VCI are attention deficit and EF impairment, characteristics of EF disorders depend on the severity and type of vascular lesions of the brain. Progression of WMH is associated with more pronounced CFD and an increase in the number of LI is associated with CCD. There is a correlation between CFD and gait disturbances and between CCD and lack of primitive reflexes inhibition.

Keywords: vascular cognitive impairment; chronic cerebral ischemia; circulatory encephalopathy; leukoaraiosis; white matter hyperintensity; lacunar infarction; attention; executive function; cognitive flexibility; cognitive control.

Contact: Olga Olegovna Martynova; oia@yandex.ru

For reference: Martynova OO, Vakhnina NV, Zakharov VV. Clinical features of vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):45–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-45-53

В повседневной клинической практике в нашей стране в случаях прогрессирующего безынсультного сосудистого поражения головного мозга используется диагностическая формулировка «Хроническая ишемия мозга», которая в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) шифруется кодом I67.8 («Другие цереброваскулярные заболевания»). Этот диагноз в настоящее время ставится российскими неврологами чаще любого другого [1], что, с одной стороны, свидетельствует о несомненной актуальности проблемы, а с другой стороны, возможно, отражает значительную гипердиагностику хронической сосудистой патологии мозга. Как известно, долгое время среди отечественных неврологов господствовало устаревшее представление, согласно которому очень широкий спектр расстройств астенического и тревожно-депрессивного характера, а также коморбидные неврологические жалобы (головная боль, головокружение и др.) могут быть основанием для установления диагноза «хроническая ишемия мозга» [2, 3]. Однако, согласно современному консенсусу экспертов, наиболее специфическим признаком хронического прогрессирующего безынсультного поражения головного мозга являются когнитивные нарушения (КН) [4–6]. При этом, в силу особенностей анатомии мозгового кровообращения, КН развиваются существенно раньше других проявлений цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ) [7–9]. Поэтому для оптимизации ранней диагностики хронического сосудистого поражения головного мозга и дифференциальной диагностики с другими неврологическими заболеваниями необходимо тщательное исследование когнитивного статуса пациентов, нацеленное на выявление специфических нейропсихологических расстройств.

В соответствии с международными диагностическими критериями (AHA-ASA, Vas-Cog) [10, 11] выделяют два основных клинико-патогенетических подтипа сосудистых когнитивных нарушений (СКН): постинсультный и подкорковый. В первом случае основным аргументом в пользу сосудистой этиологии нарушений является временная связь между инсультом и развитием КН. Обычно в качестве допустимого времени между инсультом и диагностикой постинсультного варианта СКН рассматриваются 3–6 мес. Во втором случае (подкорковый вариант) диагноз в значительной

степени базируется на качественных особенностях выявляемых нарушений и их отличиях от болезни Альцгеймера. При подкорковом варианте СКН в клинической картине доминируют нарушения внимания (НВ) и управляющей функции, а не прогрессирующие расстройства памяти [12–14]. Тот же («подкорковый») тип КН считается характерным также для деменции с тельцами Леви, экстрапирамидных заболеваний (болезни Паркинсона, Гентингтона, Вильсона–Коновалова, прогрессирующий надъядерный паралич и др.), поражений белого вещества (например, при рассеянном склерозе), тяжелой депрессии и ряда других заболеваний [15–20].

Однако как внимание, так и управляющая функция имеют сложное нейропсихологическое строение и могут быть разложены на несколько составляющих. Так, к сфере внимания относятся способность быстро включиться в работу (скорость реакции) и способность обеспечить надлежащий уровень активности в течение необходимого времени (концентрация внимания). Управляющая функция включает умение инициировать новую деятельность (инициация), подавлять мотивации, не соответствующие основной целью (когнитивный контроль), и, в соответствии с полученным результатом, вносить коррективы или прекращать текущую деятельность (интеллектуальная гибкость или подвижность) [21–23]. Различные составляющие внимания и управляющей функции имеют различную локализацию в префронтальной коре (цингулярная, дорсолатеральная, орбитофронтальная лобная кора) и подкорковых ядрах (так называемые лобно-подкорковые круги) [24].

Изучение качественных особенностей НВ и управляющей функции на ранних стадиях хронической недостаточности кровоснабжения мозга может иметь значение для оптимизации ранней диагностики данной патологии и дифференциальной диагностики с другими церебральными заболеваниями. Кроме того, следует иметь в виду, что хроническое ЦВЗ включает широкий спектр разнообразных сосудистых поражений головного мозга, которые развиваются без инсульта. Так, согласно классификации STRIVE [25], следствием церебральной микроангиопатии могут быть лакунарные инфаркты (ЛИ) и микрокровоизлияния различной локализации, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) и др. Изучение связи между качественными осо-

бенностями НВ и управляющей функции и характером морфологических изменений имеет как теоретический, так и практический интерес.

Целью нашего исследования было установить специфические особенности НВ и управляющей функции при СКН, не связанных с инсультом, а также определить взаимосвязи между когнитивными, неврологическими и нейрорадиологическими признаками заболевания.

Материал и методы. Обследованы пациенты с СКН ($n=51$), последовательно обратившиеся на амбулаторный прием или находившиеся на стационарном лечении в Клинике нервных болезней им А.Я. Кожевникова (Университетская клиническая больница №3, Сеченовский Университет, Москва).

Критерии включения:

- 1) подписанное информированное согласие;
- 2) возраст старше 50 лет;
- 3) наличие синдрома умеренных КН по DSM-V [26];
- 4) диагноз подкоркового варианта СКН в соответствии с критериями Международного общества Vas-Cog;
- 5) отсутствие инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе в течение 1 года до включения в исследование;
- 6) наличие выполненной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (в режимах T1, T2, FLAIR, DWI, SWI) в течение 1 года до включения в исследование.

Критерии не включения:

- 1) наличие других (кроме СКН) клинически значимых заболеваний головного мозга или психических расстройств;
- 2) наличие грубого двигательного или сенсорного дефицита либо других нарушений, которые затрудняли бы проведение нейропсихологического тестирования;
- 3) наличие тяжелой или нестабильной соматической патологии.

У всех пациентов проводился подробный сбор жалоб, анамнеза и традиционный клинический неврологический осмотр с оценкой двигательной, чувствительной и вегетативной систем. Для исследования количественных и качественных особенностей КН использовались следующие нейропсихологические методики:

- для количественной оценки интеллекта в целом — Краткая шкала оценки психического статуса (Minimal State Examination, MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA);
- для оценки эпизодической памяти — тест запоминания 12 слов и тест на зрительную память Бентона;
- для оценки семантической памяти — тест категориальных ассоциаций;
- для оценки управляющей функции в целом: EXIT-25 (Executive Interview — 25); Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB);
- для оценки инициации и продуктивности когнитивной деятельности — литеральные ассоциации;
- для оценки внимания — тесты прокладывания маршрута (ТПМ) часть А и символично-цифрового кодирования (ТСЦК);

- для оценки интеллектуальной гибкости (способность к смене или коррекции выполняемой программы) — ТПМ часть В;
- для оценки когнитивного контроля (способность к торможению импульсивного поведения) — тест Струпа.

Для описания особенностей нейровизуализационной картины (МРТ головного мозга) использовались «Стандарты описания сосудистых изменений при нейровизуализации» (STRIVE). Распространенность ГИБВ и степень ее выраженности оценивались по шкале Fazecas [25].

Для того чтобы исключить пациентов с КН функционального характера, всем пациентам перед включением в исследование была проведена оценка эмоционального статуса с помощью Шкалы депрессии Бека и Шкалы личностной и ситуационной тревожности Спилбергера—Ханина. Все пациенты, набравшие более 10 баллов по шкале Бека (субсиндромальная депрессия) и более 30 баллов по шкале Спилбергера—Ханина (выраженная тревога), не включались в работу.

Контрольную группу составили 29 добровольцев старше 50 лет, которые соответствовали следующим критериям: подписанное информированное согласие; отсутствие установленного диагноза церебрального заболевания; отсутствие клинически значимых тревожно-депрессивных или иных психических расстройств; отсутствие тяжелой или нестабильной соматической патологии, сенсорного или двигательного неврологического дефекта; полная самостоятельность в повседневной жизни, в том числе в ее наиболее сложных аспектах; отсутствие заметного для самого пациента или третьего лица (супруг, дети) снижения когнитивных функций (КФ) в течение как минимум одного года, предшествующего исследованию.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол №01-21 от 22.01.2021). От всех обследуемых получено информированное добровольное согласие.

В исследование был включен 51 пациент с диагнозом СКН, из них 70,6% ($n=36$) женщин и 29,4% ($n=15$) мужчин. Средний возраст обследуемых составил $71,96 \pm 8,00$ года. Контрольную группу составили 29 человек (17 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 56 до 78 лет (средний возраст — $69,07 \pm 6,60$ года). Группы статистически значимо не различались по полу и возрасту, уровню образования (среднее число лет обучения в средней, средней профессиональной и/или высшей школе в каждой группе равно 15,0 года). Оценивалось наличие факторов сердечно-сосудистого риска, включая артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), атеросклероз церебральных артерий.

Статистический анализ. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро—Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Холмогорова—Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартного отклонения (SD), границ 95% доверительного интервала. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [25-го;

Таблица 1. Сравнительная характеристика группы пациентов с СКН и контрольной группы по результатам скрининговых нейрокогнитивных шкал

Table 1. Comparative characteristics of patients with VCI and patients in the control group based on the results of neurocognitive screening scales

Группа	MoCA	MMSE	FAB	EXIT-25
Группа СКН	25,0 [23,0; 26,0]	28 [27; 29]	16 [14; 16]	15 [11; 16]
Контроль	29,0 [28,0; 30,0]	30 [29; 30]	18 [17; 18]	6 [4; 7]

Примечание. Данные представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей]. Различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

75-го перцентилей]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю проводилось с использованием t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна–Уитни. Сравнение групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Таблица 2. Сравнительная характеристика группы пациентов с СКН и контрольной группы по факторам риска, n (%)

Table 2. Comparative characteristics of group of patients with VCI and control group based on risk factors, n (%)

Показатель	Группа		p
	СКН	контроль	
АГ:			
нет	0	9 (33,3)	<0,001*
контролируемая	34 (66,7)	18 (66,7)	
неконтролируемая	17 (33,3)	0	
СД 2-го типа:			
нет	34 (66,7)	22 (81,5)	0,184
компенсированный	12 (23,5)	5 (18,5)	
некомпенсированный	5 (9,8)	0	
Атеросклероз:			
нет	0	5 (18,5)	<0,001*
стеноз БЦА <20%	14 (27,5)	20 (74,1)	
стеноз БЦА 20–70%	35 (68,6)	2 (7,4)	
стеноз БЦА >70%	2 (3,9)	0	
ГИБВ:			
Fazecas 0	1 (2,0)	10 (37,0)	<0,001*
Fazecas 1	11 (21,6)	13 (48,1)	
Fazecas 2	28 (54,9)	3 (11,1)	
Fazecas 3	11 (21,6)	1 (3,7)	
ЛИ:			
отсутствуют	19 (37,3)	27 (100,0)	<0,001*
слабовыраженный	14 (27,5)	0	
умеренно выраженный	18 (35,2)	0	

Примечание. * – различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

Результаты. Данные тестов, оценивающих КФ в целом в группе пациентов с СКН и в контрольной группе, приведены в табл. 1.

В группе СКН распространенность АГ составила 100%, СД 2-го типа – 35%. Наличие атеросклероза также выявлено среди всех пациентов группы СКН, наиболее часто (68,6%) встречалась степень стеноза брахиоцефальных артерий (БЦА) 20–70%. В контрольной группе распространенность АГ составила 46,4%, СД 2-го типа – 14,3%, атеросклероз со стенозом БЦА 20–70% – 7,4%. Сравнительные

характеристики групп по факторам риска представлены в табл. 2.

При оценке неврологического статуса в группе СКН у 48,5% пациентов отмечалось нарушение ходьбы («магнитная» походка, расширение базы ходьбы), у 40,8% выявлены рефлекс орального автоматизма. В контрольной группе отклонений от нормы в неврологическом статусе не выявлено.

Распространенность ГИБВ по группам также отражена в табл. 2, степень выраженности ГИБВ оценивалась по шкале Fazecas. В группе СКН в 76,5% случаев ГИБВ соответствовала 2–3 баллам по шкале Fazecas, в контрольной группе у 85,1% обследованных ГИБВ соответствовала 0–1 баллу по шкале Fazecas. Встречаемость ЛИ в группе СКН составила 62,7%, в контрольной группе в 100% случаев ЛИ отсутствовали, церебральные микрокровоизлияния встречались лишь у двух пациентов в группе СКН.

В результате подробного нейропсихологического исследования у обследованных пациентов было выявлено три основных подтипа СКН: 1) преимущественно НВ при мягком страдании управляющей функции с пропорциональной вовлеченностью всех трех составляющих управляющей функции (1-я подгруппа); 2) НВ в сочетании со значительным снижением интеллектуальной гибкости (СИГ; 2-я подгруппа); 3) НВ в сочетании со значительной недостаточностью когнитивного контроля (НKK; 3-я подгруппа). Статистически значимых различий между пациентами разных подгрупп по полу, возрасту и образованию не установлено, хотя пациенты 1-й подгруппы в среднем были несколько моложе пациентов из других подгрупп (табл. 3).

У пациентов из 1-й подгруппы (НВ) ведущей жалобой чаще всего были жалобы на тяжесть и/или туман в голове, ощущение «пыльной, несвежей» головы, общую рассеянность («пошел в комнату и не помню, за чем пришел»), снижение работоспособности, повышенную утомляемость. При осмотре неврологического дефицита не отмечалось.

Пациенты из 2-й подгруппы (СИГ), кроме вышеперечисленных жалоб, также сообщали, что стали выполнять привычные дела гораздо медленнее, чем раньше, испытывают значительные трудности при принятии решения. Родственники пациентов сообщали, что пациенты стали более осторожны, замкнуты, консервативны и зачастую более раздражительны. При оценке клинического неврологического статуса отмечалось снижение темпа ходьбы, шаг становился более коротким, также отмечалось расширение базы ходьбы.

Таблица 3. Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с СКН и контрольной группы по полу, возрасту, уровню образования

Table 3. Comparative characteristics of subgroups of patients with VCI and control group by gender, age and educational level

Показатель	Подгруппа пациентов с СКН			p	Контрольная группа
	1-я (НВ)	2-я (СИГ)	3-я (НKK)		
Пол, n (%):					
женщины	10 (71,4)	13 (72,2)	13 (68,4)	0,313	16 (59,3)
мужчины	4 (28,6)	5 (27,8)	6 (31,6)		11 (40,7)
Возраст, годы, M±SD	66,57±6,30	73,56±8,56	74,42±6,97	0,170	69,07±6,60
Образование, годы*, Me [25-й; 75-й перцентили]	14,50 [13,00; 15,00]	15,00 [15,00; 16,00]	16,00 [15,00; 16,00]	0,763	15,00 [15,00; 15,00]

Примечание. * — среднее число лет обучения в средней, средней профессиональной и/или высшей школе.

Третью подгруппу составили пациенты с НKK, клинически проявившимся эмоциональной лабильностью, патологической обстоятельностью с элементами резонерства при изложении жалоб и анамнеза, снижением чувства дистанции и критики. При неврологическом осмотре отмечались рефлексы орального автоматизма, положительные хватательные рефлексы.

Подробные результаты нейропсихологического тестирования пациентов с СКН, разделенных по подгруппам, представлены в табл. 4.

подгруппе (СИГ). Хотя в рамках данной работы ТСЦК был обозначен как тест для оценки в первую очередь функции внимания, частично он оценивает также и интеллектуальную гибкость. Помимо зрительного узнавания символа, в этом тесте требуется записать соответствующую цифру под символом; таким образом, пациенту приходится «переключаться» с одной программы на другую. Поэтому наихудшее выполнение этого теста пациентами 2-й подгруппы мы считаем закономерным. Кроме того, пациентам из 2-й подгруппы потребовалось значительно

Согласно полученным данным, подгруппы СКН существенно не различались между собой по результатам тестов, используемых для оценки КФ в целом (MoCA, MMSE), однако скрининговые шкалы, преимущественно оценивающие управляющую функцию (FAB, EXIT 25), значимо ($p<0,05$) хуже выполнялись пациентами из 3-й подгруппы.

Тесты на память (слухоречевую и зрительную), семантическую беглость речи имели сходные результаты среди пациентов всех трех подгрупп.

При оценке результатов тестов на внимание (TMT часть А и ТСЦК) выявлено, что они значимо хуже выполнялись во всех подгруппах СКН в сравнении с контрольной группой, с наихудшим значением ТСЦК во 2-й

Таблица 4. Результаты нейропсихологического тестирования пациентов с СКН

Table 4. Results of neuropsychological tests of patients with VCI

Тест	Подгруппа пациентов с СКН			p	Контрольная группа
	1-я (НВ)	2-я (СИГ)	3-я (НKK)		
MoCA, M±SD	25,9±2,0	24,7±1,5	24,3±2,4	0,096	29,0±1,0
FAB, M±SD	16±1	16±1	14±3	0,017*	18±1,0
EXIT 25, Me [25-й; 75-й перцентили]	15 [10; 16]	14 [11; 16]	17 [12; 19]	0,040*	6 [4; 7]
Тест рисования часов, M±SD	8±1	7±2	7±2	0,034*	10±1,0
Тест 12 слов, Me [25-й; 75-й перцентили]: непосредственное воспроизведение отсроченное воспроизведение	12 [11; 12]	11 [11; 11]	11 [10; 12]	0,055	11 [10; 12]
	12 [10; 12]	11 [10; 12]	11 [10; 12]	0,710	12 [11; 12]
Литеральные ассоциации, M±SD	13±3	12±4	13±4	0,639	17±2,0
Категориальные ассоциации, M±SD	15±3	14±3	15±5	0,444	21±3,0
TMT, Me [25-й; 75-й перцентили]: часть А часть В	46 [40; 48]	46 [39; 60]	40 [29; 55]	0,447	33 [30; 37]
	107 [86; 119]	140 [114; 168]	118 [110; 153]	0,006*	82 [60; 93]
Тест символьно-цифрового кодирования, Me [25-й; 75-й перцентили]	35 [28; 46]	26 [24; 32]	33 [26; 38]	0,009*	51 [49; 53]
Тест Струпа, субтест С, M±SD	34±9	41±11	50±17	0,006*	22±3,0
Тест зрительной памяти Бентона, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [8; 11]	10 [8; 11]	10 [10; 11]	0,562	14 [13; 15]

Таблица 5. Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с СКН по факторам риска

Table 5. Comparative characteristics of subgroups of patients with VCI by risk factors

Показатели	Подгруппа пациентов с СКН			p
	1-я (НВ)	2-я (СИГ)	3-я (НKK)	
АГ, n (%):				
контролируемая	11 (78,6)	15 (83,3)	8 (42,1)	0,016*
неконтролируемая	3 (21,4)	3 (16,7)	11 (57,9)	
СД 2-го типа, n (%):				
нет	10 (71,4)	12 (66,7)	12 (63,2)	0,390
компенсированный	2 (14,3)	6 (33,3)	4 (21,1)	
некомпенсированный	2 (14,3)	0	3 (15,8)	
Атеросклероз, n (%):				
стеноз БЦА <20%	3 (21,4)	5 (27,8)	6 (31,6)	0,852
стеноз БЦА 20–70%	11 (78,6)	12 (66,7)	12 (63,2)	
стеноз БЦА >70%	0	1 (5,6)	1 (5,3)	
Целевой уровень ХС ЛПНП, n (%):				
не достигнут	9 (64,3)	7 (38,9)	10 (52,6)	0,356
достигнут	5 (35,7)	11 (61,1)	9 (47,4)	
Число факторов риска, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [2,25; 3,00]	3,00 [2,00; 3,00]	0,638

Примечание. ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

больше времени для выполнения части В ТМТ, чем пациентам из других подгрупп.

Третья подгруппа (НKK) характеризовалась наихудшими результатами теста Струпа, среднее значение которого составило 50 с, что говорит о выраженном снижении когнитивного контроля.

При анализе факторов сердечно-сосудистого риска по подгруппам (табл. 5) стоит отметить, что в 3-й подгруппе (НKK) значительно чаще встречалась неконтролируемая АГ (57,9%). По другим факторам сосудистого риска суще-

ственных различий между подгруппами не выявлено.

При анализе данных МРТ головного мозга было установлено, что наиболее частыми типами поражения головного мозга при СКН являются ГИБВ и ЛИ. ГИБВ 2–3 по шкале Fazecas встречалась в 72,5% случаях (n=37), а один и более ЛИ — в 66,7% (n=34). Церебральные микрокровоизлияния отмечены в группе СКН лишь у трех пациентов из 51 (5,7%).

При анализе нейровизуализационной картины в исследуемых группах удалось установить, что ГИБВ была значимо более выражена (p=0,014) во 2-й подгруппе (рис. 1), а ЛИ значимо (p=0,001) чаще встречались в 3-й подгруппе пациентов (рис. 2). В 1-й подгруппе распространенность ЛИ и выраженность ГИБВ были наименьшими.

Обсуждение. Согласно полученным данным, обследованные пациенты с хроническим ЦВЗ без предшествующего в течение года до включения в наблюдение инсульта характеризовались подкорковым типом КН в виде нарушений внимания, управляющей функции и зрительной памяти. Об этом свидетельствует значительная разница с контрольной группой по интегральным показателям управляющих функций (FAB, EXIT-25) при минимальной разнице или отсутствии значимых различий по показателям эпизодической слухоречевой (тест запоминания 12 слов) и семантической (тест категориальных ассоциаций) памяти. Нарушения зрительной памяти (тест Бентона) также вполне соответствуют подкорковому типу КН, поскольку при большинстве подкорковых заболеваний отмечается более значительная вовлеченность зрительной модальности памяти по сравнению со слухоречевой [22].

Детальное нейропсихологическое исследование с применением методик, чувствительных к патологии от-

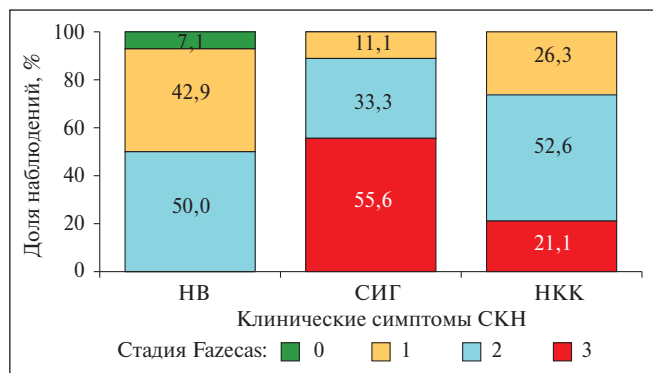


Рис. 1. Выраженность ГИБВ по шкале Fazecas в группе пациентов с СКН.

НВ — 1-я подгруппа; СИГ — 2-я подгруппа; НKK — 3-я подгруппа (здесь и на рис. 2)

Fig. 1. Severity of WMH according to the Fazecas scale in the group of patients with VCI.

AD — 1st subgroup; CFD — 2nd subgroup; CCD — 3rd subgroup (here and in Fig. 2)

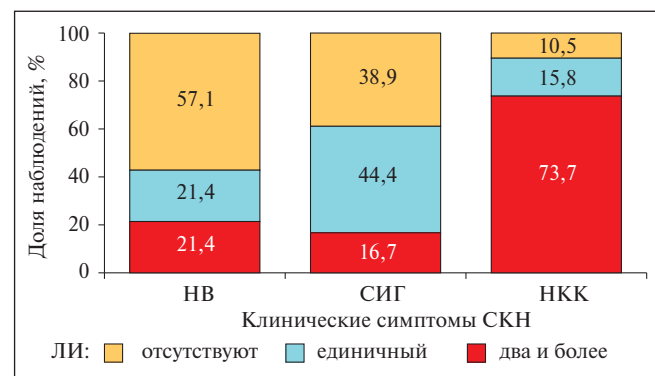


Рис. 2. Частота встречаемости ЛИ в группе пациентов с СКН

Fig. 2. Frequency of LI in the group of VCI patients

дельных составляющих внимания и управляющих функций, показало наличие среди обследованных пациентов трех основных подтипов КН, которые различались между собой по характеру и выраженности основного сосудистого патологического процесса и представленности неконтролируемой АГ.

Первый подтип КН характеризовался небольшим и достаточно пропорциональным снижением как внимания, так и трех основных составляющих управляющей функции: инициации и продуктивности познавательной деятельности, интеллектуальной гибкости и когнитивного контроля. Пациенты этой подгруппы характеризовались наименьшей выраженностью сосудистого поражения головного мозга по данным МРТ: представленность ГИБВ стадий Fazecas 2 и 3 и пациентов с одним или множественными ЛИ была в этой подгруппе пациентов значимо меньше по сравнению со 2-й и 3-й подгруппами. Обращает на себя также внимание отсутствие каких-либо клинически значимых отклонений в неврологическом статусе, что также отличало эту подгруппу пациентов от двух других. При сравнении интегральных показателей КФ привлекает внимание незначительная тенденция к более высокому баллу МоСА по сравнению с другими подгруппами. Все вышеперечисленное позволяет предположить, что в 1-ю подгруппу вошли пациенты с наиболее ранними когнитивными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии. Мы предполагаем, что основным когнитивным дефектом у этих пациентов является НВ, а недостаточность управляющей функции носит вторичный по отношению к дефициту внимания характер. Впрочем, как известно, эти две КФ достаточно трудно разделить как с фундаментальных позиций, так и методологически.

Вторая подгруппа характеризовалась сопоставимыми с 1-й подгруппой нарушениями внимания, инициации и продуктивности когнитивной деятельности, но несколько более выраженной НКК и значительно более выраженным СИГ. Последняя характеристика особенно влияла на когнитивный статус пациентов в целом и их повседневное функционирование: родственники пациентов обращали внимание на новые поведенческие особенности в виде медлительности, осторожности и трудности принятия решения в новой ситуации, иногда раздражительности. Такой тип когнитивных и поведенческих особенностей часто сочетался с нарушениями ходьбы по типу лобной дисбазии при исследовании неврологического статуса. Нейровизуализационная картина характеризовалась значимо более частой представленностью поздних стадий ГИБВ (2 и 3 по Fazecas). Как известно, прогрессирование ГИБВ в настоящее время тесно связывается с нарастанием выраженности хронической ишемии, повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера и процессами нейровоспаления [27]. Можно предположить, что в случае преобладания данных патогенетических механизмов прогрессирование СКН происходит в первую очередь за счет снижения гибкости/подвижности когнитивных процессов. Данная составляющая управляющей функции обусловлена взаимодействием нейронов дорсолатеральной лобной коры с подкорковыми базальными ганглиями (дорсолатеральная часть хвостатого ядра, бледный шар, таламус). Нейрональная связь указанных структур формирует так называемый дорсолатеральный когнитивный круг. Циркуляция возбуждения по

нейронам данного круга обеспечивает последовательное переключение с одного этапа программы на следующий. Повреждение структур данного круга будет приводить к «застреванию» на одном из этапов когнитивной программы, клинически проявляющемуся нарушением гибкости когнитивной деятельности, инертностью мышления в целом и персеверациями [28, 29]. Вероятно, нарастание ГИБВ приводит к нарушению циркуляции нейронального возбуждения между указанными структурами. Однако нам не удалось установить какие-либо факторы риска развития поражения головного мозга по данным патогенетическим механизмам: по полу, возрасту и представленности анализируемых факторов сосудистого риска данная подгруппа не отличалась от первой.

Третья подгруппа пациентов характеризовалась диспропорциональной НКК при сопоставимых с первыми двумя подгруппами НВ, инициации и продуктивности познавательной деятельности. Такой тип нарушений свидетельствует о большей вовлеченности орбитофронтальной коры или ее связей с подкорковыми структурами (вентромедиальная часть хвостатого ядра, бледный шар, таламус), формирующих вентральный когнитивный круг. Данный круг обеспечивает устойчивость внимания и целенаправленность когнитивной деятельности за счет торможения не соответствующих поставленной цели видов деятельности. Для патологии данного круга характерны повышенная отвлекаемость, импульсивность действий, снижение критики [29].

При этом общая оценка управляющей функции в этой подгруппе пациентов также была несколько ниже по сравнению с двумя другими подгруппами. В то же время оценка по шкале МоСА была приблизительно одинаковой в 3-й и 2-й подгруппах, что говорит о качественном, а не количественном характере различий между ними. Данные МРТ свидетельствуют о значимо большей встречаемости ЛИ головного мозга. Таким образом, прогрессирование СКН по типу нарастания НКК характерно для ЦВЗ с повторными «немыми» инфарктами. Клинически НКК также проявлялась некоторыми поведенческими особенностями, а именно: снижением чувства дистанции, многословием с элементами резонерства при изложении жалоб и анамнеза, негрубыми снижением критики и эмоциональной лабильностью. Неврологический статус пациентов 3-й подгруппы также характеризовался симптомами дизингибиции в виде оживления рефлексов орального автоматизма и, у части пациентов, хватательных рефлексов. Фактором риска развития более выраженной НКК, по нашим данным, была неконтролируемая АГ, которая встречалась у данных пациентов значимо чаще, чем в других подгруппах. Ассоциация неконтролируемой АГ с ЛИ и их последствиями в виде более выраженных КН представляется нам абсолютно закономерной.

Ограничением данного исследования является относительно небольшое число пациентов в группе СКН. Кроме того, не проводилось исследование биомаркеров болезни Альцгеймера, таким образом, нельзя исключить возможную роль начальных нейродегенеративных изменений в формировании КН у части пациентов [30], в особенности у пациентов с выраженной НКК. В наших предыдущих работах было показано, что НКК является достаточно характерным и ранним признаком болезни Альцгеймера [31]. Хорошо известна также роль «немых» ЛИ в ускорении клинической

манифестации данного заболевания [32]. Однако у наших пациентов не было каких-либо существенных нарушений памяти, что не позволяет в отсутствие биомаркеров доказательно говорить о наличии у них начальных стадий болезни Альцгеймера.

Заключение. Таким образом, основу СКН составляют нарушения внимания, управляющей функции и зрительной памяти. Прогрессирование ГИБВ сопровождается дальнейшим нарастанием нарушения управляющей функции за счет более выраженного СИГ, в то время как увеличение

числа ЛИ ассоциировано с большей НКК. Когнитивные особенности пациентов проявляют себя в повседневной жизни конгруэнтными изменениями поведения и связаны с определенными неврологическими характеристиками. Прослеживается связь СИГ с нарушениями походки, а НКК — с оживлением рефлексов орального автоматизма и хватательных рефлексов. Фактором риска более выраженных нарушений управляющей функции является отсутствие надлежащего контроля АД, в то время как связи с другими факторами сосудистого риска нами получено не было.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистический сборник. 2017 год. Доступно по ссылке: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (дата обращения 05.01.2022). [Total morbidity of the adult population of Russia in 2017. Statistical collection. 2017. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (accessed 05.01.2022) (In Russ.).]
2. Максудов ГА. Дисциркуляторная энцефалопатия (сосудистые заболевания нервной системы). Москва; 1975. С. 501-12. [Maksudov GA. Discirculatory encephalopathy (vascular diseases of the nervous system). Moscow; 1975. P. 501-12 (In Russ.).]
3. Шмидт ЕВ, Лунев ДК, Верещагин НВ. Дисциркуляторная энцефалопатия. В кн.: Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. Москва; 1976. С. 227-44. [Schmidt EV, Lunev DK, Vereshchagin NV. Discirculatory encephalopathy. In the book: Vascular diseases of the brain and spinal cord. Moscow; 1976. P. 227-44 (In Russ.).]
4. Парфенов ВА. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):97-102. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-97-102 [Parfenov VA. Management of patients with cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2023;15(1):97-102. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-97-102 (In Russ.).]
5. 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 AY, 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.).]
6. Biesbroek JM, Biessels GJ. Diagnosing vascular cognitive impairment: Current challenges and future perspectives. *Int J Stroke*. 2023 Jan;18(1):36-43. doi: 10.1177/17474930211073387. Epub 2022 Jan 30.
7. Локшина АБ, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Современные аспекты диагностики и лечения когнитивных нарушений (обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):83-9. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-83-89 [Lokshina AB, Zakharov VV, Vakhnina NV. Modern aspects of diagnosis and treatment of cognitive impairments (literature review). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):83-9. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-83-89 (In Russ.).]
8. Локшина АБ, Захаров ВВ, Гришина ДА и др. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 [Lokshina AB, Zakharov VV, Grishina DA, et al. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 (In Russ.).]
9. Резолюция Совета экспертов по теме «Новые возможности терапии пациентов с хронической ишемией мозга», 31 марта 2023 г. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):139-143. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-139-143 [Resolution of the Council of Experts on the topic "New treatment options for patients with chronic cerebral ischemia", March 31, 2023. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):139-43. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-139-143 (In Russ.).]
10. Sachdev P, Kalara R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014 Jul-Sep;28(3):206-18. doi: 10.17116/jnevro202312308252
11. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
12. Локшина АБ, Гришина ДА, Захаров ВВ. Сосудистые когнитивные нарушения: вопросы диагностики и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):106-13. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-106-13 [Lokshina AB, Grishina DA, Zakharov VV. Vascular cognitive impairment: issues of diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):106-13. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-106-13 (In Russ.).]
13. Старчина ЮА, Косивцова ОВ, Соколов ЕА. Ведение пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):91-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-91-97 [Starchina YuA, Kosivtsova OV, Sokolov EA. Management of patients with chronic cerebrovascular disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):91-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-91-97 (In Russ.).]
14. Sokolovic L, Hofmann MJ, Mohammad N, Kukolja J. Neuropsychological differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia: a systematic review with meta-regressions. *Front Aging Neurosci*. 2023 Nov 6;15:1267434. doi: 10.3389/fnagi.2023.1267434
15. Боголепова АН. Депрессия у пациентов с церебральной микроангиопатией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):83-90. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-83-90

- [Bogolepova AN. Depression in patients with cerebral microangiopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):83-90. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-83-90 (In Russ.)].
16. Нодель МР. Болезнь Паркинсона: фокус на нейропсихиатрические нарушения. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(3):205-11. doi: 10.37586/2686-8636-3-2020-205-211
- [Nodel MR. Parkinson's disease: focus on neuropsychiatric disorders. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(3):205-11. doi: 10.37586/2686-8636-3-2020-205-211 (In Russ.)].
17. Ализде ХИ, Рагимова АА, Федотова ЕЮ, Иллариошкин СН. Психотические нарушения при болезни Паркинсона: феноменология, патогенез, подходы к терапии (современный взгляд на проблему). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):123-9. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-123-129
- [Alizade KI, Ragimova AA, Fedotova EYu, Illarionov SN. Psychotic disorders in Parkinson's disease: phenomenology, pathogenesis, therapeutic approaches (modern view on the problem). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):123-9. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-123-129 (In Russ.)].
18. Заброва АХ, Бакулин ИС, Пойдашева АГ и др. Когнитивные нарушения и методы их терапии у пациентов с рассеянным склерозом. *Альманах клинической медицины*. 2023;51(2):110-25. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-009
- [Zabrova AKh, Bakulin IS, Poydasheva AG, et al. Cognitive impairment and its treatment in patients with multiple sclerosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(2):110-25. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-009 (In Russ.)].
19. Преображенская ИС. Деменция с тельцами Леви: клинические проявления, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(1):16-22. doi: 10.14412/2074-2711-2012-356
- [Preobrazhenskaya IS. Lewy body dementia: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1):16-22. doi: 10.14412/2074-2711-2012-356 (In Russ.)].
20. Ключников СА, Юдина ЕН, Иллариошкин СН, Иванова-Смоленская ИА. Психические нарушения при болезни Гентингтона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2S):46-51. doi: 10.14412/2074-2711-2012-2508
- [Klyushnikov SA, Yudina EN, Illarionov SN, Ivanova-Smolenskaya IA. Mental disorders in Huntington's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2S):46-51. doi: 10.14412/2074-2711-2012-2508 (In Russ.)].
21. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*. 1993 Aug;50(8):873-80. doi: 10.1001/archneur.1993.00540080076020
22. Захаров ВВ, редактор. Поведенческая неврология. Санкт-Петербург: Скифия-принт; Москва: Профмедпресс; 2022. [Zakharov VV, editor. Behavioral neurology. Saint Petersburg: Skifia-print; Moscow: Profmedpress; 2022 (In Russ.)].
23. Cristofori I, Cohen-Zimmerman S, Grafman J. Executive functions. *Handb Clin Neurol*. 2019;163:197-219. doi: 10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2
24. Jones DT, Graff-Radford J. Executive Dysfunction and the Prefrontal Cortex. *Continuum (Minneapolis)*. 2021 Dec 1;27(6):1586-601. doi: 10.1212/CON.0000000000001009
25. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-38. doi: 10.1016/S1473-4422(13)70124-8
26. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases. Fifth Edition. (DSM-V). London; 2013. Available at: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
27. LADIS Study Group. 2001-2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(6):577-88. doi: 10.1159/000334498
28. Rosvold HE. The frontal lobe system: cortical-subcortical interrelationships. *Acta Neurol Exp (Wars)*. 1972;32(2):439-60.
29. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Nicholson K. Behavior and the basal ganglia. *Adv Neurol*. 1995;65:1-28.
30. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клинико-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102
- [Shevtsova KV, Rozhkov DO, Grishina DA, et al. Biological markers of Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid: clinical and laboratory comparisons. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102 (In Russ.)].
31. Мартынова ОО, Захаров ВВ. Нарушение внимания и управляющих функций при сосудистых когнитивных нарушениях и болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск*. 2024;124(4-2):25-32. doi: 10.17116/jnevro202412404225
- [Martynova OO, Zakharov VV. Impairment of attention and executive functions in chronic cerebrovascular disease and Alzheimer's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4-2):25-32. doi: 10.17116/jnevro202412404225 (In Russ.)].
32. Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997 Mar 12;277(10):813-7.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.06.2024/03.09.2024/04.09.2024

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.

Мартынова О.О. <https://orcid.org/0000-0002-3016-540X>

Вахнина Н.В. <http://orcid.org/0000-0002-0834-4030>

Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3267>

Эффективность и безопасность кладрибина в таблетках при рассеянном склерозе в реальной клинической практике



Пешкин А.Н., Котов С.В., Тония Г.Т., Сутормин М.В., Элтайури А.Ф.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Кладрибин обладает четко определенной активностью в отношении лимфоцитов, которая приводит к их селективному истощению.

Цель исследования — определение эффективности и безопасности кладрибина в терапии рассеянного склероза (РС) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 82 пациента (57 женщин и 25 мужчин, средний возраст — $36,4 \pm 9,3$ года) с длительностью заболевания $2,2 \pm 1,5$ года. У 7 (9%) пациентов был вторично-прогрессирующий тип РС (ВПРС), у 6 (7%) — быстро прогрессирующий РС (БПРС), у 69 (84%) — высокоактивный РС (ВАРС). Согласно инструкции по применению, проводилась пероральная терапия кладрибином двумя короткими курсами (до 10 дней 1 раз в год) для оказания последующего долгосрочного воздействия на иммунную систему. Доза кладрибина рассчитывалась исходя из массы тела.

Результаты. Средняя частота обострений в год до начала терапии составила 1,6, на фоне терапии кладрибином она снизилась до 0,2. У 18 (22%) пациентов наблюдалось обострение по окончании первого курса терапии кладрибином, у одного пациента (2,6%) — после второго курса. Таким образом, число обострений снизилось на 78% к концу первого года наблюдения и на 97,4% — к концу второго года. До начала терапии нарушения по шкале EDSS составили $3,2 \pm 2,5$ балла, после первого курса — $3,6 \pm 2,5$ балла, после второго курса — $3,4 \pm 2,5$ балла ($p > 0,05$). По результатам МРТ отмечено снижение активности заболевания на 83% после первого курса терапии кладрибином и на 97,4% после второго курса. Ни у одного из наблюдавшихся нами пациентов не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений.

Заключение. В условиях реальной клинической практики в популяции больных РС с частыми обострениями и быстрым нарастанием инвалидизации (ВПРС, БПРС, ВАРС) были продемонстрированы эффективность и безопасность кладрибина.

Ключевые слова: кладрибин; рассеянный склероз; NEDA; иммуносупрессия.

Контакты: Александр Николаевич Пешкин; a.peshkin@monikiweb.ru

Для ссылки: Пешкин АН, Котов СВ, Тония ГТ, Сутормин МВ, Элтайури АФ. Эффективность и безопасность кладрибина в таблетках при рассеянном склерозе в реальной клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):54–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-54-59

Efficacy and safety of cladribine tablets in multiple sclerosis in real-world clinical practice

Peshkin A.N., Kotov S.V., Tonia G.T., Sutormin M.V., Eltayoury A.F.

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow
61/2, Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Cladribine has a well-defined activity against lymphocytes, leading to their selective depletion.

Objective: to determine the efficacy and safety of cladribine in the treatment of multiple sclerosis (MS) in real-world clinical practice.

Material and methods. The study involved 82 patients (57 women and 25 men, mean age 36.4 ± 9.3 years) with a disease duration of 2.2 ± 1.5 years. Seven (9%) patients had secondary progressive MS (SPMS), 6 (7%) had rapidly progressive MS (RPMS) and 69 (84%) had highly active MS (HAMS). According to the instructions for use, oral therapy with cladribine was administered in two short courses (up to 10 days per year) to achieve a long-term effect on the immune system. The dose of cladribine was calculated based on the body weight.

Results. The average frequency of exacerbations per year before starting therapy was 1.6, while it decreased to 0.2 during cladribine therapy. An exacerbation was observed in 18 patients (22%) at the end of the first course of cladribine treatment and in one patient (2.6%) after the second treatment course. Thus, the number of exacerbations decreased by 78% after the first year of treatment and by 97.4% after the second year of treatment. The mean EDSS score was 3.2 ± 2.5 points before the start of treatment, 3.6 ± 2.5 points after the first course of treatment and 3.4 ± 2.5 points after the second course ($p > 0.05$). MRI results showed a decrease in disease activity by 83% after the first course of cladribine therapy and by 97.4% after the second course. No serious adverse events occurred in any of the patients.

Conclusion. We demonstrated efficacy and safety of cladribine in real-life clinical practice in MS patients with frequent exacerbations and rapid disability progression (SPMS, RPMS, HAMS).

Keywords: cladribine; multiple sclerosis; NEDA; immunosuppression.

Contact: Aleksandr Nikolaevich Peshkin; a.peshkin@monikiweb.ru

For reference: Peshkin AN, Kotov SV, Tonya GT, Sutormin MV, Eltayuri AF. Efficacy and safety of cladribine tablets in multiple sclerosis in real-world clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):54–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-54-59

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое развивается у генетически предрасположенных людей под воздействием ряда экзогенных факторов. Это одно из самых часто встречающихся неврологических заболеваний, поражающее молодых людей, с распространенностью более 2,8 млн человек в мире [1].

Заболевание характеризуется эпизодами воспаления, демиелинизации и аксональной дегенерации в ЦНС. Согласно действующим клиническим рекомендациям, выделяют три типа РС: ремиттирующий, первично-прогрессирующий и вторично-прогрессирующий (ВППРС). С учетом особенностей течения выделяют особые формы РС.

Быстропрогрессирующий РС (БПРС) — тип течения РС на фоне отсутствия терапии («наивные» пациенты). При данном типе в течение одного года наблюдения имеют место два или более обострения с подтвержденным усилением инвалидизации и выявлением одного или нескольких контрастируемых очагов на T1-взвешенных изображениях или увеличением количества очагов на T2-взвешенных изображениях по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и/или спинного мозга в сравнении с предшествующим исследованием. Ключевым моментом данного определения является инвалидизирующий характер обострений.

Высокоактивный РС (ВАРС) — тип течения РС с характеристиками, возникающими на фоне проводимой терапии, на основании которых необходимо принятие решения об эскалации терапии.

Лечение РС претерпело существенные изменения за последние два десятилетия благодаря разработке высокоэффективных препаратов, изменяющих течение РС (ВЭ-ПИТРС). Эти методы лечения направлены на уменьшение частоты обострений, замедление прогрессирования и предотвращение поражения ЦНС, выявляемого на МРТ [2]. Среди новейших препаратов можно выделить кладрибин в таблетках, 2-хлоро-2'-дезоксиденозин — нуклеозидный аналог 2'-дезоксиденозина, обладающий четко определенной активностью в отношении лимфоцитов, которая приводит к их селективному истощению [3]. И, что наиболее важно, кладрибин воздействует преимущественно на адаптивную иммунную систему, щадя клетки врожденного иммунитета и тем самым снижая риск инфекций.

Механизм действия кладрибина основан на его способности нарушать синтез ДНК в лимфоцитах, что приводит к избирательному уменьшению числа В- и Т-клеток, которые являются ключевыми в патогенезе РС. Кладрибин назначается перорально по схеме дозирования, состоящей из двух коротких ежегодных курсов, каждый из которых длится несколько дней, с последующими длительными периодами без терапии [4]. Такой пульсовый подход направлен на максимизацию эффективности при минимизации риска побочных эффектов, особенно инфекций, которые представляют собой известный класс-специфический побочный эффект иммуносупрессивной терапии.

Эффективность кладрибина была первоначально продемонстрирована в ключевых клинических исследованиях, в частности, в исследовании CLARITY (Cladribine Tablets Treating MS Orally) и CLARITY Extension [5, 6]. У большинства пациентов не наблюдалось обострений и они не нуждались в терапии по прошествии двух лет [7], что подтверждает долговременную эффективность кладрибина в снижении частоты обострений [8].

Тем не менее, хотя результаты клинических исследований являются многообещающими, они не всегда непосредственно переносятся в реальную клиническую практику. Клинические исследования часто включают тщательно отобранные группы пациентов и контролируемые условия, которые могут не отражать более широкую и разнообразную популяцию, встречающуюся в повседневной практике. Пациенты в клинических испытаниях обычно моложе, имеют меньше сопутствующих заболеваний и тщательнее следуют режиму лечения по сравнению с теми, с кем сталкиваются врачи в рутинной практике. Относительно короткая продолжительность большинства клинических испытаний также ограничивает возможность полной оценки долгосрочной безопасности и эффективности терапии, особенно при хроническом заболевании, таком как РС.

Дополнительные данные необходимы для понимания того, как такие препараты, как кладрибин, работают в сложных условиях повседневной клинической практики. Также они предоставляют информацию об эффективности, безопасности и переносимости препаратов в более широкой и разнообразной популяции пациентов.

Существуют две стратегии лечения РС: метод эскалации и индукции. Метод эскалации предусматривает первичное назначение ПИТРС из группы умеренной эффективности (первой линии). При недостаточном ответе на данную терапию происходит перевод на ВЭ-ПИТРС (второй линии) [9].

Метод индукции предусматривает использование ВЭ-ПИТРС в качестве препаратов первого выбора у пациентов с РС на момент постановки диагноза, независимо от их возраста или уровня инвалидизации [10]. Использование ВЭ-ПИТРС на ранних стадиях РС направлено на уменьшение высокой воспалительной активности, приводящей к потере нейронов и атрофии мозга, сохранение тканей мозга и неврологического резерва в долгосрочной перспективе. Эта стратегия аналогична ранним агрессивным подходам к лечению других иммуноопосредованных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, что, как известно, улучшает долгосрочные клинические результаты.

ВЭ-ПИТРС отличаются от умеренно эффективных тем, что они более действенно снижают активность РС [11]. Это привело к сдвигу в лечении заболевания в сторону достижения оценки результатов, известной как отсутствие признаков активности заболевания (no evidence of disease activity, NEDA) [12].

NEDA — это комплексная оценка, основанная как на клинических, так и на рентгенологических критериях для оценки эффективности лечения у пациентов с РС. Наиболее распространенное определение NEDA — NEDA-3 — представляет собой совокупность трех взаимосвязанных показателей, а именно: отсутствие клинических рецидивов, отсутствие устойчивого прогрессирования инвалидизации [определяемого как отсутствие увеличения показателя по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS)] и отсутствие активности, наблюдаемой на МРТ, в течение определенного периода времени, обычно 12 мес [13].

Концепция NEDA изучалась преимущественно в клинических исследованиях, но растет интерес к ее использованию в качестве инструмента, помогающего пациентам и медицинским работникам принимать решения о тактике лечения и оценке эффективности проводимой терапии.

Целью нашего исследования было определение эффективности и безопасности кладрибина в терапии ВАРС в рутинной практике.

Материал и методы. На базе Центра рассеянного склероза МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

в 2022–2024 гг. было выполнено открытое наблюдательное проспективно-ретроспективное исследование, проведение которого было одобрено Независимым комитетом по этике МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол №8 от 13.06.2022). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В исследовании приняли участие 82 пациента с активным течением заболевания. В соответствии с инструкцией по применению проводилась пероральная терапия кладрибином двумя короткими курсами (до 10 дней 1 раз в год) для оказания последующего долгосрочного воздействия на иммунную систему. Доза кладрибина рассчитывалась исходя из массы тела.

Критерии включения:

- пациенты, подписавшие информированное согласие;
- пациенты с ВАРС.

Критерии исключения:

- добровольный отказ пациента от исследования;
- нарушение протокола исследования.

Всем пациентам проведено клинико-неврологическое обследование с целью отбора в соответствии с критериями включения/исключения. Оценка неврологических нарушений выполнялась с использованием шкалы EDSS.

До начала терапии и через последующие 6 мес всем пациентам выполнялась МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением и проводились оценка по шкале EDSS. Шесть пациентов (7%) не принимали ПИТРС до назначения кладрибина, остальные получали препараты интерфероновой группы, терифлуномид или глатирамера ацетат, один пациент (1%) был переведен на кладрибин после завершения курса натализумаба.

Эффективность терапии определяли по трем основным показателям: динамика неврологического статуса, число обострений, показатели МРТ (наличие новых и/или «активных» очагов) до начала лечения и через 1 год после смены терапии.

В исследовании приняли участие 82 пациента (57 женщин и 25 мужчин; средний возраст — $36,4 \pm 9,3$ года); длительность заболевания составила $2,2 \pm 1,5$ года, у 7 (9%) пациентов был ВПРС с активностью, у 6 (7%) — БПРС, у 69 (84%) — ВАРС (табл. 1). Средний балл EDSS составил $3,2 \pm 1,7$. Завершили полный двухгодичный курс терапии кладрибином 38 (46%) пациентов, прошли первый курс менее 1 года назад — 44 (54%).

Состав пациентов в зависимости от предшествующей терапии представлен в табл. 2.

Для статистической обработки данных использовали программу StatPlus Pro 7.6.5.0. Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$), категориальные порядковые данные — в виде медианы и квартилей (Me [25-й; 75-й перцентили]). Нормальность распределения оценивали при помощи критерия д'Агостино–Пирсона. При анализе качественных порядковых данных, распределенных по закону, отличному от закона нормального распределения, для попарного сравнения зависимых выборок применяли непараметрический тест Вилкоксона, для сравнения независимых выборок — тест Манна–Уитни. Для сравнения бинарных показателей использовали критерий χ^2 .

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель	Значение
Число пациентов, n (%):	
всего	82 (100)
женщины	57 (69,5)
мужчины	25 (30,5)
Средний возраст пациентов, годы, $M \pm SD$	$36,4 \pm 9,3$
EDSS, баллы, $M \pm SD$	$3,2 \pm 2,5$
Средняя длительность РС, годы, $M \pm SD$	$2,2 \pm 1,5$
Тип РС, n (%):	
БПРС	6 (7)
ВАРС	69 (84)
ВПРС с активностью	7 (9)

Таблица 2. Распределение пациентов ($n=82$), получавших терапию кладрибином, в зависимости от предшествующей терапии

Table 2. Distribution of patients ($n=82$) treated with cladribine according to previous therapy

Предшествующая терапия	Число пациентов, n (%)
Без ПИТРС	6 (7)
Последний препарат перед назначением кладрибина:	
интерфероны	57 (70)
глатирамера ацетат	10 (12)
терифлуномид	8 (10)
натализумаб	1 (1)

Результаты. Средняя частота обострений до начала терапии составила 1,6. У 18 (22%) пациентов наблюдалось обострение по окончании первого года наблюдения, у одного больного (2,6%) — после второго года. Таким образом, среднегодовая частота всех обострений на фоне кладрибина составила 0,2 события в год.

До начала терапии средний балл по EDSS составил $3,2 \pm 2,5$, после первого курса — $3,6 \pm 2,5$, после второго курса — $3,4 \pm 2,5$ ($p > 0,05$).

По результатам МРТ, после окончания первого курса кладрибина у 14 (17%) пациентов наблюдалась активность, при этом у четырех пациентов выявлены очаги с накоплением гадолиния, у 10 больных были новые «неактивные» очаги. После второго курса у одного пациента (2,6%) наблюдалась Gd+ очаги на T1-взвешенных изображениях. Таким образом, отмечено снижение активности заболевания по данным МРТ на 83% после первого курса кладрибина и на 97,4% после второго курса (рис. 1).

Пациенты, принимавшие кладрибин в таблетках, не испытывали серьезных побочных эффектов. Не было отмечено увеличения частоты инфекционных заболеваний. У 73% пациентов отмечено снижение уровня лимфоцитов после первого курса лечения (максимальное снижение до 0,4). Однако к концу первого года уровень лимфоцитов вернулся к норме у всех пациентов. Подобные результаты были получены и после второго курса лечения.

Далее нами была проанализирована эффективность терапии кладрибином в зависимости от типа течения РС (табл. 3). В процессе терапии не произошло существенных изменений уровня инвалидизации по показателю EDSS у всех пациентов, поэтому здесь отражены только данные о числе обострений и показателей активности по МРТ в течение года до начала терапии кладрибином, через 1 и 2 года после ее начала. Хотя число пациентов с БПРС, ВАРС и ВПРС было несопоставимо и поэтому статистическую значимость отличий учесть было невозможно, однако можно отметить, что наиболее выраженное улучшение состояния отмечено у «наивных» пациентов. К концу второго года терапии наличие обострения и активность на МРТ, но без существенного изменения уровня инвалидизации, было зарегистрировано только у одного пациента с ВАРС. Для большей наглядности данные представлены на рис. 2.

Далее мы проанализировали эффективность терапии кладрибином в зависимости от предшествующей терапии

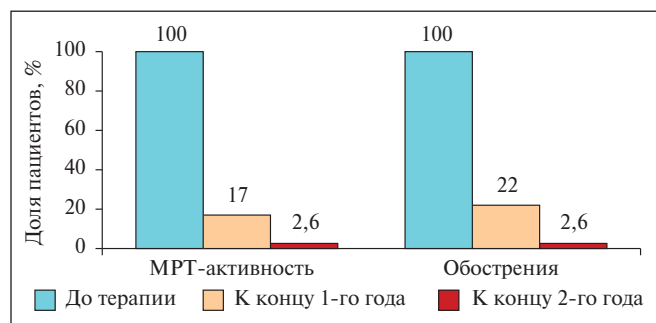


Рис. 1. Динамика показателей NEDA на фоне терапии кладрибином, %

Fig. 1. Dynamics of NEDA during cladribine therapy, %

(табл. 4). Число пациентов, получавших предшествующую терапию различными препаратами интерферонов, глатирамера ацетатом или терифлуномидом, также было различным, но положительный эффект вплоть до полного прекращения обострений и отсутствия активности на МРТ отмечен у всех пациентов, получавших терапию вышеперечисленными препаратами, за исключением одного пациента с ВАРС. Балл EDSS существенно не менялся.

Обсуждение. Таким образом, в результате проведенного исследования в условиях реальной клинической практики в популяции больных РС с частыми обострениями и нарастанием инвалидизации были продемонстрированы эффективность и безопасность кладрибина в лечении пациентов с БПРС, ВАРС и ВПРС с обострениями. Эффективность в отношении снижения числа обострений достигла 78% в конце первого года наблюдения, 97,4% — в конце второго года, в отношении снижения активности

Таблица 3. Динамика показателей NEDA в зависимости от типа течения РС
Table 3. Dynamics of No Evidence of Disease Activity (NEDA) status depending on the type of MS course

Показатель	Тип течения РС		
	БПРС (n=6)	ВАРС (n=69)	ВПРС (n=7)
Обострения, n (%):			
до терапии	6 (100)	68 (99)	7 (100)
после первого курса	0	15 (22)	3 (43)
после второго курса	0	1 (1,4)	0
МРТ-активность, n (%):			
до терапии	6 (100)	42 (61)	7 (100)
после первого курса	1 (17)	10 (14)	3 (43)
после второго курса	0	1 (1,4)	0

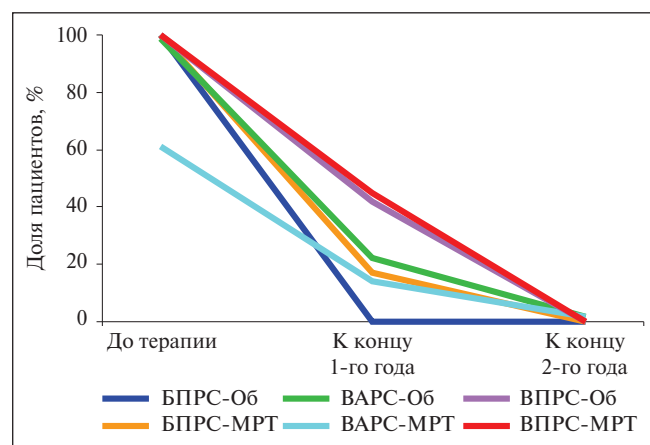


Рис. 2. Динамика числа пациентов, у которых были отмечены обострения и активность на МРТ, в течение курса терапии кладрибином, %.

Об — доля больных с зафиксированными обострениями; МРТ — доля больных, у которых выявлена активность на МРТ

Fig. 2. Dynamics of the number of patients with exacerbations and activity on MRI during cladribine therapy

Таблица 4. Достижение показателей NEDA в зависимости от предшествующего ПИТРС
Table 4. Achievement of NEDA criteria depending on previous disease-modifying therapies (DMTs)

Показатель	Предшествующая терапия		
	интерфероны (n=57)	глатирамера ацетат (n=10)	терифлуноמיד (n=8)
Обострения, n (%):			
до терапии	57 (100)	10 (100)	8 (100)
после первого курса	12 (21)	2 (20)	4 (50)
после второго курса	1 (2)	0	0
МРТ-активность, n (%):			
до терапии	43 (75)	2 (20)	4 (50)
после первого курса	11 (19)	2 (20)	0
после второго курса	1 (2)	0	0

на МРТ – 87 и 97,4% соответственно. Статистически значимых изменений EDSS за весь период терапии не зарегистрировано. Ни у одного из наблюдавшихся нами пациентов не зарегистрировано также серьезных нежелательных явлений.

К сожалению, нами не проводились исследования динамики атрофических изменений головного мозга, что отражает действие ПИТРС на процессы нейродегенерации. Полученный нами небольшой объем наблюдений за уровнем фракционной анизотропии пирамидного тракта в процессе терапии кладрибином продемонстрировал отсутствие статистически значимого снижения этого показателя в динамике, что косвенно указывает на торможение процессов нейродегенерации, однако это исследование требует продолжения.

Развивающийся спектр средств лечения РС, включая терапию иммунной реконституции кладрибином, представляет ряд высокоэффективных вариантов лечения РС. Терапия иммунной реконституции предпочтительнее поддерживающей терапии, потому что она проводится в виде коротких курсов, с последующей долгосрочной ремиссией, и не связана с хронической иммуносупрессией. У 73% наблюдавшихся нами пациентов было отмечено снижение общего числа лимфоцитов после первого и второго курсов терапии кладрибином с последующим восстановлением показателей. В данном случае следует рассматривать появление лимфопении после приема кладрибина как проявление эффективности действия препарата. Дальнейшие исследования в области изучения субпопуляций Т- и В-лимфоцитов в процессе восстановления иммунитета после

окончания курса представляют практический интерес, особенно в отношении пулов с высоким активационным потенциалом.

Дальнейшая оценка долгосрочной ремиссии заболевания после лечения кладрибином в исследованиях CLARITY и CLARITY Extension показала, что балл EDSS оставался стабильным в течение 5 лет с начала приема более чем у 50% пациентов [14]. В отсутствие сравнительных испытаний один на один, сетевой метаанализ, включая данные исследования CLARITY и клинических испытаний других пероральных ПИТРС, показал, что кладрибин был более эффективен в достижении NEDA, чем диметилфу-

марат и терифлуноמיד [15]. В нашем исследовании мы лишь увидели драматическое убывание активности прогрессирующего РС с обострениями при переходе на терапию кладрибином после неоптимального ответа на терапию интерферонами, глатирамера ацетатом и терифлуномидом.

В целом, терапия иммунной реконституции связана с более низким риском кумулятивных нежелательных явлений, которые часто наблюдаются при хронической иммуносупрессии, что соответствовало и результатам наших наблюдений. Об отсутствии существенных нежелательных явлений свидетельствует и то, что все пациенты, начавшие курс лечения кладрибином, завершили его или близки к завершению.

Заключение. В результате проведенного исследования в процессе рутинной клинической практики были продемонстрированы высокая эффективность и безопасность применения кладрибина в терапии пациентов с активно протекающим РС, причем терапия этим препаратом оказалась эффективной как у пациентов с ВАРС и больных с ВПРС с обострениями, так и у «наивных» пациентов с БПРС, у которых отмечены исходно высокая частота обострений и прогрессирующее нарастание инвалидизации по данным EDSS. Учитывая тенденцию к обратной корреляции между длительностью заболевания, частотой обострений и эффектом от терапии кладрибином, представляется целесообразным рассматривать старт терапии кладрибином или перевод на такую терапию пациентов с прогрессирующим РС с обострениями в ранние сроки, не дожидаясь накопления инвалидизации в процессе перебора ПИТРС первой линии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014 Sep 9;83(11):1022-4. doi: 10.1212/WNL.0000000000000768

2. Amin M, Hersh CM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag*. 2023 Feb;13(1):47-70. doi: 10.2217/nmt-2021-0058. Epub 2022 Oct 31.

3. Simpson A, Mowry EM, Newsome SD. Early Aggressive Treatment Approaches for Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2021;23(7):19. doi: 10.1007/s11940-021-00677-1. Epub 2021 May 15.

4. Giovannoni G, Mathews J. Cladribine Tablets for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Clinician's Review. *Neurol Ther*. 2022 Jun;11(2):571-95. doi: 10.1007/s40120-022-00339-7. Epub 2022 Mar 23.

5. Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017 Oct;14(4):874-87. doi: 10.1007/s13311-017-0573-4

6. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):416-26. doi: 10.1056/NEJMoa0902533. Epub 2010 Jan 20.

7. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(12):1594-604. doi: 10.1177/1352458517727603. Epub 2017 Sep 5.
8. De Stefano N, Sormani MP, Giovannoni G, et al. Analysis of frequency and severity of relapses in multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets or placebo: The CLARITY and CLARITY Extension studies. *Mult Scler*. 2022 Jan;28(1):111-20. doi: 10.1177/13524585211010294. Epub 2021 May 10.
9. Бойко АН, Бойко ОВ, Гусев ЕИ. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2014;114(10-2):77-91. [Boyko AN, Boyko OV, Gusev EI. The choice of the optimal drug for pathogenic treatment of multiple sclerosis: a current state of the problem (a review). *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(10-2):77-91 (In Russ.)].
10. Котов СВ, Якушина ТИ, Новикова ЕС и др. Применение моноклональных антител в лечении больных высокоактивным рассеянным склерозом в реальной клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023;123(7-2):77-83. [Kotov SV, Yakushina TI, Novikova ES, et al. The use of monoclonal antibodies in the treatment of patients with high-active multiple sclerosis in real clinical practice. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(7-2):77-83. doi: 10.17116/jnevro202312307277 (In Russ.)].
11. Елисеева ДД, Васильев АВ, Абрамова АА и др. Терапия моноклональными антителами быстро прогрессирующего и высокоактивного рассеянного склероза в эпоху пандемии COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(7-2):31-6. doi: 10.17116/jnevro202112107231 [Eliseeva DD, Vasilyev AV, Abramova AA, et al. Monoclonal antibody therapies for rapidly progressive and highly active multiple sclerosis in the era of the COVID-19 pandemic. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(7-2):31-6. doi: 10.17116/jnevro202112107231 (In Russ.)].
12. Журавлева МВ, Давыдовская МВ, Лучинина ЕВ и др. Сравнение клинических преимуществ препаратов второй линии, изменяющих течение рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):148-53. doi: 10.17116/jnevro2020120081148 [Zhuravleva MV, Davydovskaya MV, Luchinina EV, et al. Comparison of the clinical benefits of second-line drugs modifying the course of multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(8):148-53. doi: 10.17116/jnevro2020120081148 (In Russ.)].
13. Бойко АН, Гусева МР, Хачанова НВ, Гусев ЕИ. Вопросы современной терминологии при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(8-2):121-7. doi: 10.17116/jnevro2018118082121 [Boyko AN, Guseva MR, Khachanova NV, Gusev EI. Issues of the current terminology in multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(8-2):121-7. doi: 10.17116/jnevro2018118082121 (In Russ.)].
14. Giovannoni G, Comi G, Rammohan K, et al. Long-Term Disease Stability Assessed by the Expanded Disability Status Scale in Patients Treated with Cladribine Tablets 3.5 mg/kg for Relapsing Multiple Sclerosis: An Exploratory Post Hoc Analysis of the CLARITY and CLARITY Extension Studies. *Adv Ther*. 2021 Sep;38(9):4975-85. doi: 10.1007/s12325-021-01865-w. Epub 2021 Aug 9.
15. Bartosik-Psujek H, Kaczynski L, Gorecka M, et al. Cladribine tablets versus other disease-modifying oral drugs in achieving no evidence of disease activity (NEDA) in multiple sclerosis-A systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Apr;49:102769. doi: 10.1016/j.msard.2021.102769. Epub 2021 Jan 16.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
11.07.2024/26.09.2024/27.09.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Мерк». 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 Merck. 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.

Пешкин А.Н. <https://orcid.org/0009-0009-9726-7679>
Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>
Тония Г.Т. <https://orcid.org/0009-0003-3973-5362>
Сутормин М.В. <https://orcid.org/0009-0004-8742-6182>
Элтайური А.Ф. <https://orcid.org/0009-0004-7263-3533>

Опыт применения российского ризатриптана 10 мг в таблетках в рутинной клинической практике: результаты многоцентрового пострегистрационного наблюдательного исследования «ОПЫТ»

Табеева Г.Р.¹, Данилов А.Б.^{2,3}, Корешкина М.И.⁴, Якупов Э.З.⁵, Амелин А.В.^{6,7}, Артамонов А.А.⁸

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и ²кафедра нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³Ассоциация Междисциплинарной Медицины, Москва; ⁴Центр лечения головной боли клиники «Медицинская коллегия», Санкт-Петербург; ⁵Нейроклиника и Образовательный центр профессора Якупова, Казань; ⁶кафедра неврологии и ⁷лаборатория нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁸ООО «НоваМедика», Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Россия, 107113, Москва, ул. 3-я Рыбинская, 18, стр. 19; ⁴Россия, 197046, Санкт-Петербург, ул. Мичуринская, 1;

⁵Россия, 420043, Казань, ул. Достоевского, 52; ^{6,7}Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8;

⁸Россия, 125124, Москва, ул. 3-я Ямского Поля, 18

Одной из ключевых медиаторных систем, вовлеченных в патогенез мигрени, является серотонинергическая система, что обусловило разработку и внедрение в клиническую практику агонистов серотониновых 5-HT₁-рецепторов (триптанов) в качестве основных средств для купирования мигренозных приступов. Агонисты серотониновых 5-HT₁-рецепторов обладают высокой селективностью к рецепторам подтипов 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D}, что обеспечивает их эффективное воздействие на патогенез развития приступа мигрени.

Цель исследования — оценка эффективности препарата Релонова в отношении купирования четырех приступов мигрени средней или тяжелой интенсивности после приема стандартной дозы препарата у амбулаторных пациентов в условиях реальной клинической практики, в том числе оценка скорости купирования приступа, влияние препарата на интенсивность головной боли, сопутствующих симптомов и общее состояние пациента.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 415 пациентов с мигренью (319 женщин и 96 мужчин; средний возраст — 35,7±7,8 года). Проанализировано 1660 приступов мигрени. Среднее число дней с мигренью в месяц составило 6,72±3,99. Приступы мигрени с аурой отмечались у 125 (30,1%) пациентов. Пациенты купировали по четыре приступа мигрени и заполняли дневники самонаблюдения. Эффективность лечения оценивали согласно алгоритму Консенсуса Европейской федерации головной боли по определению эффективного лечения приступа мигрени.

Результаты. После приема препарата Релонова боль стала слабой или полностью отсутствовала у 52% пациентов через 30 мин у 76% — через 1 ч, у 93% — через 2 ч, у 99% — через 4 ч, у 99% пациентов — через 24 ч. Возврат головной боли произошел в 8,8% приступов. Дополнительная обезболивающая терапия через 30 мин потребовалась в 14% случаев, далее частота не превышала 2%. Нежелательные явления наблюдались у 4% пациентов и были легкими. Подавляющее большинство (90%) участников исследования успешно купировали по три приступа и явились респондерами.

Заключение. Препарат Релонова является эффективным и безопасным средством купирования приступов мигрени и может быть рекомендован к применению в ежедневной клинической практике.

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

Контакты: Гюзаль Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Данилов АБ, Корешкина МИ, Якупов ЭЗ, Амелин АВ, Артамонов АА. Опыт применения российского ризатриптана 10 мг в таблетках в рутинной клинической практике: результаты многоцентрового пострегистрационного наблюдательного исследования «ОПЫТ». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):60–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-60-68

**Experience of using Russian rizatriptan 10 mg tablets in routine clinical practice:
results of a multicenter post-registration observational study "OPYT"**

Tabeeva G.R.¹, Danilov A.B.^{2,3}, Koreshkina M.I.⁴, Yakupov E.Z.⁵, Amelin A.V.^{6,7}, Artamonov A.A.⁸

¹Department of Nervous Diseases and Neurosurgery and ²Department of Nervous System Diseases, Institute of Professional Education, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ³Association of Interdisciplinary Medicine, Moscow; ⁴Headache Treatment Center of the "Medical Collegium" Clinic, St. Petersburg; ⁵Professor Yakupov's Neuroclinic and Educational Center, Kazan; ⁶Department of Neurology and ⁷Laboratory of Neurophysiology and Pharmacology of Pain, A.V. Waldman Institute of Pharmacology, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁸NovaMedica LLC, Moscow ¹¹, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²⁸, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ³¹⁸, 3rd Rybinskaya St., Build. 19, Moscow 107113, Russia; ⁴¹, Michurinskaya St., St. Petersburg 197046, Russia; ⁵², Dostoevskogo St., Kazan 420043, Russia; ^{676–8}, L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia; ⁸¹⁸, 3rd Yamskogo Polya St., Moscow 125124, Russia

One of the key mediator systems involved in the pathogenesis of migraine is the serotonergic system, which led to the development and introduction of serotonin 5-HT₁ receptor agonists (triptans) into clinical practice as the most important means of preventing migraine attacks. Serotonin 5-HT₁ receptor agonists have a high selectivity for the 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor subtypes, which ensures their effect on the pathogenesis of migraine attack development.

Objective: to evaluate the efficacy of a standard dose of Relonova in the relief of four moderate to severe migraine attacks in outpatients in real-life clinical practice, including assessment of the rate of attack relief, the effect of the drug on headache intensity, concomitant symptoms and the general condition of the patient.

Material and methods. The study involved 415 patients with migraine (319 women and 96 men; mean age 35.7±7.8 years). A total of 1660 migraine attacks were analyzed. The average number of migraine days per month was 6.72±3.99. Migraine attacks with aura were observed in 125 patients (30.1%). Patients stopped four migraine attacks and filled out self-monitoring diaries. Treatment efficacy was assessed according to the European Headache Federation (EHF) Consensus Algorithm for Determining Effective Treatment of a Migraine Attack.

Results. After taking Relonova, pain became mild or disappeared completely in 30 minutes in 52% of patients, in 76% in 1 hour, in 93% in 2 hours, in 99% in 4 hours and in 99% of patients in 24 hours. A recurrence of the headache occurred in 8.8% of the attacks. Additional analgesic treatment after 30 minutes was required in 14% of cases, after which period the frequency did not exceed 2%. Adverse events were observed in 4% of patients and were mild. The overwhelming majority (90%) of study participants were able to successfully terminate three attacks and were responders.

Conclusion. Relonova is an effective and safe agent to stop migraine attack and can be recommended for use in daily clinical practice.

Keywords: migraine; triptans; attack relief; rizatriptan; Relonova.

Contact: Guzyal Rafkatovna Tabeeva; gtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR, Danilov AB, Koreshkina MI, Yakupov EZ, Amelin AV, Artamonov AA. Experience of using Russian rizatriptan 10 mg tablets in routine clinical practice: results of a multicenter post-registration observational study "OPYT". *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(5):60–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-60-68

Мигрень – это одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний, которое характеризуется периодическими приступами интенсивной головной боли (ГБ), часто сопровождающейся тошнотой, рвотой, а также свето- и звукобоязнью. Согласно данным эпидемиологических исследований, мигренью страдают до 12% населения по всему миру, с более высокой распространенностью среди женщин (до 18%) по сравнению с мужчинами (около 6%) [1]. Мигрень существенно снижает качество жизни пациентов и приводит к значительным социально-экономическим потерям, в том числе в виде временной нетрудоспособности и снижения производительности труда [2].

Патофизиология мигрени до конца не изучена, однако считается, что центральную роль в развитии приступа играют изменения активности тригеминоваскулярной системы и нарушение регуляции сосудистого тонуса головного мозга [3]. Одной из ключевых медиаторных систем, вовлеченных в патогенез мигрени, является серотонинергическая система, что обусловило разработку и внедрение в клиническую практику агонистов серотониновых 5-HT₁-рецепторов (триптанов) в качестве основных средств для купирования мигренозных приступов [4].

Агонисты серотониновых 5-HT₁-рецепторов обладают высокой селективностью к рецепторам подтипов 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D}, что обеспечивает их эффективное воздействие на сосудистый компонент патогенеза мигрени. Эти препараты вызывают вазоконстрикцию чрезмерно расширенных интра- и экстракраниальных сосудов, а также ингибируют высвобождение провоспалительных нейропептидов, таких как кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP), субстанция Р и нейрокинин А, что приводит к снижению воспалительного процесса и купированию болевого синдрома [5].

Эффективность триптанов в купировании приступов мигрени была подтверждена в ряде клинических исследований, которые продемонстрировали их превосходство над плацебо и другими классами антимигренозных препаратов, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и эрготамины [6]. Триптаны показали высокую эффективность в отношении купирования не только ГБ, но и сопутствующих мигрени симптомов, таких как тошнота и светобоязнь, при этом их применение ассоциируется с низким риском побочных эффектов при условии соблюдения рекомендуемых дозировок и учета противопоказаний [7].

Внедрение агонистов серотониновых 5-HT₁-рецепторов в клиническую практику значительно улучшило прогноз

для пациентов с мигренью, однако остаются нерешенными вопросы, связанные с выбором оптимального препарата для конкретного пациента и снижением риска рецидива ГБ после применения триптанов [8]. Таким образом, дальнейшее исследование их эффективности и безопасности, а также их места в комплексной терапии мигрени остается актуальной задачей современной клинической практики.

Под руководством Института междисциплинарной медицины проведено несравнительное наблюдательное исследование препарата Релонова® (ризатриптан 10 мг), целью которого было определение его эффективности и безопасности в купировании приступов мигрени в реальной клинической практике.

Материал и методы. Открытое многоцентровое исследование проведено в полном соответствии со всеми этическими нормами Хельсинкской декларации. Все включенные пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование было включено 500 амбулаторных пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 50 лет с давностью диагноза мигрень (с аурой и без ауры) не менее 6 мес. Длительность наблюдения для каждого пациента составила до 70 дней.

Каждый пациент в рамках исследования осуществлял два визита к своему лечащему врачу: 1-й визит — в начале исследования; 2-й визит — после купирования четырех приступов, но не позднее чем через 70 дней.

Разовая доза препарата Релонова — 1 таблетка (10 мг). Последующие дозы можно было принимать с интервалом не менее 2 ч и не более двух доз в течение 24 ч. Режим и дозы подбирались согласно действующей инструкции по медицинскому применению. Лечение назначалось врачом согласно стандартам рутинной клинической практики.

Помимо основного препарата было разрешено принимать НПВП в случае недостаточной эффективности основной терапии (информация вносилась в информационную регистрационную карту).

Запрещалось применение других агонистов серотониновых 5-HT₁-рецепторов и других препаратов с противомигренозной активностью минимум за 2 нед до включения в исследование.

Для определения тяжести ГБ применялась 100-балльная визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Также пациентам было необходимо отмечать наличие или отсутствие ауры перед приступом, нарушение общего состояния и прием дополнительных анальгетиков.

В рамках настоящего исследования изучался ряд гипотез: что применение препарата Релонова способствует уменьшению интенсивности мигренозных приступов, длительности мигренозных приступов, выраженности сопутствующих симптомов, потребности в сопутствующей терапии, в том числе анальгетиках, у пациентов с мигренью, а также что препарата Релонова хорошо переносится пациентами и не вызывает серьезных неблагоприятных событий.

В качестве *первичных конечных точек* были определены следующие:

- 1) купирование боли через 30 мин;
- 2) купирование боли через 2 ч;
- 3) купирование боли через 4 ч.

Вторичные конечные точки:

- 1) интенсивность ГБ через 30 мин, 1, 2, 4 и 24 ч после приема препарата Релонова (по ВАШ боли);

- 2) нарушение общего состояния через 1, 2, 4 и 24 ч после приема препарата;
- 3) прием других анальгетиков после приема препарата Релонова;
- 4) оценка пациентом общего впечатления от лечения препаратом Релонова (Patient Global Impression of Improvement, PGI-I);
- 5) желание пациента в дальнейшем применять препарат Релонова для купирования приступов мигрени (по 5-балльной шкале).

Безопасность и переносимость препарата Релонова оценивались путем регистрации вызываемых лечением нежелательных реакций на протяжении всего периода исследования.

Всем включенным в исследование пациентам проведено исходное клиничко-неврологическое обследование для определения соответствия критериям включения/невключения.

Критерии включения:

- 1) установленный диагноз мигрени с аурой или без ауры согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Мигрень» (2021);
- 2) возраст от 18 до 50 лет;
- 3) наличие приступов средней или тяжелой степени тяжести в течение последних 6 мес (по классификации Migraine Disability Assessment, MIDAS);
- 4) подписанное информированное согласие.

Критерии неключения:

- 1) возраст младше 18 и старше 50 лет;
- 2) приступы легкой степени тяжести (по классификации MIDAS);
- 3) наличие сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся противопоказанием к приему триптанов;
- 4) наличие тяжелой почечной/печеночной недостаточности и других тяжелых соматических заболеваний;
- 5) наличие психических заболеваний, затрудняющих адекватную оценку состояния и заполнение опросников.

В исследовании приняли участие 415 пациентов (319 женщин и 96 мужчин, средний возраст — 35,7±7,8 года; табл. 1). Распределение пациентов по полу и возрасту представлено на рис. 1. Было проанализировано 1660 приступов.

Согласно Консенсусу Европейской федерации головной боли (European Headache Federation, EHF) по определению эффективного лечения приступа мигрени и неэффективности триптанов [9], для эффективного купирования приступа необходимо достижение в течение 2 ч после приема препарата и поддержание в течение не менее 24 ч уменьшения ГБ с тяжелой или умеренной до легкой или отсутствующей. Соответствующий алгоритм был использован при анализе эффективно купированных приступов и в нашем исследовании.

Указанный выше Консенсус EHF также предлагает алгоритм определения пациента как реагирующего (респондер) или не реагирующего (нереспондер) на триптан на основе оценки ответа на последовательные приступы.

Так, чтобы пациент считался ответившим на терапию триптаном (респондером), необходимо, чтобы были купированы три приступа из четырех (рис. 2).

На основе алгоритма было рассчитано число пациентов, ответивших на терапию препаратом Релонова. При анализе данных часть результатов была исключена из анализа по причине низкой интенсивности ГБ по ВАШ на исходном этапе до приема препарата. Таких исключенных

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

Пол	Число пациентов, n (%)	Возраст, годы, М±SD	p (тест Манна–Уитни)
Мужчины	96 (23)	35,2±8,34	0,525
Женщины	319 (77)	35,8±7,69	
Всего	415 (100)	35,7±7,84	

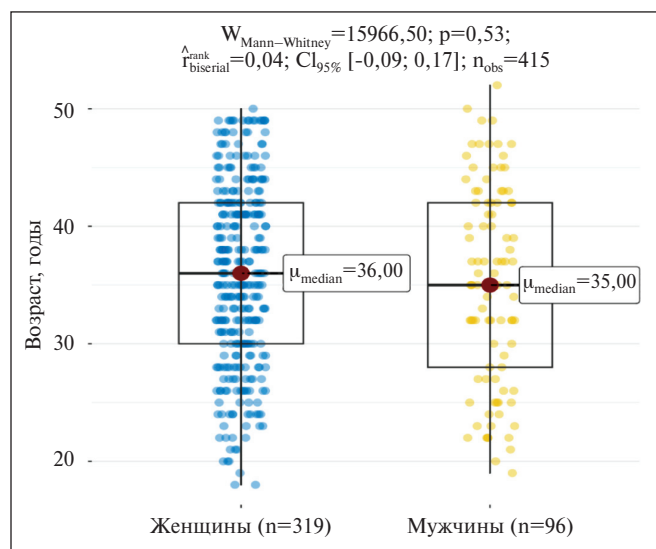


Рис. 1. Распределение пациентов по полу и возрасту¹
Fig. 1. Distribution of patients by gender and age

Первый прием	О	Х	О	О	О	О	Х	Х
Второй прием	О	О	Х	О	О	Х	О	Х
Третий прием	О	О	О	Х	Х	Х	Х	
Четвертый прием		О	О	О	Х			
РЕШЕНИЕ	Р	Р	Р	Р	Н	Н	Н	Н
О	Эффективное лечение одного мигренозного приступа							
Х	Неэффективное лечение одного мигренозного приступа							

Рис. 2. Определение пациента как реагирующего (респондер — Р) или не реагирующего (нереспондер — Н) на триптан на основе оценки ответа на последовательные приступы
Fig. 2. Defining patient as a responder or non-responder to a triptan based on response during consecutive attacks

пациентов было 24 (5,8%). По включенным в анализ пациентам были получены следующие данные: респондеры — 352 пациента (90,03%), нереспондеры — 39 пациентов (9,97%).

В исследовании пациентам было предложено поделиться впечатлением от проведенного лечения после купирования приступа препаратом Релонова по шкале PGI-I, которая подразумевает семь степеней (табл. 2)

Статистическая обработка результатов. При анализе параметров эффективности все пропущенные данные о пациентах, которые выбыли из исследования ранее намеченного протоколом времени, заменены результатами последнего наблюдения, полученными у больного перед выбыванием из исследования, т. е. использован статистический метод замещения данных последним доступным наблюдением пациента (LOCF).

Уровень статистической значимости (ошибка первого рода) для всех статистических критериев принят равным 0,05 (5%).

Для статистической обработки результатов использовалась «популяция полного анализа» (Full Analysis Set), включавшая в себя всех пациентов, которые подписали информированное согласие, у которых не было отклонений от протокола и по которым есть данные о приеме хотя бы одной дозы препарата Релонова.

Для оценки безопасности использовалась «популяция безопасности» (Safety Set), включавшая в себя всех пациентов, которые подписали информированное согласие и приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

Статистический анализ выполнен с помощью программной среды статистических расчетов R, версия 4.3.1.

Для анализа нормально распределенных количественных переменных использованы параметрические критерии: критерий Стьюдента, критерий Уэлча, дисперсионный анализ.

Для переменных, законы распределения которых отличны от нормального, и/или если в данных имеются выбросы, не позволяющие корректно описать распределения с помощью средних значений и стандартных отклонений, а также в случае, если размер выборки не позволяет точно определить характер распределения, использованы непараметрические критерии: критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна, дисперсионный анализ Фридмана.

Таблица 2. Шкала PGI-I
Table 2. PGI-I scale

Состояние	Балл
Значительно лучше	1
Лучше	2
Немного лучше	3
Без изменений	4
Немного хуже	5
Хуже	6
Значительно хуже	7

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

Динамика количественных переменных описана с указанием среднего и/или медианного значения разницы показателя между визитами (Δ , «дельты») и приведена в абсолютных единицах и процентах от начального значения.

Таблица 3. Характеристика частоты приступов до начала терапии

Table 3. Characteristics of attack frequency before therapy

Пациенты	M	Me	Min	Max	Q25	Q75	SD	p (тест Манна–Уитни)
С аурой (n=125)	6,59	5	2	25	4	7	4,14	0,463
Без ауры (n=290)	6,78	5	1	28	4	8	3,92	
Всего	6,72	5	1	28	4	8	3,99	

Примечание. M — среднее значение; Me — медиана; min — минимальное значение; max — максимальное значение; Q25 — нижний квартиль (25-й перцентиль); Q75 — верхний квартиль (75-й перцентиль); SD — стандартное отклонение (здесь и далее).

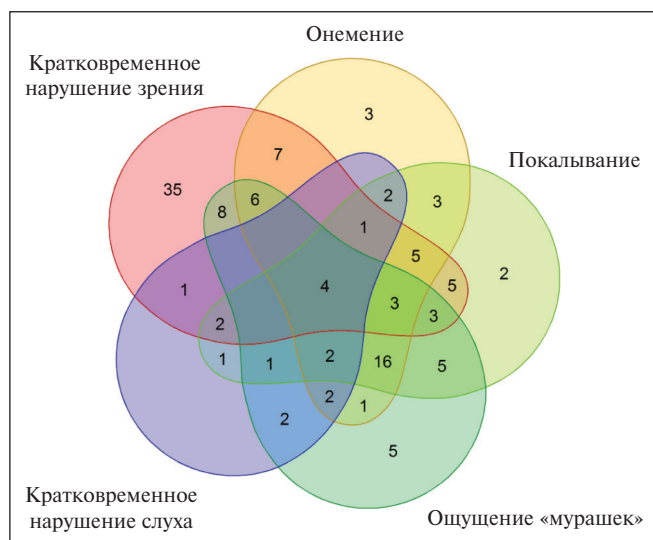


Рис. 3. Диаграмма Венна: сочетание проявлений ауры в выборке пациентов во время 1-го визита

Fig. 3. Venn diagram: combination of aura manifestations in patients at the first visit

Таблица 4. Описательная статистика результатов по ВАШ, баллы
Table 4. Descriptive statistics of the Visual Analogue Scale (VAS) results, scores

Время после приема препарата	M	Me	Min	Max	Q25	Q75	SD
До терапии	69,44	70	6	100	60	80	16,59
30 мин	40,84	40	0	100	20	60	25,41
1 ч	24,97	20	0	100	1	40	23,13
2 ч	14,38	5	0	100	1	30	18,03
4 ч	7,57	1	0	80	1	10	12,59
24 ч	2,15	1	0	70	0	1	6,19

Статистическая значимость изменений значения переменных в группе определялась с использованием парных вариантов статистических критериев (тестов для зависимых выборок).

Описательная статистика приведена для всех значимых переменных для каждой группы пациентов. Помимо этого, проведен анализ объединенных групп пациентов для описания общей выборки. Результаты расчетов описательной статистики оформлены в виде таблиц, диаграмм и графиков.

Результаты. Характеристика частоты приступов до начала терапии представлена в табл. 3. Согласно полученным результатам, частота приступов не различается между пациентами с аурой и без ауры. Включенные пациенты имели достаточно высокую частоту приступов с числом дней с мигренью в месяц в среднем $6,72 \pm 3,99$.

У пациентов с аурой наиболее частым ее проявлением было кратковременное нарушение зрения, что видно на рис. 3.

Показатели эффективности. Оценка эффективности купирования приступов мигрени по 100-балльной ВАШ, представленная в табл. 4, показала, что средняя интенсивность приступов составила $69,44 \pm 16,59$ балла, что говорит о мигрени с умеренной/высокой интенсивностью ГБ. Уже через 30 мин выраженность ГБ уменьшалась до низкой интенсивности. Через 2 ч средняя интенсивность боли по ВАШ составила всего $14,38 \pm 18,03$ балла, что соответствует практически отсутствующей ГБ. Статистически значимое снижение баллов ВАШ наблюдается во всех временных точках ($p < 0,001$).

В относительных величинах через 30 мин от момента приема препарата отмечено уменьшение интенсивности ГБ на 45%, через 2 ч — на 81% (рис. 4). Статистически значимые изменения степени боли отмечены во всех временных точках ($p < 0,0001$).

На диаграмме распределения пациентов по степени боли по ВАШ (рис. 5) представлены данные, которые демонстрируют, что после приема препарата Релонова боль была слабой или полностью отсутствовала через 30 мин у 52% пациентов, через 1 ч — у 76% пациентов, через 2 ч — у 93% пациентов, через 4 ч — у 99% пациентов, через 24 ч — у 99% пациентов. Снижение значений показателя ВАШ было клинически и статистически значимым начиная с 30 мин от приема препарата ($p < 0,0001$). Полное отсутствие боли наблюдается через 2 ч у 44% пациентов, через 4 ч — у 56% пациентов, через 24 ч — у 89% пациентов. Возврат ГБ произошел в 8,8% приступов.

Помимо оценки динамики ГБ боли был проведен анализ нарушения общего состояния пациентов и частоты приема дополнительных

обезболивающих препаратов в каждой из временных точек (табл. 5).

Общее состояние статистически значимо улучшается через 1, 2 и 4 ч относительно 30 мин после приема препарата ($p<0,001$). К 4 ч улучшения наблюдаются у 97,3–98,3% пациентов. Прием анальгетиков статистически значимо снижается к 1 ч после приема препарата ($p<0,001$). Изменения частоты приема анальгетиков после 1 ч статистически не значимо, доля пациентов, принимающих анальгетики на 2-м часу и позже, не превышает 0,5–2%.

Средний балл по шкале PGI-I составил $1,33\pm 0,55$ балла (Me 1 [1; 2], стандартная ошибка среднего – 0,03), что говорит об улучшении состояния пациентов. Также интересным представляется распределение пациентов по баллам (табл. 6). Так, 71% пациентов отметили, что им стало значительно лучше после применения препарата Релонова и купирования приступа мигрени. Это говорит об отсутствии у этих пациентов не только ГБ, но и сопутствующих симптомов, а также побочных эффектов от терапии.

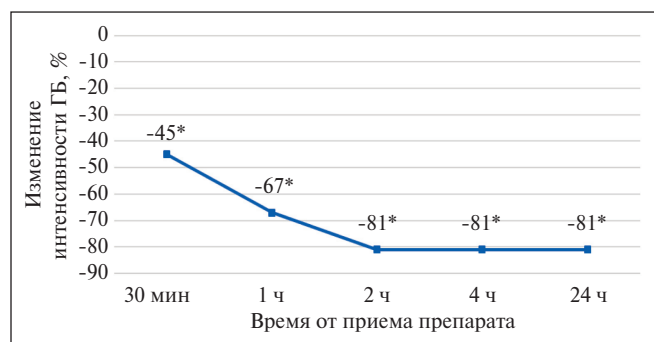


Рис. 4. Динамика изменения интенсивности ГБ по ВАШ (усредненной по всем приступам) относительно значений до приема препарата, %.
* – $p<0,0001$

Fig. 4. Dynamics of changes in headache intensity according to VAS (averaged over all attacks), relative to the values before taking the medication, %.
* – $p<0,0001$

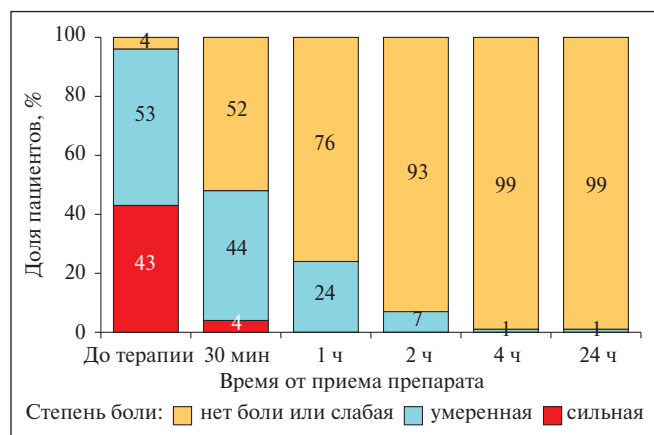


Рис. 5. Диаграмма распределения пациентов ($n=415$) по степени боли по ВАШ (усредненной по всем приступам)

Fig. 5. Diagram of the distribution of patients ($n=415$) by pain intensity according to VAS (averaged over all attacks)

На вопрос «Желаете ли Вы далее принимать препарат Релонова?» 412 (99%) пациентов ответили «Да».

Переносимость. Терапия препаратом Релонова была безопасной и в подавляющем большинстве случаев переносилась пациентами хорошо. Не было зарегистрировано каких-либо серьезных нежелательных реакций на фоне проводимой терапии. Нежелательные явления (НЯ) наблюдались у 17 пациентов (4% общей выборки). Ни в одном случае НЯ не представляли угрозы для жизни или здоровья пациентов. Виды НЯ приведены в табл. 7.

На фоне применения препарата Релонова было отмечено 31 НЯ, наиболее частыми были головокружение (3,37%), слабость/разбитость (2,89%), сонливость (2,41%), тошнота (2,17%), дрожь в руках / внутренняя дрожь (1,20%). При этом все НЯ были отмечены как незначительные и не привели к отмене препарата.

Обсуждение. По данным Всемирной организации здравоохранения, мигрень занимает второе место в топ-10 причин нетрудоспособности [2]. Учитывая тяжесть ГБ и высокую потребность пациентов в ее контроле, поиск препарата, который может эффективно и с хорошей переносимостью купировать приступы мигрени, является приоритетной задачей клинической практики. Триптаны были разработаны как препараты специфической терапии приступов мигрени, на данный момент в мировой практике применяются семь триптанов, но в России зарегистрированы только

Таблица 5. Динамика изменения показателей эффективности терапии, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 5. Dynamics of indicators of the efficacy of the therapy, Me [25th; 75th percentile]

Время после приема препарата	Доля пациентов, % с нарушением общего состояния	принимавших анальгетики
30 мин	47 [39; 57]	14 [11; 17]
1 ч	22 [18; 27]	2 [0; 3]
2 ч	6 [3; 9]	1 [0; 1]
4 ч	3 [2; 3]	1 [0; 1]
24 ч	1 [1; 1]	1 [0; 2]

Таблица 6. Оценка пациентами общего впечатления от лечения по шкале PGI-I

Table 6. Patients' overall impression of the treatment according to the PGI-I scale

Баллы	Число пациентов, n (%)
1	294 (70,8)
2	106 (26)
3	14 (3)
4	1 (0,2)

четыре из них: суматриптан, элетриптан, золмитриптан и недавно появившийся ризатриптан [10].

Релонова является воспроизведенным (генерическим) препаратом ризатриптана, разработанным российской фармацевтической компанией «НоваМедика». Следует отметить, что оригинальный препарат Максалт производства «Мерк Мануфактуринг Дивижн» (Великобритания) в России не зарегистрирован. Ранее было проведено исследование биоэквивалентности [11], показавшее, что препараты Релонова и Максалт являются биоэквивалентными.

Нами было проведено открытое несравнительное наблюдательное исследование российского ризатриптана 10 мг в таблетках (Релонова). В исследовании приняли участие 415 пациентов из амбулаторных клиник страны.

Пациентам было рекомендовано купировать по четыре приступа мигрени, приняв препарат Релонова в начале приступа ГБ. В анализ вошло 1660 приступов. Пациенты заполняли дневники ГБ, регистрируя ее интенсивность через 30 мин, 1, 2, 4 и 24 ч от момента приема препарата. Помимо интенсивности ГБ, фиксировались наличие ауры перед приступом, нарушение общего состояния, прием дополнительных обезболивающих препаратов, оценка состояния самим пациентом после купирования приступа по шкале PGI-I и желание продолжать применение препарата Релонова при последующих приступах мигрени.

Как было указано выше, эффективность купирования приступов оценивалась по критериям Консенсуса ЕНФ по определению эффективного лечения приступа мигрени и неэффективности триптанов [9].

Согласно данным критериям, после приема препарата Релонова боль была слабой или полностью отсутствовала через 30 мин у 52% пациентов, через 1 ч — у 76% пациентов,

через 2 ч — у 93% пациентов, через 4 ч — у 99% пациентов, через 24 ч — у 99% пациентов.

Представленные данные свидетельствуют о высоком постоянстве эффекта препарата Релонова, что подтверждает полученные ранее данные по ризатриптану [12].

Полученные данные в первую очередь интересно сравнить с результатами, касающимися оригинального препарата ризатриптана (Максалт). Но данные рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) III фазы по нему были опубликованы в 1998 г. [13], когда применялись немного другие критерии эффективного купирования приступа, а именно — через 2 ч оценивались два параметра: полное отсутствие боли и облегчение боли. Для сравнения нами были взяты и эти результаты. После приема препарата Релонова через 2 ч боль полностью отсутствовала у 44% пациентов, облегчение боли зарегистрировано у 98% пациентов. В РКИ III фазы оригинального ризатриптана 10 мг (Максалт) было отмечено облегчение ГБ в 71% случаев и полное ее исчезновение в 42%. В другом исследовании ризатриптана, проведенном С.G. Dahlöf и соавт. [14], 86% пациентов отметили облегчение боли, а 48% — ее полное отсутствие. Помимо этого, в исследовании отмечено высокое постоянство эффекта ризатриптана, составившее 60% для ослабления боли при изучении трех последовательных приступов. Постоянство эффекта ризатриптана отмечено и в другом исследовании. J. Pascual и соавт. [15] отметили, что ризатриптан 10 мг, так же как элетриптан 80 мг и алмотриптан 12,5 мг, показывает значительно более высокий уровень постоянства обезболивания в течение 2 ч по сравнению с суматриптаном 50 и 100 мг, золмитриптаном 2,5 мг и наратриптаном 2,5 мг. В нашем исследовании доля респондеров, у которых было купировано не менее трех из четырех приступов на основе алгоритма Консенсуса [9], составила 90%.

Еще в одной работе J.U. Adelman и соавт. [16], проводившие сравнение эффективности перорального ризатриптана 10 мг с пероральными дозами суматриптана, наратриптана и золмитриптана, получили лучшие результаты для ризатриптана в сравнении с остальными указанными триптанами в отношении отсутствия ГБ через 2 ч. Доля таких пациентов, получающих терапию пероральным ризатриптаном, составляла от 40 до 45% в зависимости от триптана сравнения.

В связи с этим можно заключить, что полученные в рамках нашего исследования результаты по купированию ГБ соотносятся с ранее полученными данными, относящимися к оригинальному ризатриптану.

Значимым недостатком лечения приступов мигрени является возврат ГБ в течение 24 ч примерно у 30–40% пациентов, принимавших триптаны, у которых первоначально наблюдалось облегчение боли после приема первой дозы препарата [17–19]. Поэтому снижение вероятности рецидива ГБ — еще один важный атрибут эффективного при мигрени лекарственного средства [20]. В нашем исследовании возврат ГБ через 24 ч отмечен в 8,8% приступов, что говорит о низкой частоте рецидивов.

Значимое снижение интенсивности ГБ по ВАШ на 45% от исходного уровня было отмечено нами уже через 30 мин после приема таблетки, что аналогично РКИ, где наиболее ранний эффект также наступал через 30 мин и поддерживался на протяжении 4 ч [21].

Таблица 7. *НЯ, зарегистрированные на фоне терапии препаратом Релонова*

Table 7. *AEs registered during therapy with Relonova*

НЯ	Число пациентов, n (%)
Головокружение	14 (3,37)
Слабость/разбитость	12 (2,89)
Сонливость	10 (2,41)
Тошнота	9 (2,17)
Дрожь в руках / внутренняя дрожь	5 (1,20)
Тяжесть в голове	2 (0,48)
Сухость во рту	2 (0,48)
Потливость	1 (0,24)
Тахикардия	1 (0,24)
Сдавление в грудной клетке	1 (0,24)
Тяжесть в голове	1 (0,24)
Покалывание в коже головы	1 (0,24)
Всего НЯ	31 (7,47)

В число вторичных конечных точек исследования также входили динамика нарушения общего состояния, прием других анальгетиков и оценка пациентом общего впечатления от лечения препаратом Релонова (шкала PGI-I).

Приступ мигрени значительно влияет на общее состояние пациента и может приводить к необходимости постельного режима в случае тяжелых приступов. По этой причине в исследовании отслеживалась динамика нарушения общего состояния после приема препарата. Через 30 мин от момента приема препарата Релонова нарушение общего состояния отмечали 47% пациентов, через 1 ч — уже 22%, через 2 ч — лишь 6%, через 4 ч — 3% и через 24 ч — 1%. Такая динамика согласуется и имеет прямую корреляцию со скоростью облегчения ГБ.

Дополнительные обезболивающие препараты пациенты принимали в 19% приступов. В РКИ наблюдаются несколько разноречивые результаты по данному параметру. Так, в РКИ III фазы по Максалту дополнительные обезболивающие принимались примерно с такой же частотой (17%) [13]. В другом исследовании 39% пациентов принимали дополнительные обезболивающие в течение 24 ч после приема первой таблетки ризатриптана 10 мг (Максалт) [16]. Таким образом, частота приема дополнительных обезболивающих после приема препарата Релонова в течение 24 ч также была сравнима с данными ряда исследований оригинального препарата.

Удовлетворенность пациента проведенным лечением имеет большое значение в последующем, в отношении как приверженности лечению, так и повышения качества жизни, поскольку пациент, страдающий мигренью, может иметь под рукой препарат, который в большинстве случаев поможет справиться с приступом и не отвлекаться от текущих дел. В рамках нашего исследования проводилась оценка пациентом общего впечатления от лечения по шкале

PGI-I. Средний балл по шкале составил 1,33, что свидетельствует об улучшении состояния. При этом 71% пациентов отметили, что им стало значительно лучше после применения препарата Релонова и купирования приступа мигрени, это говорит об отсутствии у данных пациентов не только ГБ, но и сопутствующих симптомов, а также побочных эффектов от терапии. В завершение проводился опрос пациентов о желании продолжить в последующем применять препарат Релонова, и на данный вопрос 99% пациентов ответили утвердительно.

НЯ наблюдались в нашем исследовании у 17 (4%) пациентов в сравнении с 30,7% в РКИ III фазы по Максалту [8], их выраженность и структура были сходными. Наиболее часто возникали головокружение, общая слабость (астения), сонливость.

Проведенное нами исследование имеет присущие для исследований реальной клинической практики *ограничения*, что необходимо учитывать при интерпретации полученных данных.

Заключение. Препарат Релонова (ризатриптан 10 мг в таблетках) продемонстрировал высокую эффективность в реальной клинической практике, приведя к облегчению ГБ через 2 ч в 98% и полному ее исчезновению в 44% приступов, тем самым показав сходную эффективность с оригинальным препаратом ризатриптана Максалтом. Второй аспект, важный при купировании приступа, а именно — скорость эффекта, также был на высоком уровне. Уже через 30 мин пациенты отмечали ослабление ГБ. Применение дополнительных обезболивающих препаратов потребовалось в 19% случаев. НЯ были отмечены у 8% пациентов, что говорит о хорошей переносимости препарата. Препарат Релонова (ризатриптан 10 мг в таблетках) является эффективным и безопасным для купирования приступов мигрени и может быть рекомендован для использования в рутинной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018 Feb 21;19(1):17. doi: 10.1186/s10194-018-0846-2
- Vos T, Abajobir AA, Abate KH, 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
- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017 Apr;97(2):553–622. doi: 10.1152/physrev.00034.2015
- Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, et al. The pharmacology of the novel 5-HT₁-like receptor agonist, GR43175. *Cephalalgia*. 1989;9 Suppl 9:23–33. doi: 10.1111/J.1468-2982.1989.TB00069.X
- Diener HC, Limmroth V. Advances in pharmacological treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13(2):159–70. doi: 10.1517/13543784.13.2.159
- Silberstein SD, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia*. 2012;32(1):6–38. doi: 10.1177/0333102411417900
- Saxena PR, Ferrari MD. Serotonin receptors and migraine: therapeutic implications. *Drugs*. 1989;38(5):145–55. doi: 10.2165/00003495-198938050-00001
- Tfelt-Hansen P, De Vries P. Clinical pharmacology of 5-HT_{1B/1D} receptor agonists in migraine. *Drugs*. 2000;60(6):1259–87. doi: 10.2165/00003495-200060060-00006
- 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
- По данным Государственного реестра лекарственных средств. Доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru> [According to the State Register of Medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> (In Russ.)].
- 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):1–7. [Khokhlov AL, Leikin ZN. Comparative clinical study of the pharmacokinetics and bioequivalence of rizatriptan drugs Relonova and Maxalt. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8):1–7. doi: 10.17116/jnevro20231230811 (In Russ.)].

12. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001 Nov 17;358(9294):1668-75. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06711-3
13. 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
14. Dahlöf CG, Lipton RB, McCarroll KA, et al. Within-patient consistency of response of rizatriptan for treating migraine. *Neurology*. 2000 Nov 28;55(10):1511-6. doi: 10.1212/wnl.55.10.1511
15. Pascual J, Fite B, Lopez-Gil A. Comparison of triptan tablet consumption per attack: a prospective study of migraineurs in Spain. *Headache*. 2002 Feb;42(2):93-8. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.02024.x
16. Adelman JU, Lipton RB, Ferrari MD, et al. Comparison of rizatriptan and other triptans on stringent measures of efficacy. *Neurology*. 2001 Oct 23;57(8):1377-83. doi: 10.1212/wnl.57.8.1377
17. 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. *Cephalgia*. 2000 Jun;20(5):455-61. doi: 10.1046/j.1468-2982.2000.00069.x
18. 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
19. 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
20. Lipton RB, Munjal S, Buse DC, et al. Unmet Acute Treatment Needs From the 2017 Migraine in America Symptoms and Treatment Study. *Headache*. 2019 Sep;59(8):1310-23. doi: 10.1111/head.13588
21. 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

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.06.2024/26.09.2024/27.09.2024

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.

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0003-0206-5679>

Данилов А.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2958-4479>

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

Якупов Э.З. <https://orcid.org/0000-0003-2965-1424>

Амелин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9828-2509>

Астения и сосудистые когнитивные нарушения у молодых пациентов после инсульта



Щепанкевич Л.А.^{1,2}, Рерих К.В.^{1,2}, Пономарева М.С.¹, Затынко А.В.², Танеева Е.В.²

¹Кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Новосибирск; ²ГБУЗ Новосибирской области «Государственная

Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск

¹Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52; ²Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) выявляются у большинства пациентов в возрасте старше 50 лет. В молодом возрасте ПИКН негативно влияют на повседневную деятельность, качество жизни и возвращение к работе независимо от физического восстановления. Часто ПИКН сочетаются с астенией, однако информации о распространенности постинсультной астении (ПИА) крайне мало. В настоящее время остается дискуссионным вопрос о терапии цитиколином ПИКН и ПИА у пациентов молодого возраста.

Цель исследования — оценить частоту ПИКН и ПИА у пациентов молодого возраста, а также эффективность и безопасность отечественного препарата Нооцил (цитиколин) в терапии ПИКН и ПИА у пациентов с инсультом в молодом возрасте.

Материал и методы. Работа проведена в два этапа: первый этап — продольное исследование когнитивного статуса с использованием нейрокогнитивных шкал и оценкой признаков астении у пациентов 18–45 лет, второй этап — открытое проспективное наблюдательное исследование 47 пациентов 18–45 лет с подтвержденным ишемическим инсультом (ИИ), рандомизированных в группы приема Нооцила (основная группа; n=26) или без лечения (контрольная группа; n=21). Когнитивные функции оценивались по Монреальской когнитивной шкале (МоСА), астения — по проявлениям общей астении (MFI-20).

Результаты. Определены высокая частота встречаемости (51%) ПИКН и выраженность астении по шкале MFI-20 в госпитальной выборке молодых пациентов с ИИ. Выявлена прямая корреляционная связь между выраженностью ПИА и уровнем когнитивного снижения. Отмечено положительное влияние Нооцила на когнитивные функции, эмоциональное состояние и выраженность астении в исследуемой группе. В конце лечения средний балл по МоСА составил $27,4 \pm 1,4$ в основной группе и $25,9 \pm 1,1$ в контрольной группе ($p < 0,01$), средний балл по шкале MFI-20 — $37,4 \pm 7,4$ в основной группе и $43,7 \pm 5,1$ в контрольной группе ($p < 0,01$).

Заключение. Показаны высокая частота встречаемости ПИКН и ПИА, а также положительное влияние Нооцила на некоторые последствия инсульта у молодых пациентов и высокий профиль безопасности препарата.

Ключевые слова: постинсультная астения; постинсультные когнитивные нарушения; ишемический инсульт у молодых; реабилитация; Нооцил; цитиколин.

Контакты: Лариса Александровна Щепанкевич; shepankevich@rambler.ru

Для ссылки: Щепанкевич ЛА, Рерих КВ, Пономарева МС, Затынко АВ, Танеева ЕВ. Астения и сосудистые когнитивные нарушения у молодых пациентов после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):69–76. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-69-76

Asthenia and vascular cognitive impairment in young patients after stroke
Shchepankevich L.A.^{1,2}, Rerikh K.V.^{1,2}, Ponomareva M.S.¹, Zatyanko A.V.², Taneeva E.V.²

¹Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ²State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk

¹52, Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia; ²130, Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia

Post-stroke cognitive impairment (PSCI) is found in most patients over 50 years of age. At a young age, PSCI has a negative impact on daily activities, quality of life and return to work, regardless of physical recovery. Often PSCI are combined with asthenia, but there is very little information on the prevalence of post-stroke asthenia (PSA). Currently, the treatment of PSCI and PSA in young patients with citicoline is still controversial.

Objective: to evaluate the prevalence of PSCI and PSA in young patients and the efficacy and safety of the domestic drug Noocil (citicoline) in the treatment of PSCI and PSA in stroke patients of young age.

Material and methods. The work was conducted in two stages: the first stage was a longitudinal study of cognitive status using neurocognitive scales and assessment of signs of asthenia in patients aged 18 to 45 years; the second stage was an open prospective observational study of 47 patients aged 18 to 45 years with confirmed ischemic stroke (IS) who were randomly assigned to groups with Noocil administration (main group; n=26) or without treatment (control group; n=21). Cognitive function was assessed by Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and asthenia by manifestations of general fatigue (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20).

Results. High frequency of PSCI (51%) and the severity of asthenia according to MFI-20 scale were found in the hospital sample of young patients with IS. A direct correlation was found between the severity of PSA and the degree of cognitive decline. The positive effect of Noocil on

cognitive functions, emotional state and severity of asthenia in the study group was noted. At the end of treatment, the mean MoCA score was 27.4 ± 1.4 in the main group and 25.9 ± 1.1 in the control group ($p < 0.01$), and the mean MFI-20 score was 37.4 ± 7.4 in the main group and 43.7 ± 5.1 in the control group ($p < 0.01$).

Conclusion. The high incidence of PSCI and PSA and the positive effect of Noocil on the non-motor consequences of stroke in young patients and the high safety profile of the drug were shown.

Keywords: post-stroke asthenia; post-stroke cognitive impairment; ischemic stroke in young people; rehabilitation; Noocil; citicoline.

Contact: Larisa Alexandrovna Shepankevich; shepankevich@rambler.ru

For reference: Shchepankevich LA, Rerikh KV, Ponomareva MS, Zatyanko AV, Taneeva EV. Asthenia and vascular cognitive impairment in young patients after stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):69–76. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-69-76

Сосудистые когнитивные нарушения после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) обычно выявляются у многих пациентов. Однако основные исследования сосредоточены на возрастной категории пациентов старше 50 лет [1]. Последние данные эпидемиологических исследований указывают на рост заболеваемости ОНМК среди лиц от 18 до 50 лет, с ежегодным развитием заболевания у 1,5 млн молодых людей, что составляет примерно 10% всех инсультов [2].

Исход после ОНМК зависит не только от наличия постинсультного моторного дефицита, но и от когнитивных способностей после инсульта. Отмечено, что восстановление моторного дефицита у молодых пациентов после ОНМК происходит быстрее, чем у лиц пожилого возраста, вплоть до полного регресса симптомов [3]. В противовес успешному моторному восстановлению, в нескольких исследованиях, оценивающих постинсультный когнитивный статус у молодых пациентов, сообщается о высоких показателях распространенности постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН) — от 30 до 68%, даже после исключения из анализа больных с афазией. Сохраняющиеся длительное время ПИКН снижают качество жизни, восстановление социальной активности, возвращение к труду молодых пациентов [4].

Часто ПИКН сочетаются с астенией, однако информации о распространенности постинсультной астении (ПИА) крайне мало в доступных источниках, но мнение исследователей склоняется к ее значимому влиянию на качество жизни и независимость пациентов [5, 6]. ПИА характеризуется постоянным чувством истощения и слабости после умственной или физической активности, которое не может быть облегчено отдыхом.

В настоящее время терапия ПИА не имеет широкой доказательной базы. Проведено несколько клинических испытаний, оценивающих эффективность и безопасность различных методов лечения, включая фармакологические и нефармакологические подходы.

Некоторые исследования по оценке эффективности немедикаментозных подходов к терапии пациентов с ПИА включали неинвазивную транскраниальную стимуляцию постоянным током, которая, возможно, улучшает способность нейронов в префронтальной области к возбуждению и регулирует баланс нейротрансмиттеров, таких как дофамин и серотонин, в мозге, что опосредованно ведет к уменьшению проявлений астении [7].

В последнее время вмешательство на основе осознанности (психологического состояния с полным фокусом на

настоящем моменте и непредвзятым осознанием своих переживаний) приобретают все большую актуальность в коррекции постинсультных состояний, в том числе астении. Точный механизм воздействия неоднозначен, но предполагается, что он влияет на физическое здоровье через биологические, поведенческие и психологические пути [8].

Медикаментозное лечение ПИА остается до настоящего времени не разработанным, поиск эффективных препаратов продолжается, но чаще оценивается дополнительный (плейотропный) эффект уже существующих средств [9–12].

Данные о широком распространении ПИКН и ПИА указывают на возможное их сочетание и взаимовлияние — как когнитивного дефицита на развитие астении, так и ПИА на восстановление нарушенных когнитивных функций (КФ), особенно у лиц молодого возраста.

Необходимость коррекции ПИКН не подвергается сомнению, эффективность широкого спектра препаратов, влияющих на нейротрансмиттерный баланс и КФ, отражена во многих работах. Однако данные о влиянии ноотропов на астению после инсульта ограничены.

Среди разнообразия фармакологических средств, назначаемых при сосудистых ПИКН, особое место занимает цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин; ЦДФ-холин) — эндогенное химическое соединение с мультитаргетным действием [13]. Препарат обладает комплексными нейротекторными и ноотропными свойствами, регулирует метаболический гомеостаз и предотвращает старение нейронов, влияет на уровни нейротрансмиттеров в синапсах (повышение уровня дофамина, норадреналина, ацетилхолина в центральной нервной системе), что оказывает положительное влияние на КФ. Цитиколин повышает уровень серотонина и, вероятно, может быть дополнительным препаратом в терапии депрессии и регуляции настроения. Он обладает минимальной токсичностью и быстро метаболизируется. Безопасность цитиколина неоднократно подтверждалась в клинических исследованиях [14].

Несмотря на убедительно доказанные в ходе клинических исследований положительные эффекты применения цитиколина, серьезной проблемой является низкая приверженность больных проводимой терапии. Значимое влияние на улучшение КФ отмечалось не ранее чем через 3 мес непрерывного лечения. Длительный курс терапии предполагает снижение приверженности пациента назначенному лечению и ухудшение прогноза заболевания. Одной из причин снижения приверженности лечению является неудобство назначенной лекарственной формы. В этом случае

предпочтение в выборе среди множества представителей цитиколина на российском фармацевтическом рынке отдается препарату Нооцил — отечественному цитиколину для приема внутрь, абсолютному аналогу оригинального цитиколина, полный цикл производства которого происходит в России.

Нооцил (цитиколин для приема внутрь) имеет уникальную форму выпуска, позволяющую повысить приверженность пациента проводимой терапии. Один флакон содержит 240 мл раствора препарата. В 1 мл раствора содержится 100 мг цитиколина, рекомендуемый режим приема — 500–1000 мг (5–10 мл раствора) 1–2 раза в сутки. Принимая во внимание, что упаковки препарата хватает на 3 нед терапии, четырех упаковок достаточно для проведения 3-месячного курса лечения, который при необходимости может быть продолжен.

Многочисленные исследования цитиколина показали положительное влияние на динамику ПИКН, вплоть до полного восстановления когнитивного статуса, в том числе и у пациентов молодого возраста [15–17]. Однако результаты влияния на ПИА остаются спорными.

Приведенная выше информация позволила сформулировать гипотезу, согласно которой широкая распространенность ПИКН у лиц молодого возраста тесно связана с развитием ПИА, а реализация многофакторного механизма действия Нооцила (отечественного цитиколина для применения внутрь) приводит не только к улучшению когнитивного статуса, но и к уменьшению проявлений астении.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность и безопасность отечественного препарата Нооцил в терапии ПИКН и ПИА у пациентов с инсультом в молодом возрасте.

Материал и методы. Работа состояла из двух этапов, первым из которых стало продольное (кросс-секционное) исследование когнитивного статуса с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивного статуса (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) и оценка признаков астении по Субъективной шкале оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory-20, MFI-20) всех пациентов возрасте от 18 лет до 44 лет 11 месяцев 29 дней, госпитализированных в Региональный сосудистый центр №2 (РССЦ №2) Государственной Новосибирской областной клинической больницы (ГНОКБ) в период 2021–2023 гг. Параметры оценивались в остром периоде ишемического инсульта (ИИ), на 5–7-й день от начала заболевания. **Критерии включения** в первый этап: подтвержденный впервые развившийся ИИ в молодом возрасте (возрастной диапазон от 18 лет до 44 лет 11 месяцев 29 дней).

Второй этап работы состоял в проведении открытого проспективного сравнительного наблюдательного исследования пациентов молодого возраста с манифестацией ПИКН и ПИА в остром периоде первого ишемического инсульта (ПИИ), подписавших информированное согласие и соответствующих критериям отбора.

Для участия во втором этапе были отобраны 47 пациентов с подтвержденным впервые развившимся полушарным инсультом (бассейн каротидного кровоснабжения) в молодом возрасте (возрастной диапазон от 18 лет до 44 лет 11 месяцев 29 дней), согласившихся на участие в проспективном наблюдении с оценкой динамики КФ и астении в двух группах: основной (терапия препаратом Нооцил) и контрольной. В рамках проспективного этапа исследования запланировано два визита: визит 1 (V1), с оценкой исходных показателей в остром периоде ИИ, и визит 2 (V2), через 3 мес (90 ± 3 дня от V1). Рис. 1 наглядно демонстрирует протокол исследования в целом.

Критерии не включения: повторный ИИ, ИИ в вертебробазилярной системе, наличие стойких афатических нарушений, геморрагический инсульт, когнитивные расстройства амнестического спектра, нейродегенеративные заболевания головного мозга, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, другие демиелинизирующие заболевания нервной системы, наследственно-дегенеративные заболевания центральной нервной системы, аномалии развития нервной системы, неконтролируемая эпилепсия, другие неврологические расстройства, серьезно влияющие на двигательную или когнитивную функцию; психические расстройства (шизофрения, шизотипические состояния, бредовые расстройства), а также тяжелые соматические заболевания и состояния, не позволяющие пациенту регулярно наблюдаться в рамках протокола.

Протокол исследования заслушан и одобрен на заседании локального этического комитета ГНОКБ (протокол №15/2024 от 16.02.2024).

Оценка неврологического статуса проводилась по стандартной методике, нейропсихологический статус определяли по MoCA-тесту [18]. Наличие астении определяли с помощью MFI-20, анализируя преимущественно степень общей астении [19].

Для оценки психоэмоционального статуса использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), разработанную для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики.

Для участия во втором этапе работы были отобраны 47 пациентов с манифестацией ПИКН, средний возраст которых составил $36,51 \pm 6,5$ года. Всем пациентам в зависимости

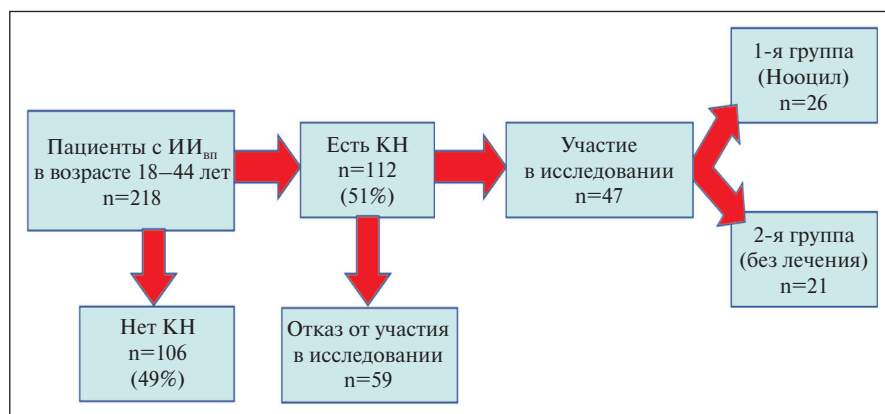


Рис. 1. Протокол исследования.
ИИ_{вп} — впервые развившийся ИИ
Fig. 1. Study protocol

от причин развития ИИ назначали базисную терапию (антигипертензивную, гиполипидемическую, антитромботическую) согласно действующим клиническим рекомендациям.

Методом простой рандомизации были сформированы две группы. Пациентам основной группы (n=26) дополни-

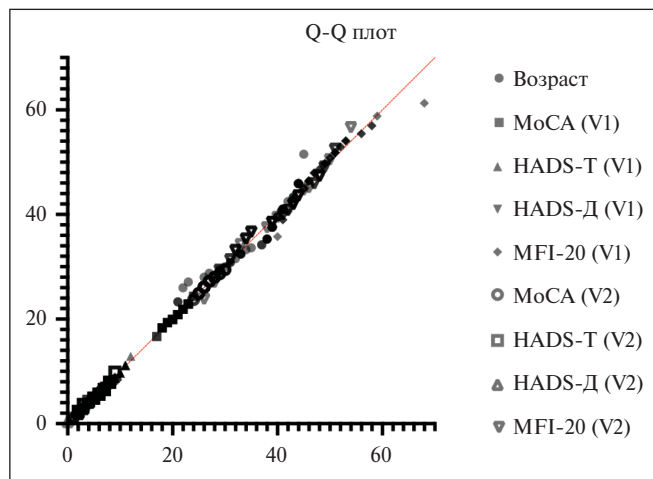


Рис. 2. Оценка нормальности распределения показателей

Fig. 2. Evaluation of the normality of the distribution of the indicators

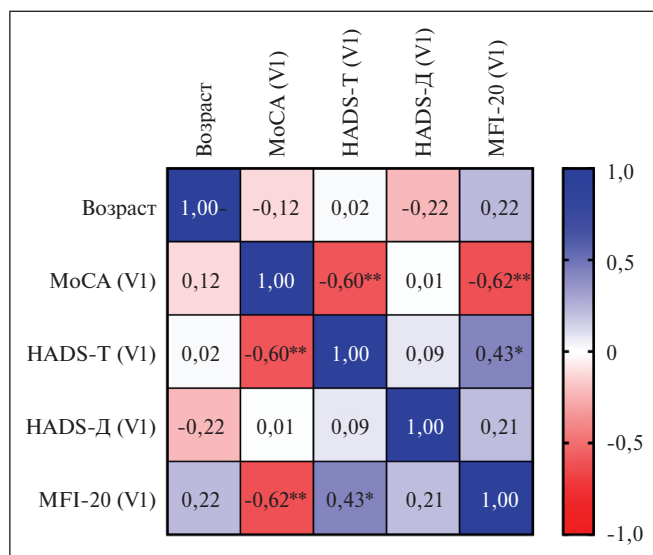


Рис. 3. Корреляционная матрица (показатели до лечения)¹.

Корреляция закодирована в цвете: чем интенсивнее красный цвет, тем выше отрицательная корреляция, чем интенсивнее синий цвет, тем выше прямая корреляционная связь (здесь и на рис. 4).

* — $p < 0,033$; ** — $p < 0,002$

Fig. 3. Correlation matrix (pre-treatment parameters).

The correlation is color coded: the more intense the red color, the higher the negative correlation, the more intense the blue color, the higher the direct correlation (here and in Fig. 4).

* — $p < 0,033$; ** — $p < 0,002$

тельно к базисной терапии назначали Нооцил® 1000 мг/сут внутрь, длительность курса терапии — 90 дней (3 мес). Проспективный этап предполагал два визита: первый (V1) — до начала терапии (исходные показатели), второй (V2) — через 3 мес (90 ± 3 дня) от начала терапии. Пациенты контрольной группы (n=21) получали только базисную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям; контроль изучаемых показателей проводился в остром периоде ИИ (V1) и спустя 3 мес от первого визита (V2).

Статистическая обработка данных была проведена с использованием методов аналитической статистики. Для проверки нормальности распределения данных использовались тесты Д'Агостино—Пирсона и критерий Колмогорова—Смирнова. Для данных, распределенных нормально, статистическая значимость оценивалась с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) и апостериорного теста Шидека для множественных сравнений. Для данных, не имеющих нормального распределения, применялся попарный критерий Краскела—Уоллиса с поправкой на множественные сравнения Бенджамини—Хохберга. Для оценки взаимосвязи признаков использовались коэффициент корреляции Пирсона для данных с нормальным распределением и тест ранговой корреляции Спирмена для данных с ненормальным распределением.

Результаты. Результаты продольного исследования показали, что среди 218 пациентов с ПИИ 112 (51%) имели признаки когнитивной дисфункции. Таким образом, у каждого второго пациента молодого возраста, перенесшего ИИ, имеется снижение КФ.

Из 112 пациентов отобраны к этапу проспективного наблюдения 47 человек, давших согласие на последующее исследование, они были разделены на две группы.

В основной группе (n=26) средний возраст составил $36,1 \pm 7,3$ года, в контрольной группе (n=21) — $37,0 \pm 5,5$ года, тяжесть заболевания и спектр клинических проявлений также были сопоставимы.

Для обеспечения соответствующего анализа полученных результатов проведена оценка нормальности распределения показателей (рис. 2).

Q-Q (Quantile-Quantile) плот данных лежит на диагонали рис. 2. Это подтверждает нормальное распределение данных, что позволило использовать параметрические статистические тесты.

После анализа Q-Q плота нами была построена корреляционная матрица, чтобы выявить возможные зависимости между переменными в начале протокола исследования (рис. 3).

Корреляционный анализ показал сильную отрицательную связь между уровнем тревоги, оцененной по шкале HADS-T, и степенью когнитивных нарушений, выраженных в баллах и оцениваемых по шкале MoCA. Однако уровень тревоги не достигал значимо выраженных значений в начале наблюдения, оставаясь в рамках субклинических показателей. Также сильная отрицательная связь обнаружена между выраженностью общей астении по MFI-20 и степенью когнитивной дисфункции по MoCA. Прямая корреляционная связь выявлена между выраженностью астении по MFI-20 и уровнем когнитивного снижения по MoCA.

В дальнейшем, спустя 3 мес наблюдения, был проведен попарный корреляционный анализ показателей отдельно в каждой группе (рис. 4).

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

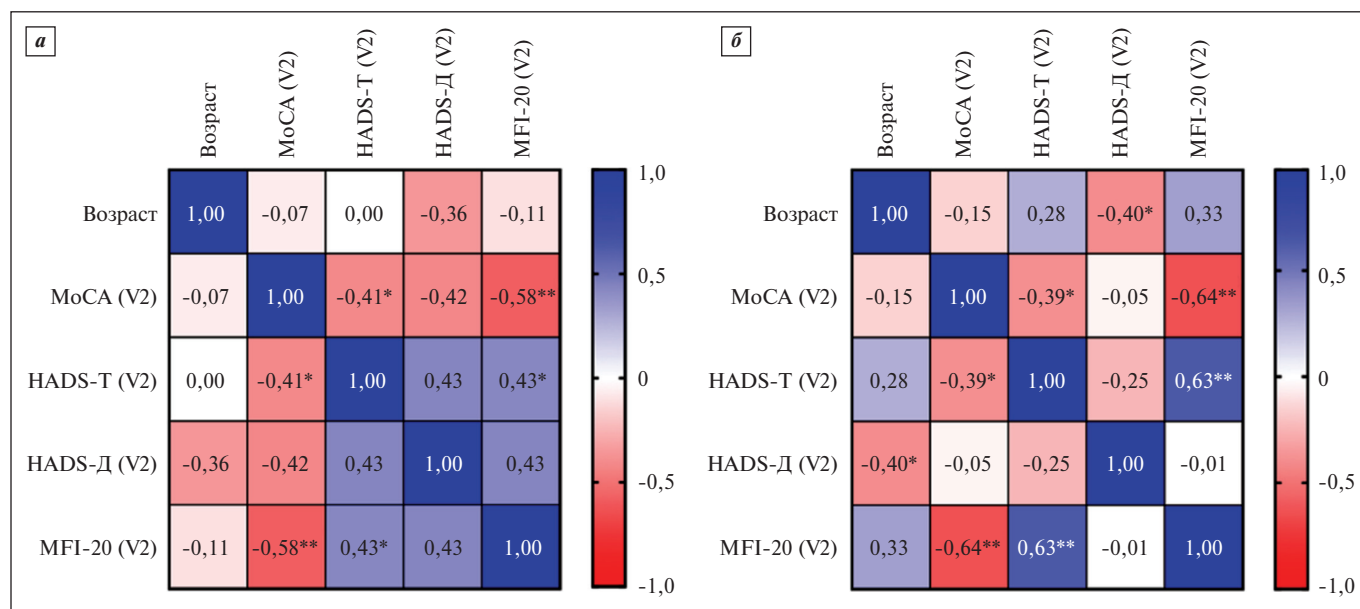


Рис. 4. Корреляционная матрица показателей в основной (а) и контрольной (б) группах, визит 2.

* – $p < 0,033$; ** – $p < 0,002$

Fig. 4. Correlation matrix of the indicators in the main (a) and control group (б), visit 2.

* – $p < 0,033$; ** – $p < 0,002$

Несмотря на отсутствие клинически значимых проявлений тревоги, в основной группе пациентов выявлена значимая отрицательная корреляционная связь между показателями HADS-T и MoCA, но сила ее гораздо меньше, чем в контрольной группе, что может говорить о положительном влиянии Нооцила на КФ, даже при наличии тревожности.

Также спустя 3 мес наблюдения была выявлена значимая прямая корреляционная связь между показателем уровня тревоги по HADS-T и выраженностью общей астении по MFI-20 в обеих группах. Несомненно, подтверждается предположение, что более высокий показатель по HADS-T связан с усугублением проявления астении (высокие баллы по MFI-20). Однако в основной группе эти показатели имеют большую значимость, что может указывать на эффективное влияние Нооцила на оба показателя, возможно, улучшая их взаимосвязь.

В последующем был проведен сравнительный анализ каждого показателя между группами, оцененного на V1 и V2.

Результаты оценки КФ (MoCA) в динамике показали значимое улучшение как в основной, так и в контрольной группе, однако у пациентов, принимающих Нооцил, показатели по MoCA-тесту оказались значимо выше ($27,4 \pm 1,4$ балла против $25,9 \pm 1,1$ балла; рис. 5).

Несмотря на невысокий уровень HADS-T, указывающий на субклиническую тревогу, в динамике через 3 мес значение этого показателя снижается у пациентов обеих групп, достигая «нормальных» значений. Возможно, это связано с процессом психологической адаптации к состоя-

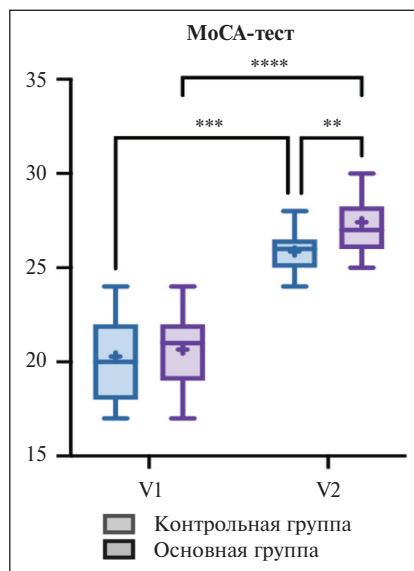


Рис. 5. Сравнительный анализ результатов MoCA-теста в основной и контрольной группах в динамике.

** – $p < 0,0021$; **** – $p < 0,00001$

Fig. 5. Comparative analysis of MoCA test results in the main and control group in dynamics

** – $p < 0,0021$; **** – $p < 0,00001$

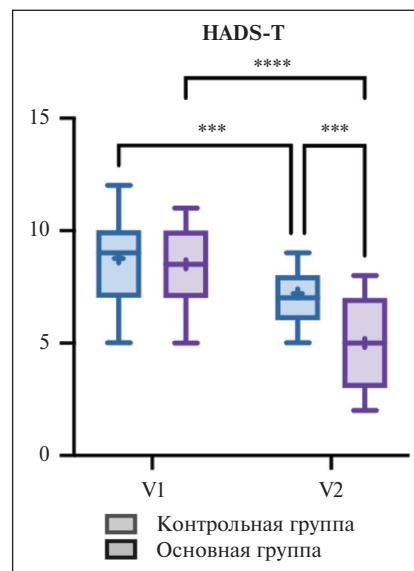


Рис. 6. Сравнительный анализ уровня тревоги (HADS-T) в основной и контрольной группах в динамике.

*** – $p < 0,0002$; **** – $p < 0,00001$

Fig. 6. Comparative analysis of anxiety level (HADS-A) in the main and control group in dynamics.

*** – $p < 0,0002$; **** – $p < 0,00001$

нию, что позволяет пациенту уменьшить тревожные проявления даже без специального лечения. Однако важно, что в основной группе пациентов уровень снижения тревоги был более выражен ко второму визиту ($5,0 \pm 2,2$ балла против $7,2 \pm 1,3$ балла) при почти одинаковых исходных значениях (рис. 6).

Анализ выраженности признаков депрессии по HADS-D (рис. 7) показал исходно сравнимые уровни показателей, указывающих на отсутствие достоверно выраженных симптомов депрессии у пациентов обеих групп, в динамике и этот показатель значимо снижается без существенных различий между группами ($3,5 \pm 1,3$ балла в основной группе и $3,6 \pm 1,5$ балла в контрольной группе).

Исходная выраженность проявлений общей астении по MFI-20 была сопоставимой у пациентов обеих групп и была значимо высокой. Различия между группами появляются ко второму визиту, когда проявления общей астении значимо уменьшаются до $37,4 \pm 7,4$ балла в основной группе и остаются практически неизменными в контрольной группе ($43,7 \pm 5,1$ балла; рис. 8).

Обсуждение. Развивающиеся в молодом возрасте ПИКН, сочетание их с астенией, психоэмоциональной дисфункцией, перспективы восстановления остаются актуальной проблемой в изучении инсульта, поскольку пациентам, несмотря на эффективную вторичную профилактику, придется справляться с последствиями на протяжении всей оставшейся жизни, что может повлиять на планирование семьи или карьеру [4, 20]. Доступные данные исследований, посвященных распространенности ПИКН у молодых, указывают на то, что более половины таких пациентов имеют нарушения КФ в остром периоде ИИ, сохраняющиеся в течение длительного времени. Мы также показали высо-

кую частоту встречаемости (51%) ПИКН в госпитальной выборке молодых пациентов с ПИИ, что согласуется данными P. Schaapsmeeders и соавт. [20] и R.P. Weterings и соавт. [21] и дополняет их.

Исследования показали, что распространенность ПИА в восстановительном периоде инсульта составляет от 29 до 68% [5, 20]. Несмотря на имеющиеся эпидемиологические данные, нет информации о ПИА у молодых пациентов после инсульта, а ведь это постинсультное осложнение не только затрудняет повседневную деятельность пациентов, но и служит независимым фактором риска, влияющим на качество жизни и социальную активность тех, чья жизнь еще впереди, несмотря на перенесенное заболевание [6, 20]. Наше предположение о взаимном влиянии когнитивных нарушений и выраженности общей астении подтверждает результаты, полученные I. Alghamdi и соавт. [5] и В.К. Vitturi и соавт. [22].

Коррекция немоторных осложнений ИИ широко обсуждается, лечение додементных сосудистых когнитивных нарушений не всегда оправданно с точки зрения доказательной медицины. Изучается эффективность различных средств с ноотропным механизмом, однако однозначного ответа о целесообразности их применения пока нет. В то же время вопрос коррекции ПИА, которая значимо снижает качество жизни, далек от решения. В большинстве своем исследуются дополнительные эффекты уже известных групп препаратов.

Ретроспективное исследование показало, что добавление витамина D может уменьшить проявления ПИА у пациентов с дефицитом витамина D по сравнению с контрольной группой. Механизм, с помощью которого витамин D снижает усталость, до сих пор не ясен, но нейропротектор-

ные механизмы могут играть важную роль за счет регуляции воспаления и подавления повышенной выработки активных форм кислорода. Однако это было только ретроспективное исследование, и в нем отсутствовала группа плацебо-контроля [11, 12]. Кроме того, назначение терапевтических доз витамина D пациентам без установленного дефицита не рекомендовано.

Два рандомизированных контролируемых исследования не обнаружили существенных различий у пациентов с ПИА при приеме антидепрессантов (дулоксетина и флуоксетина соответственно) по сравнению с контрольной группой. Результаты подтверждают, что депрессия и усталость являются разными и независимыми заболеваниями [9, 10]. Приведенные исследования, оценивающие эффективность антидепрессантов при ПИА, включали пациентов с манифестацией психоэмоциональных нарушений, среди которых превалировала постинсультная депрессия, далеко не всегда выявляемая у пациентов; соответственно, назначение

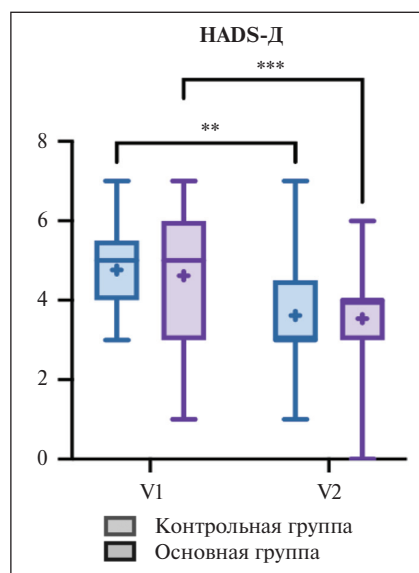


Рис. 7. Сравнительный анализ уровня депрессии (HADS-D) в основной и контрольной группах в динамике.

** — $p < 0,0021$; *** — $p < 0,0002$

Fig. 7. Comparative analysis of the depression level (HADS-D) in the main and control group in dynamics.

** — $p < 0,0021$; *** — $p < 0,0002$

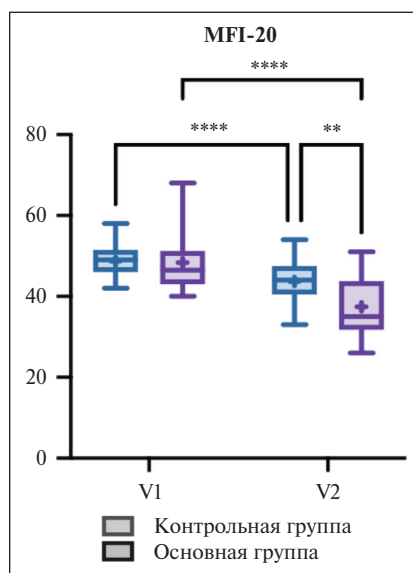


Рис. 8. Сравнительный анализ уровня тревоги по MFI-20 в основной и контрольной группах в динамике.

** — $p < 0,0021$; **** — $p < 0,00001$

Fig. 8. Comparative analysis of the anxiety level according to MFI-20 in the main and control group in dynamics.

** — $p < 0,0021$; **** — $p < 0,00001$

этой группы препаратов будет выходить за рамки показаний в случае отсутствия последней.

Мы показали, что действительно высокий уровень тревожности у молодых пациентов с ПИИ и выраженность ПИА и ПИКН оказывают взаимное влияние друг на друга и что возможность эффективной коррекции каждого из симптомов улучшит состояние больного. Стабилизация состояния пациента, перенесшего ИИ, эффективный контроль сосудистых факторов риска, психологическая адаптация к своему состоянию уже приводят к значимому улучшению КФ, однако результаты нашей работы указывают на дополнительное положительное влияние на когнитивный статус 3-месячного курса Нооцила у молодых пациентов с ПИИ. Несомненно, эти данные ожидаемы, поскольку основной механизм действия Нооцила направлен именно на коррекцию баланса ацетилхолина и других нейротрансмиттеров, ответственных за поддержание КФ [23].

Наблюдаемое снижение уровня тревоги у пациентов, принимающих Нооцил, доказывает преимущество препарата и объяснимо механизмом его действия. Вероятно, влияние цитиколина на нейромедиаторный дисбаланс подразумевает реализацию дополнительного противотревожного эффекта, несомненно, менее выраженного, чем у анксиолитиков и антидепрессантов, однако способствующего улучшению психоэмоционального статуса [24, 25].

Влияние на выраженность ПИА, которая была выявлена у большинства пациентов, также обосновано особенностями механизма действия цитиколина. Позитивные эффекты, возможно, связаны с приемом Нооцила и свидетельствуют о его положительном влиянии на уровень общей астении. Реализация дополнительного эффекта препарата происходит в том числе из-за мультитаргетного влияния на нейротрансмиссию недостаточность, дисбаланс которой играет не

последнюю роль в развитии ПИА. Коррекция энергетического баланса, митохондриальной дисфункции в условиях ишемии также является доказанным механизмом цитиколина и позволяет уменьшать проявления астении [25, 26].

Заключение. Таким образом, применение отечественного препарата Нооцил для лечения ПИКН у пациентов молодого возраста целесообразно, поскольку улучшение КФ сопровождается снижением проявления ПИА, а также положительным влиянием на психоэмоциональный статус пациента, в частности снижением уровня тревоги. Отсутствие нежелательных явлений в течение 3 мес непрерывной терапии Нооцилом указывает на безопасность препарата. Удобство применения формы выпуска, рассчитанной на длительное применение (одного флакона, 240 мл, хватает на 3 нед приема), способствует строгому соблюдению режима приема и длительности курса и позволяет сохранять высокую приверженность пациента назначенной терапии.

Важно отметить, что результаты нашего исследования не только не противоречат имеющимся данным о высокой частоте встречаемости когнитивных расстройств после инсульта у лиц молодого возраста, о сочетании ПИКН с астенией и психоэмоциональными нарушениями, которые в большей степени представлены тревожностью, однако не достигают значимого уровня тревоги, а также об эффективном влиянии Нооцила на немотворные последствия инсульта у молодых пациентов [4, 5, 7, 20–22], но и дополняют эти данные.

Вместе с тем исследование имеет некоторые *ограничения* (малая выборка исследуемой группы, отсутствие контроля такого показателя, как качество жизни). Необходимы многоцентровые рандомизированные исследования по оценке эффективности цитиколина у молодых пациентов с ПИКН и ПИА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sexton E, McLoughlin A, Williams DJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke. *Eur Stroke J*. 2019 Jun;4(2):160–71. doi: 10.1177/2396987318825484. Epub 2019 Jan 16.
- Schellekens MMI, Boot EM, Verhoeven JI, et al. Subacute cognitive impairment after first-ever transient ischemic attack or ischemic stroke in young adults: the ODYSSEY study. *Eur Stroke J*. 2023 Mar;8(1):283–93. doi: 10.1177/23969873221132032. Epub 2022 Oct 31.
- Zhang Q, Liu Y, Jiang M, et al. Temporal Trends in the Risk Factors and Clinical Characteristics of Ischemic Stroke in Young Adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Aug;29(8):104914. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104914. Epub 2020 May 16.
- Rabat Y, Houeze R, Sagnier S, et al. Association between neurological outcome and poststroke comorbid mood and anxiety disorders: A real-life experience. *Brain Behav*. 2021 Jun;11(6):e02158. doi: 10.1002/brb3.2158. Epub 2021 May 5.
- Alghamdi I, Ariti C, Williams A, et al. Prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J*. 2021 Dec;6(4):319–32. doi: 10.1177/23969873211047681. Epub 2021 Oct 7. Erratum in: *Eur Stroke J*. 2023 Mar;8(1):405. doi: 10.1177/23969873221133916
- Chen W, Jiang T, Huang H, Zeng J. Post-stroke fatigue: a review of development, prevalence, predisposing factors, measurements, and treatments. *Front Neurol*. 2023 Dec 21;14:1298915. doi: 10.3389/fneur.2023.1298915
- Wu S, Mead G, Macleod M, Chalder T. Model of understanding fatigue after stroke. *Stroke*. 2015;46:893–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006647
- Johansson B, Bjühr H, Rönnbäck L. Mindfulness-based stress reduction (MBSR) improves long-term mental fatigue after stroke or traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2012;26:1621–8. doi: 10.3109/02699052.2012.700082
- Karaiskos D, Tzavellas E, Spengos K, et al. Duloxetine versus citalopram and sertraline in the treatment of poststroke depression, anxiety, and fatigue. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012 Summer;24(3):349–53. doi: 10.1176/appi.neuropsych.11110325
- Choi-Kwon S, Choi J, Kwon SU, et al. Fluoxetine is not effective in the treatment of Poststroke fatigue: a double-blind, placebo-controlled study. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:103–8. doi: 10.1159/000097045
- Wang L, Zhao X, Wang F, et al. Effect of vitamin D supplementation on the prognosis of post-stroke fatigue: a retrospective cohort study. *Front Neurol*. 2021;12:690969. doi: 10.3389/fneur.2021.690969
- Won S, Sayeed I, Peterson BL, et al. Vitamin D prevents hypoxia/Reoxygenation-induced blood-brain barrier disruption via vitamin D receptor-mediated NF- κ B signaling pathways. *PLoS One*. 2015;10:e122821. doi: 10.1371/journal.pone.0122821
- Bermejo PE, Dorado R, Zea-Sevilla MA. Role of Citicoline in Patients With Mild Cognitive Impairment. *Neurosci Insights*. 2023 Feb 16;18:26331055231152496. doi: 10.1177/26331055231152496
- Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol*. 2016;63:S1–S73.

15. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:131-7. doi: 10.2147/CIA.S38420. Epub 2013 Feb 5.
16. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000269. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub3
17. Немкова СА, Семенов ДВ, Заваденко НН, Возвышаева МЮ. Влияние препарата Рекогнан (цитиколин) на нейродинамические характеристики психической деятельности у пациентов с легкими когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(1):43-6. doi: 10.17116/jnevro202112101143 [Nemkova SA, Semenov DV, Zavadenko NN, Vozvyshaeva MYu. The influence of the drug recognan (citicoline) on neurodynamic characteristics of mental activity in patients with mild cognitive impairment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(1):43-6. doi: 10.17116/jnevro202112101143 (In Russ.)].
18. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1991. doi: 10.1111/jgs.15925
19. 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-o
20. Schaapsmeeders P, Maaijwee NA, van Dijk EJ, et al. Long-term cognitive impairment after first-ever ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2013 Jun;44(6):1621-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000792. Epub 2013 May 7. Erratum in: *Stroke*. 2013 Jul;44(7):e81.
21. Weterings RP, Kessels RP, de Leeuw FE, Piai V. Cognitive impairment after a stroke in young adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2023 Oct;18(8):888-97. doi: 10.1177/17474930231159267. Epub 2023 Mar 7.
22. Vitturi BK, Mitre LP, Kim AIH, Gagliardi RJ. Prevalence and Predictors of Fatigue and Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Minor Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Sep;30(9):105964. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105964. Epub 2021 Jul 7.
23. Secades JJ, Gareri P. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Rev Neurol*. 2022 Nov 30;75(s05):S1-S89. doi: 10.33588/rn.75s05.2022311
24. Goel D, Shangari S, Mittal M, Bhat A. Endogenous defense mechanism-based neuroprotection in large-vessel acute ischemic stroke: A hope for future. *Brain Circ*. 2024 Mar 21;10(1):51-9. doi: 10.4103/bc.bc_56_23
25. Li W, Xiao WM, Chen YK, et al. Anxiety in Patients With Acute Ischemic Stroke: Risk Factors and Effects on Functional Status. *Front Psychiatry*. 2019 Apr 17;10:257. doi: 10.3389/fpsy.2019.00257
26. Sagaro GG, Amenta F. Choline-Containing Phospholipids in Stroke Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 Apr 14;12(8):2875. doi: 10.3390/jcm12082875

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.07.2024/24.09.2024/25.09.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Озон». 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 Ozon. 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.

Щепанкевич Л.А. <https://orcid.org/0000-0001-6951-2205>

Рерих К.В. <http://orcid.org/0000-0002-4141-9161>

Пономарева М.С. <https://orcid.org/0000-0001-5141-3292>

Затынко А.В. <http://orcid.org/0009-0000-3737-3431>

Танеева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6538-6069>

Ишемический инсульт вследствие диссекции задней мозговой артерии у пациента с поликистозом почек



Максимова М.Ю., Айрапетова А.С.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Поликистоз почек (ПП) представляет собой генетическое заболевание, клинически проявляющееся формированием множественных кист в почках, печени, поджелудочной железе, а также патологией сердечно-сосудистой системы. Одним из редких осложнений ПП является развитие диссекций аорты, коронарных и церебральных артерий.

В статье приводится клинический случай ишемического инсульта вследствие диссекции задней мозговой артерии у молодого пациента, страдающего ПП, с анамнезом повторных кровоизлияний в глубокие отделы обоих полушарий головного мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт; диссекция задней мозговой артерии; поликистоз почек.

Контакты: Марина Юрьевна Максимова; ncnmaximova@mail.ru

Для ссылки: Максимова МЮ, Айрапетова АС. Ишемический инсульт вследствие диссекции задней мозговой артерии у пациента с поликистозом почек. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):77–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-77-81

Ischemic stroke due to dissection of the posterior cerebral artery in a patient with polycystic kidney disease

Maksimova M.Yu., Airapetova A.S.
Research Center of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia

Polycystic kidney disease (PKD) is a genetic condition clinically manifested by the formation of multiple cysts in the kidneys, liver and pancreas, as well as cardiovascular pathology. One of the rare complications of PKD is the development of dissections of the aorta, coronary and cerebral arteries.

This article presents a clinical case of ischemic stroke due to dissection of the posterior cerebral artery in a young patient with PKD who had a history of recurrent bleeding in the deep parts of both cerebral hemispheres.

Keywords: ischemic stroke; posterior cerebral artery dissection; polycystic kidney disease.

Contact: Marina Yuryevna Maksimova; ncnmaximova@mail.ru

For reference: Maksimova MYu, Airapetova AS. Ischemic stroke due to dissection of the posterior cerebral artery in a patient with polycystic kidney disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(5):77–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-77-81

Поликистоз почек (ПП) представляет собой наследственное заболевание, клинически проявляющееся образованием множественных кист в почках, печени, поджелудочной железе, а также вовлечением других органов и систем, одной из которых является сердечно-сосудистая система [1].

Кардиоваскулярная патология у пациентов с ПП наиболее часто проявляется наличием артериальной гипертензии (АГ), патологии клапанного аппарата сердца, расширений и аневризм корня аорты [2], а также аневризм коронарных и церебральных артерий [3, 4]. Более редким кардиоваскулярным осложнением ПП является развитие диссекций аорты, коронарных и церебральных артерий.

Клиническое наблюдение

Пациент Б., 30 лет, поступил в Научный центр неврологии с жалобами на нечеткость зрения, неустойчивость походки. Из анамнеза заболевания известно, что с 12-лет-

него возраста у пациента регистрировались эпизоды повышения артериального давления (АД). При обследовании был выявлен ПП. Генетическое обследование не проводилось. На фоне постоянного приема антигипертензивной терапии эпизоды повышения АД сохранялись, максимально — до 200/100 мм рт. ст. В 2017 г. перенес кровоизлияние в левое полушарие большого мозга. В марте 2020 г. развилось кровоизлияние в глубокие отделы правого полушария большого мозга с прорывом крови в желудочки мозга. При КТ-ангиографии интракраниальных артерий патологии выявлено не было. В июне 2023 г. после перегрузки на работе, на фоне повышения АД до 180/100 мм рт. ст. внезапно развилась нечеткость зрения, преимущественно за счет снижения зрения на левый глаз. На следующий день появились онемение в левых конечностях, неустойчивость при ходьбе, нарушение ориентации в пространстве, в связи с чем обратился в Научный центр неврологии.

При поступлении: АД — 125/90 мм рт. ст.; ЭКГ — синусовый ритм; ЧСС — 72 в минуту; гликемия — 7,2 ммоль/л.

В неврологическом статусе: левосторонняя гемианопсия, сглаженность левой носогубной складки, умеренная дизартрия, рефлекс Бабинского с двух сторон, дисметрия при пяточно-коленной пробе слева, неустойчивость в пробе Ромберга, атаксия при ходьбе. Тяжесть неврологического дефицита по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) — 4 балла; инвалидность по шкале Рэнкина (mRs) — 2 балла; индекс мобильности Ривермид — 13 баллов.

МРТ головного мозга: в правом полушарии большого мозга в таламусе, валике мозолистого тела с частичным распространением на медиальные отделы височной доли выявлены «острые» инфаркты; постгеморрагические изменения в подкорковых структурах обоих полушарий большого мозга (рис. 1).

МР-ангиография интракраниальных артерий: отсутствие сигнала от кровотока по правой задней мозговой артерии с участка P2 и дистальнее.

МРТ в режиме T1 fat-sat: в стенке правой задней мозговой артерии выявляется гематома (гиперинтенсивный МР-сигнал во всех режимах сканирования). Наружный диаметр артерии составляет около 4 мм, внутренний — около 1 мм. МР-данные соответствуют диссекции правой задней мозговой артерии (рис. 2).

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: значимой патологии не выявлено, артерии полностью проходимы.

Эхокардиография: умеренная эксцентричная гипертрофия базального сегмента межжелудочковой перегородки без признаков стенозирования выходного тракта левого желудочка. Полости сердца не расширены. Систолическая и диастолическая функция левого желудочка не нарушена. Гемодинамически незначимый пролапс передней створки митрального клапана с формированием митральной недостаточности 1-й степени. Трикуспидальная недостаточность 1-й степени.

УЗИ почек: почки увеличены, ткань почек представлена конгломератом анэхогенных образований с четкими ровными контурами, максимально до 8×6 см. Признаки ПП (рис. 3).

УЗИ почечных артерий — патологии не выявлено.

Суточный мониторинг АД на фоне приема лозартана 100 мг/сут и амлодипина 5 мг/сут: среднее АД в дневные часы — 132/97 мм рт. ст., среднее АД в ночные часы — 130/90 мм рт. ст. Наиболее высокое АД — 149/108 мм рт. ст., наиболее низкое — 112/70 мм рт. ст. Скорость ночного снижения систолического АД — 1,6% (недостаточная, Non-Dipper); скорость ночного снижения диастолического АД — 6,6% (недостаточная, Non-Dipper).

В клинических анализах: повышение уровня креатинина до 127 мкмоль/л, протеинурия до 0,081 г/л. Гликемия натощак в динамике от 6,0 до 4,8 ммоль/л. Гликированный гемоглобин — 6,5%. Проведена консультация эндокринолога, состояние расценено как стрессовая гипергликемия. Волчаночный антикоагулянт — 0,99 (отрицательный). Антитела

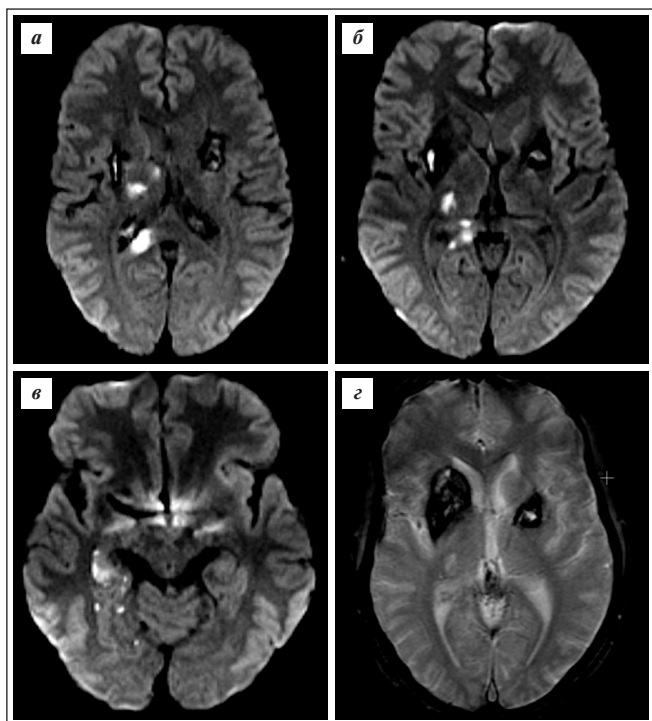


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента Б. Острые ишемические очаги в правом полушарии большого мозга (а–в); постгеморрагические изменения в подкорковых структурах обоих полушарий большого мозга (г)
Fig. 1. MRI of the brain of patient B. Acute ischemic foci in the right hemisphere of the brain (a–в); post-hemorrhagic changes in the subcortical structures of both hemispheres of the brain (г)

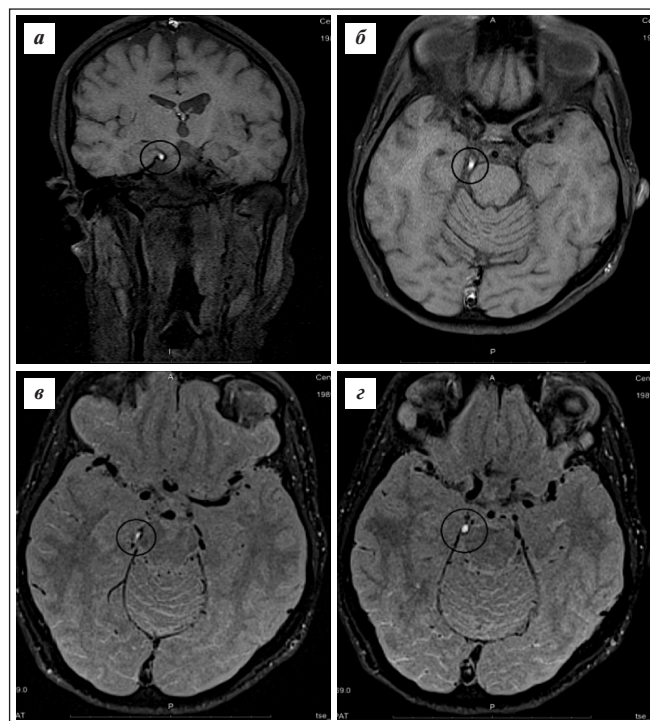


Рис. 2. МРТ головного мозга пациента Б. в режиме T1 fat-sat. В стенке правой задней мозговой артерии выявляется интрамуральная гематома. МР-картина соответствует диссекции правой задней мозговой артерии
Fig. 2. MRI of the brain of patient B. in T1 fat-sat mode. An intramural hematoma is visible in the wall of the right posterior cerebral artery. The MR-image corresponds to a dissection of the right posterior cerebral artery

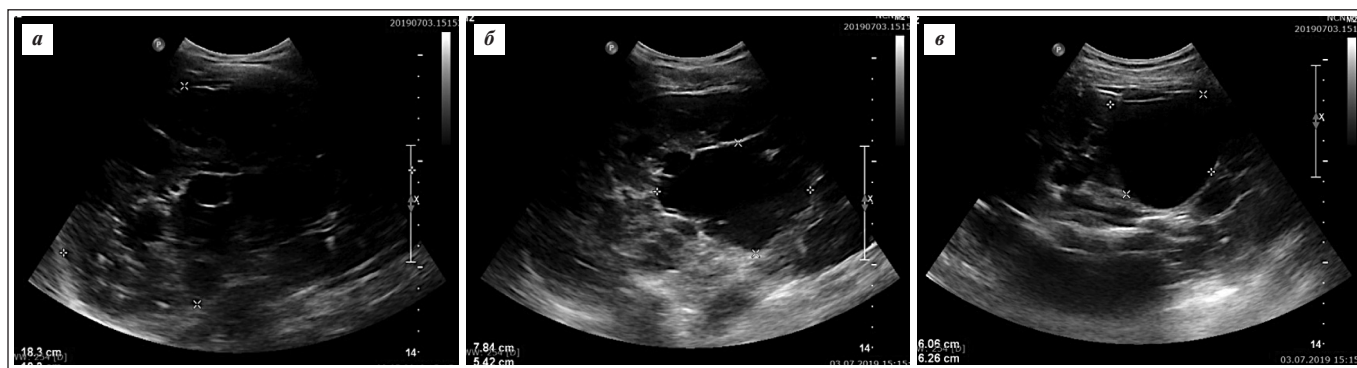


Рис. 3. УЗИ почек пациента Б. Почки увеличены, ткань почек представлена конгломератом анэхогенных образований с четкими ровными контурами. УЗ-признаки ПП
Fig. 3. Kidneys' ultrasound in patient B. The kidneys are enlarged, the renal tissue is represented by a conglomerate of anechoic lesions with clear, smooth contours. Ultrasound signs of PKD

к кардиолипину: IgG — 5,6 ед/мл (норма — 0–10 ед/мл), IgM — 4,2 ед/мл (норма — 0–7 ед/мл). Антитела к β 2-гликопротеину: IgG — 6,1 ед/мл (норма — 0–10 ед/мл), IgM — 4,8 ед/мл (норма — 0–7 ед/мл). Гомоцистеин — 16,4 мкмоль/л (норма — 0–15 мкмоль/л). Цистатин С — 0,89 мг/л (норма — 0,50–1,20 мг/л).

Диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения с возникновением инфарктов в бассейне правой задней мозговой артерии от июня 2023 г. Диссекция правой задней мозговой артерии. Последствия кровоизлияний в глубокие отделы левого полушария большого мозга от 2017 г., в глубокие отделы правого полушария большого мозга с прорывом крови в желудочки мозга от марта 2020 г. АГ 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Поликистоз почек. Хроническая болезнь почек II стадии.

Из семейного анамнеза (рис. 4) было установлено, что ПП выявлен у бабушки пациента по материнской линии (умерла в 48 лет, причина неизвестна), тети по материнской линии (умерла в 28 лет от «нарушения мозгового кровообращения»), у матери (55 лет), родной сестры (28 лет) и у ее сына (8 лет). Родная сестра пациента перенесла кровоизлияние в головной мозг вследствие разрыва аневризмы в возрасте 28 лет; имеет

трех детей: у восьмилетнего сына диагностирован ПП, пятилетняя дочь и двухлетний сын не обследованы. Генетическое обследование членам семьи не проводилось.

Проводились антиагрегантная, гипотензивная, нейрометаболическая терапия, занятия лечебной гимнастикой, баланс-терапия, логопедические занятия. На фоне проведенного лечения отмечены регресс гемипареза, уменьшение выраженности дизартрии и дискоординации при ходьбе, стабилизация гемодинамических показателей. На момент выписки тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS — 3 балла; инвалидность по Модифицированной шкале Рэнкина (mRS) — 1 балл; индекс мобильности Ривермид — 15 баллов.

Обсуждение

Наряду с большим количеством данных, касающихся аневризм различной локализации у пациентов с ПП, диссекции коронарных артерий [5–8] и аорты [9–12] описаны значительно реже. Клинические случаи развития спонтанных диссекций церебральных артерий у пациентов с ПП представлены лишь в единичных работах [13–16].

В сообщении M. Windpessl и соавт. [13] приводится случай развития спонтанной диссекции внутренней сонной артерии у пациентки 35 лет с ПП. T. Kuroki и соавт. [14] описали два случая развития диссекции позвоночной и внутренней сонной артерий у пациента 32 лет с ПП, а также диссекции обеих позвоночных артерий у пациента 52 лет. В работе C. Roth и соавт. [15] представлен клинический случай развития диссекции обеих внутренних сонных артерий у пациентки 39 лет с ПП, в одной из которых дополнительно были выявлены множественные аневризмы. G. Bobrie и соавт. [16] описаны два случая развития спонтанной диссекции внутренней сонной артерии у пациентов 48 и 49 лет с аутосомно-доминантным ПП (АДПП), клинический случай развития диссекции экстракраниальной части позвоночной артерии у пациента 68 лет, диссекции основной артерии у пациента 34 лет с АДПП, а также случай развития инфаркта миокарда вследствие диссекции коронарной артерии у пациентки 36 лет с ПП.

Патогенез диссекций артерий при ПП окончательно не изучен. Основным предрасполагающим фактором, по мнению некоторых авторов, является гипертоническая

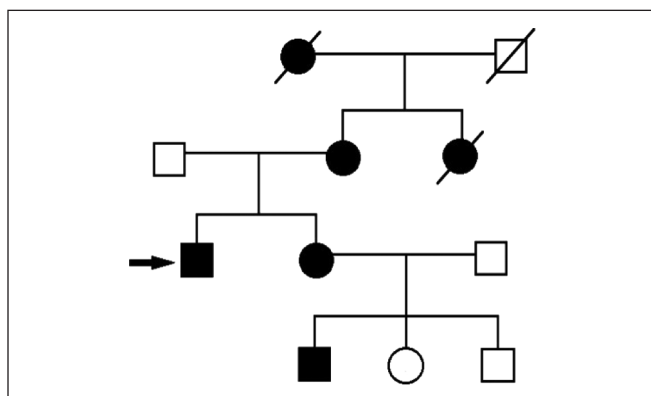


Рис. 4. Клиническая родословная семьи пациента Б. (указан стрелкой)
Fig. 4. Clinical genealogical tree of the family of patient B. (indicated by the arrow)

ангиопатия [2, 17, 18]. Ранее Y. Osawa и соавт. [19] были предложены три возможных фактора риска развития диссекции аорты у пациентов с АДПП: кистозная дегенерация соединительной ткани, АГ, гемодиализ.

Патологические изменения артериальной стенки у пациентов с АДПП могут быть обусловлены мутациями в генах *PKD1* и *PKD2* и снижением экспрессии полицистина-1 и полицистина-2 мышечной оболочкой сосудов, включая аорту и церебральные артерии [20–22]. Мутации в генах *PKD1* и *PKD2* приводят к дисфункции кальциевых каналов эндотелия, повышению концентрации циклического аденозинмонофосфата в клетках, что индуцирует развитие дисфункции эндотелия и нарушение процессов ангиогенеза [23, 24]. Патологические изменения, связанные со снижением экспрессии полицистинов, приводят к дисфункции белков внеклеточного матрикса, включая коллаген типа IV, протеогликаны, фибронектин, ундулин и тенасцин, вследствие чего возникает «слабость» сосудистой стенки [25, 26]. Микроскопически выявляются разрывы эластической мембраны и мышечного слоя стенки артерии. При гистологическом исследовании обращают на себя внимание нарушение организации волокон коллагена и снижение плотности гладкомышечных клеток в месте диссекции, а также истончение и разрывы в эластическом слое артериальной стенки [27].

Особенностью нашего наблюдения является верификация диссекции интракраниальной артерии как причины ишемического инсульта у молодого мужчины с ПП, а также подробный анализ его родословной.

В представленном клиническом случае у пациента с ПП, наличием в анамнезе повторных кровоизлияний в глубокие отделы большого мозга на фоне неконтролируемой АГ был диагностирован ишемический инсульт вследствие диссекции правой задней мозговой артерии. Из семейного анамнеза установлено, что заболевание наследуется в каждом поколении, как мужчинами, так и женщинами. Обращает на себя внимание ранний возраст дебюта заболевания у всех членов семьи, а также повышение у пациента уровня гликемии натощак и гликированного гемоглобина, что не исключает наличие эндокринопатии, встречающейся при синдроме сахарного диабета и почечных кист, связанном с мутацией в гене *HNF1B*. Однако, учитывая отсутствие генетического обследования пациента и членов его семьи, окончательно судить о типе ПП не представляется возможным.

Заключение

Врачи разных специальностей, в особенности кардиологи и неврологи, должны быть осведомлены о системном характере патологических изменений при ПП и иметь представление о риске развития диссекции аорты, коронарных и церебральных артерий у пациентов с ПП.

Учитывая небольшое количество работ, посвященных данной проблеме, необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на уточнение патогенеза и факторов риска развития диссекций артерий при ПП с целью разработки алгоритмов профилактики, своевременной диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Horie S, Mochizuki T, Muto S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for polycystic kidney disease 2014. *Clin Exp Nephrol*. 2016 Aug;20(4):493–509. doi: 10.1007/s10157-015-1219-7. Erratum in: *Clin Exp Nephrol*. 2016 Aug;20(4):510. doi: 10.1007/s10157-016-1285-5
- Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007 Apr 14;369(9569):1287–301. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60601-1
- Gieteling EW, Rinkel GJ. Characteristics of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage in patients with polycystic kidney disease. *J Neurol*. 2003 Apr;250(4):418–23. doi: 10.1007/s00415-003-0997-0
- Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2019 Mar 2;393(10174):919–35. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32782-X. Epub 2019 Feb 25.
- Basile C, Lucarelli K, Langialonga T. Spontaneous coronary artery dissection: One more extrarenal manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease? *J Nephrol*. 2009;22(3):414–6.
- Itty CT, Farshid A, Talaulikar G. Spontaneous coronary artery dissection in a woman with polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2009 Mar;53(3):518–21. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.08.027. Epub 2008 Nov 6.
- Afari ME, Quddus A, Bhattarai M, et al. Spontaneous coronary dissection in polycystic kidney disease. *R I Med J* (2013). 2013 Dec 3;96(12):44–5.
- Lee CC, Fang CY, Huang CC, et al. Computed tomography angiographic demonstration of an unexpected left main coronary artery dissection in a patient with polycystic kidney disease. *J Thorac Imaging*. 2011 Feb;26(1):W4–6. doi: 10.1097/RTI.0b013e3181dc2a53
- Gignon M, Defouilloy C, Montpellier D, et al. Sudden death caused by aortic dissection in a patient with polycystic kidney disease. *Genet Couns*. 2011;22(4):333–9.
- Paynter HE, Parnham A, Feest TG, Dudley CR. Thoracic aortic dissection complicating autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(8):1711–3. doi: 10.1093/ndt/12.8.1711
- Adeola T, Adeleye O, Potts JL, et al. Thoracic aortic dissection in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Natl Med Assoc*. 2001;93(7–8):282–7.
- Fukunaga N, Yuzaki M, Nasu M, Okada Y. Dissecting aneurysm in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;18(4):375–8. doi: 10.5761/atcs.cr.11.01756
- Windpessl M, Stadler K, Lampl R, Wallner M. Horner syndrome in renal clinic: a woman with polycystic kidney disease and spontaneous carotid artery dissection. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18(4):315. doi: 10.1111/nep.12042
- Kuroki T, Yamashiro K, Tanaka R, et al. Vertebral artery dissection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(10):e441–e443. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2014.05.028
- Roth C, Kleffmann J, Bergmann C, et al. Ruptured cerebral aneurysm and acute bilateral carotid artery dissection in a patient with polycystic kidney disease and polycystic liver disease. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(6):590–1. doi: 10.1159/000350727
- Bobrie G, Brunet-Bourgin F, Alamowitch S, et al. Spontaneous artery dissection: is it part of the spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Aug;13(8):2138–41. doi: 10.1093/ndt/13.8.2138
- Pirson Y. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(2):173–80. doi: 10.1053/j.ackd.2010.01.003

18. Nacasch N, Werner M, Golan E, Korzets Z. Arterial dissections in autosomal dominant polycystic kidney disease – chance association or part of the disease spectrum? *Clin Nephrol*. 2010;73(6):478-81. doi: 10.5414/cnp73478
19. Osawa Y, Omori S, Nagai M, et al. Thoracic aortic dissection in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease treated with maintenance hemodialysis. *J Nephrol*. 2000 May-Jun;13(3):193-5.
20. Torres VE, Cai Y, Chen XI, et al. Vascular expression of polycystin-2. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Jan;12(1):1-9. doi: 10.1681/ASN.V1211
21. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jan;13(1):269-76. doi: 10.1681/ASN.V131269
22. Liu D, Wang CJ, Judge DP, et al. A Pkd1-Fbn1 genetic interaction implicates TGF- β signaling in the pathogenesis of vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Jan;25(1):81-91. doi: 10.1681/ASN.2012050486. Epub 2013 Sep 26.
23. Yanda MK, Liu Q, Cebotaru V, et al. Role of calcium in adult onset polycystic kidney disease. *Cell Signal*. 2019 Jan;53:140-50. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.10.003. Epub 2018 Oct 5.
24. Fick-Brosnahan GM. Endothelial dysfunction and angiogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Curr Hypertens Rev*. 2013 Feb;9(1):32-6. doi: 10.2174/1573402111309010006
25. Carone FA, Kanwar Y. Tubular cell and matrix changes in renal cystic disease. *Contrib Nephrol*. 1993;101:1-6. doi: 10.1159/000422098
26. Klingel R, Ramadori G, Schuppan D, et al. Coexpression of extracellular matrix glycoproteins undulin and tenascin in human autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron*. 1993;65(1):111-8. doi: 10.1159/000187451
27. Haruta S, Gunji K, Kawamura T, Hiroshima K. Generalized Vascular Dissection on Pathological Examination in a Patient With Polycystic Kidney Disease and Acute Aortic Dissection. *J Natl Med Assoc*. 2019 Oct;111(5):563-8. doi: 10.1016/j.jnma.2019.04.008. Epub 2019 May 27.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
04.06.2024/28.08.2024/29.08.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме «Мультидисциплинарные подходы к изучению цереброваскулярной патологии» №122041300193-8. 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 work was carried out at the expense of budget funding, state assignment on the topic “Multidisciplinary approaches to the study of cerebrovascular pathology” №122041300193-8. 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.

Максимова М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>
Айрапетова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-9397-3746>

Ведение пациентов с хронической болью в нижней части спины в амбулаторной практике: клиническое наблюдение



Мухаметзянова А.Х., Ахмеджанова Л.Т.

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

Боль в спине — одна из наиболее частых причин обращения к врачу и временной нетрудоспособности. При неспецифической хронической боли в нижней части спины (ХБНЧС) наиболее эффективен комплексный (мультидисциплинарный) подход, направленный на уменьшение боли, улучшение качества жизни с использованием образовательной программы, кинезиотерапии, психологических методов, оптимизации лекарственной терапии. Представлено наблюдение пациентки 48 лет с ХБНЧС, у которой в течение года не отмечалось эффекта от лечения. Пациентке назначались повторные курсы лекарственных средств и методы магнитотерапии, массажа, фонофореза с гидрокортизоном, при этом не использовались образовательная программа, кинезиотерапия, психологические методы. При обследовании у пациентки выявлены эмоциональные нарушения, неправильные представления о заболевании, выраженная степень функциональных нарушений из-за боли. Использование у пациентки комплексной терапии, включающей образовательную программу, индивидуальную кинезиотерапию, психологические методы, Дексалгин в качестве нестероидного противовоспалительного средства, привело к существенному снижению боли через 7 дней и полному регрессу симптомов через 2 мес. Обсуждаются вопросы эффективности и безопасности применения Дексалгина, возможности внедрения комплексного подхода в клиническую практику ведения пациентов с хронической болью в спине.

Ключевые слова: хроническая боль в спине; лечение; нестероидные противовоспалительные препараты; мультидисциплинарный подход; дексалгин.

Контакты: Альбина Хамитовна Мухаметзянова; albmukhametzyanova@yandex.ru

Для ссылки: Мухаметзянова АХ, Ахмеджанова ЛТ. Ведение пациентов с хронической болью в нижней части спины в амбулаторной практике: клиническое наблюдение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):82–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-82-86

Management of patients with chronic low back pain in outpatient practice: a clinical observation

Mukhametzyanova A. Kh., Akhmedzhanova L. T.

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

Back pain is one of the most common reasons for visits to the doctor and temporary disability. In non-specific chronic low back pain (CLBP) most effective approach is a complex (multidisciplinary) approach, aimed at relieving pain and improving the quality of life by using an educational program, kinesiotherapy, psychological methods and optimization of drug therapy. We present the observation of a 48-year-old patient with CLBP whose treatment was ineffective during one year. The patient was repeatedly prescribed medications, and the methods of magnetotherapy, massage, phonophoresis with hydrocortisone. Educational program, kinesiotherapy and psychological methods were not applied. The examination of the patient revealed emotional disorders, misconceptions about the disease and a pronounced functional impairment due to pain. The application of a complex therapy, which included an educational program, individual kinesiotherapy, psychological methods, Dexalgin as a non-steroidal anti-inflammatory drug, led to a significant reduction in pain after 7 days and a complete regression of symptoms after 2 months. The issues of efficacy and safety of the use of Dexalgin and the possibility of introducing the complex approach into the clinical practice of management of patients with chronic back pain are discussed.

Keywords: chronic back pain; treatment; non-steroidal anti-inflammatory drugs; multidisciplinary approach; Dexalgin.

Contact: Albina Khamitovna Mukhametzyanova; albmukhametzyanova@yandex.ru

For reference: Mukhametzyanova AKh, Akhmedzhanova LT. Management of patients with chronic low back pain in outpatient practice: a clinical observation. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(5):82–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-82-86

Боль в нижней части спины (БНЧС) — боль, которая локализуется между двенадцатой парой ребер и ягодичными складками [1]. В мире БНЧС страдают 619 млн человек. Систематический обзор глобального бремени болезней в 2020 г. показал, что распространенность боли в спине составляет 7460 случаев на 100 тыс. населения, показатель числа лет, прожитых со стойкой утратой трудоспособности, — 832 на 100 тыс. населения [2]. Распространенность хронической БНЧС у взрослых в возрасте 60 лет и старше составляет приблизительно 36,1% [3].

В 90% случаев хроническая боль в спине (ХБС) является неспецифической (скелетно-мышечной) [4]. Анатомическими источниками (биологические факторы) хронической скелетно-мышечной БНЧС являются крестцово-подвздошный комплекс, фасеточные (дугоотростчатые) суставы, мышцы и связки спины, грушевидная мышца, межпозвоночный диск [5]. У части пациентов БНЧС вызвана несколькими причинами, и не доказано, что точное определение источника боли улучшает течение и исход заболевания [6]. Хронизация боли в спине связана не только с биологическими, но и с психологическими и социокультурными факторами, которые принято называть «желтыми флажками» [7].

При ведении пациентов с ХБС наиболее эффективен комплексный (мультидисциплинарный) подход, направленный на уменьшение боли, улучшение качества жизни. Нелекарственные методы лечения играют ведущую роль при лечении хронической скелетно-мышечной боли в спине, к ним относятся образовательная программа, кинезиотерапия, психологические методы (когнитивно-поведенческая терапия — КПТ; терапия майндфулнесс), мануальная терапия в сочетании с лечебной гимнастикой, психологическими методами [8–12]. К сожалению, в нашей стране мультидисциплинарный подход не всегда используется как ведущий метод лечения ХБС. В качестве примера для обсуждения этого вопроса приводим следующее клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка И., 48 лет, обратилась в амбулаторное отделение Клиники нервных болезней (КНБ) им. А.Я. Кожевникова с жалобами на интенсивную (7 баллов по числовой рейтинговой шкале — ЧРШ) боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника с распространением по задней поверхности бедра до коленного сустава. Боль беспокоит в течение последних 12 мес, она усиливается при физической нагрузке, поворотах в постели, ротации туловища и уменьшается в покое.

Из анамнеза заболевания известно, что впервые болевой синдром в пояснично-крестцовом отделе позвоночника отметил год назад на фоне тяжелой физической нагрузки. Пациентка ранее была консультирована неврологом, назначался кратковременный курс нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), миорелаксантов — с временным положительным эффектом, после отмены препаратов боль становилась прежней интенсивности. Также пациентке назначались пассивные методы лечения — массаж, фонофорез с гидрокортизоном, магнитотерапия. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника — дегенеративно-дистрофические изменения, экструзия L_{III–IV}, L_{IV–V}. По результатам МРТ крестцово-подвздошного

сочленений (КПС), данных, свидетельствующих о наличии сакроилиита, не получено.

Работает процедурной медицинской сестрой. Болезнь Шегрена (с 2010 г.), по поводу чего на постоянной основе принимает гидроксихлорохин 200 мг. Другие хронические заболевания, операции, травмы отрицает.

В неврологическом статусе: черепные нервы без патологии, нет парезов, расстройств чувствительности и координации, рефлексы живые и симметричные, патологические рефлексы отсутствуют. Обнаружены сглаженность поясничного лордоза, напряжение паравerteбральной мускулатуры. Отмечаются болезненность при глубокой пальпации в проекции КПС слева с воспроизведением типичного паттерна боли, положительная проба Пьедаля слева, болезненность в тестах на сжатие и растяжение таза слева. Тест Кемпа на дисфункцию фасеточных суставов, проба Бонне–Бобровниковой на синдром грушевидной мышцы — отрицательные. Симптомы натяжения нервных корешков (Ласега, Вассермана) — отрицательные. По Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) — субклинически выраженная тревога (8 баллов) и субклинически выраженная депрессия (9 баллов), по опроснику Бека — 14 баллов (легкая депрессия), по шкале реактивной и личностной тревожности Спилберга–Ханина — 42 и 46 баллов соответственно. Выраженные функциональные нарушения по опроснику Освестри (Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в нижней части спины) — 46% (тяжелое нарушение), по опроснику Ролланда–Морриса — 45%, по опроснику невропатической боли (Douleur Neuropathique en 4 Questions, DN4) — 1 балл, что не характерно для невропатической боли.

Учитывая данные анамнеза (длительный характер боли — свыше 3 мес), неврологического и нейроортопедического осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования, исключения «красных флажков» (симптомов,стораживающих в отношении специфических причин боли), депрессивных и тревожных нарушений, был поставлен диагноз «хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в нижней части спины» (М.54.5 по МКБ-10 — Боль внизу спины).

Пациентке было назначено следующее лечение:

1. Образовательная беседа с элементами КПТ по поводу генеза боли, эпизодов тревоги, необходимости поддержания физической активности; подробно разъяснено, что выявленные при МРТ грыжи диска не имеют клинического значения и не влияют на прогноз заболевания, обсуждены эргономичные позы при поднятии тяжелых предметов.
2. Под руководством врача лечебной физкультуры проводились занятия в течение 2 нед, затем самостоятельные ежедневные занятия в течение 45 мин.
3. Ступенчатый курс приема НПВП по схеме: декскетопрофен (Дексалгин) по 2 мл внутримышечно 3 раза в день в течение 2 дней, затем декскетопрофен (Дексалгин 25) по 25 мг перорально 3 раза в день с 3-го по 5-й день лечения и омепразол 20 мг.
4. Дулоксетин 30 мг утром — 7 дней, затем 60 мг утром.

В процессе беседы с пациенткой выявлены неправильные представления о боли в спине, катастрофизация имеющихся симптомов. Совместно с пациенткой выявленные автоматические (негативные) мысли были заменены на реалистичные.

Пациентка ошибочно считала, что физическая нагрузка может усугубить болевой синдром, поэтому применяла пассивные методы лечения боли.

На фоне лечения спустя 7 дней болевой синдром уменьшился до 3 баллов по ЧРШ, пациентка хорошо перенесла терапию Дексалгингом, побочных эффектов не отмечалось, продолжала принимать дулоксетин в дозе 60 мг. Спустя 2 мес после начала лечения болевой синдром регрессировал, нормализовалось эмоциональное состояние, значительно увеличилась активность пациентки в течение дня.

Обсуждение

Клиническое наблюдение демонстрирует типичную врачебную практику, когда при ХБС применяются пассивные методы лечения боли (фонофорез с гидрокортизоном, магнитотерапия, массаж), не используется кинезиотерапия, не обсуждаются вопросы избегания длительных статических нагрузок, в качестве причины боли в спине определяется выявленная на МРТ грыжа диска. По данным неврологического, нейроортопедического обследований, тестирования с использованием психометрических методик выявлены поражение КПС, симптомы депрессии и тревоги. Хроническое течение боли в спине у пациентки связано с наличием психологических факторов («желтых флажков»), к которым относят неправильное представление пациента о боли, утяжеление реальных проявлений боли, сосредоточение на худших вариантах развития событий (катастрофизация), снижение социальной, профессиональной и физической активности («болевое поведение»), кинезиофобия [13–16]. Другим важным фактором, усугубляющим течение ХБС, явилось наличие эмоциональных нарушений (тревожного, депрессивного расстройства). Между хронической болью и эмоциональными расстройствами имеется двусторонняя взаимосвязь: наличие одного расстройства увеличивает риск развития другого. Стоит отметить, что тревожность лежит в основе катастрофизации, повышенной телесной бдительности, кинезиофобии у пациентов с ХБС [17].

Персонализированный междисциплинарный подход, учитывающий факторы хронизации боли, показал свою эффективность в ведении пациентки. Согласно рекомендациям последних клинических руководств, лечение пациентов с хронической БНЧС следует начинать с немедикаментозных методов — образовательной беседы, лечебной гимнастики, психологических методов лечения (КПТ, терапия майндфулнесс), мануальной терапии в сочетании с лечебной гимнастикой и психологическими методами [8–11]. **Образовательная беседа** направлена на информирование о доброкачественном течении заболевания, важности сохранения повседневной двигательной, социальной и профессиональной активности [6]. **КПТ** — метод психотерапии с широкой доказательной базой [18]. Согласно когнитивной модели КПТ, пациенты имеют дисфункциональные (автоматические) мысли, которые они не осознают, но которые приводят к негативным эмоциям и неприятным физическим ощущениям, таким как мышечное напряжение и боль [14, 16, 19]. Таким образом, врач помогает пациенту распознать негативные и автоматические мысли, которые приходят ему на ум, и заменить их на альтернативные точки зрения [20]. **Лечебная гимнастика** рекомендуется всеми ведущими экспертами при лечении

ХБС [21]. При лечении БНЧС используются различные виды упражнений, такие как силовые и аэробные тренировки, а также упражнения, направленные на контроль движений, упражнения на слингах, пилатес, йога, тай чи и цигун [22]. Показана эффективность лечебной гимнастики в отношении интенсивности боли и улучшения функциональной активности по сравнению с отсутствием лечения или с другими методами терапии (только обучение или физиолечение и др.) [23]. В настоящее время нет убедительных данных о преимуществе какого-либо метода лечебной физкультуры или комплекса упражнений при ХБС [22]. **Терапия майндфулнесс** — подход, направленный на повышение осознанности. Рандомизированные клинические исследования показали эффективность снижения стресса на основе осознанности (Mindfulness-based stress reduction, MBSR) и КПТ для лечения ХБС по сравнению с обычным лечением; существенных различий в эффективности MBSR и КПТ обнаружено не было [24]. Было показано, что когнитивная терапия, основанная на осознанности (Mindfulness-based cognitive therapy, MBCT), также является приемлемым и потенциально эффективным методом лечения ХБС [25]. **Мануальная терапия** наиболее эффективна при хронической скелетно-мышечной боли в пояснично-крестцовом отделе в комплексной терапии с лечебной гимнастикой и психологическими методами [13, 26, 27]. Физиотерапия, массаж — распространенные нефармакологические методы лечения пациентов с хронической неспецифической БНЧС в России, эффективность применения которых не доказана [19].

В представленном наблюдении стойкий положительный эффект был достигнут посредством кинезиотерапии, образовательной программы с элементами КПТ, оптимизации лекарственной терапии.

В соответствии с руководствами последних лет, НПВП являются препаратами выбора в лечении хронической неспецифической БНЧС [8–12, 28, 29]. В описанном клиническом случае применялась ступенчатая терапия декскетопрофеном (Дексалгин): по 2 мл внутримышечно 3 раза в день в течение 1-го и 2-го дня лечения, декскетопрофен (Дексалгин 25) по 25 мг перорально по 3 раза в день с 3-го по 5-й день лечения [30]. Декскетопрофен — это неселективный ингибитор циклооксигеназы, являющийся правовращающим (S(+)) изомером кетопрофена [31]. Известно, что кетопрофен представляет собой комбинацию двух стереоизомеров — правовращающего и левовращающего. Правовращающий стереоизомер обладает сильно выраженным антиноцицептивным эффектом, а у левовращающего этот эффект слабо выражен. Кроме того, левовращающий стереоизомер значительно увеличивает частоту возникновения побочных эффектов. Для обеспечения высокой терапевтической эффективности и повышения безопасности из рацемической смеси был выделен правовращающий (S(+)) изомер, синтезирована водорастворимая трометамоловая соль декскетопрофена и созданы оригинальные препараты Дексалгин и Дексалгин 25 [32, 33]. Систематический обзор 35 исследований по применению декскетопрофена при острой и хронической боли различной этиологии показал, что декскетопрофен не уступает по эффективности другим НПВП и комбинированным опиоид- или парацетамол-содержащим препаратам [34].

Закключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность комплексного подхода ведения пациентки с ХБС, который включал проведение образовательных бесед, кинезиотерапию, оптимизацию лекарственной терапии с эффективным обезболиванием с помощью

НПВП. В качестве рациональной фармакотерапии пациентке был назначен НПВП декскетопрофен (Дексалгин), который хорошо переносился и дал выраженный анальгетический эффект. Применение комплексного подхода требует широкого распространения в клинической практике при ведении пациентов с ХБС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hoy D, March L, Brooks P, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):968-74. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204428. Epub 2014 Mar 24.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
- Migliorini F, Vaishya R, Pappalardo G, et al. Between guidelines and clinical trials: evidence-based advice on the pharmacological management of non-specific chronic low back pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 May 30;24(1):432. doi: 10.1186/s12891-023-06537-0
- Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017 Feb 18;389(10070):736-47. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9. Epub 2016 Oct 11.
- Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen JWS, et al. Low back pain. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):78-92. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00733-9. Epub 2021 Jun 8.
- Chou R, Qaseem A, Snow V, et al; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians; American College of Physicians; American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007 Oct 2;147(7):478-91. doi: 10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2008 Feb 05;148(3):247-8. doi: 10.7326/0003-4819-148-3-200802050-00020
- Nicholas MK, Linton SJ, Watson PJ, Main CJ; “Decade of the Flags” Working Group. Early identification and management of psychological risk factors (“yellow flags”) in patients with low back pain: a reappraisal. *Phys Ther*. 2011 May;91(5):737-53. doi: 10.2522/ptj.20100224. Epub 2011 Mar 30.
- Ho EK, Chen L, Simic M, et al. Psychological interventions for chronic, non-specific low back pain: systematic review with network meta-analysis. *BMJ*. 2022 Mar 30;376:e067718. doi: 10.1136/bmj-2021-067718
- Wong JJ, Cote P, Sutton DA, et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):201-16. doi: 10.1002/ejp.931. Epub 2016 Oct 6.
- Hong JY, Song KS, Cho JH, Lee JH. An Updated Overview of Low Back Pain Management in Primary Care. *Asian Spine J*. 2017 Aug;11(4):653-60. doi: 10.4184/asj.2017.11.4.653. Epub 2017 Aug 7.
- Hooten WM, Cohen SP. Evaluation and Treatment of Low Back Pain: A Clinically Focused Review for Primary Care Specialists. *Mayo Clin Proc*. 2015 Dec;90(12):1699-718. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.009
- Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16
- [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
- Chenot JF, Greitemann B, Kladny B, et al. Non-Specific Low Back Pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Dec 25;114(51-52):883-90. doi: 10.3238/arztebl.2017.0883
- Суслова ЕЮ, Парфенов ВА. Комплексный подход к лечению пациентов с хронической лумбалгией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015;115(10-2):16-21. doi: 10.17116/jnevro201511510216-21
- [Suslova EJu, Parfenov VA. A complex approach to the treatment of patients with chronic lumbalgia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(10-2):16-21. doi: 10.17116/jnevro201511510216-21 (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.)].
- 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. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):85-94. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-85-94 (In Russ.)].
- Исайкин АИ, Насонова ТИ, Мухаметзянова АХ. Эмоциональные нарушения и их терапия при хронической поясничной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):90-5. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-90-95
- [Isaikin AI, Nasonova TI, Mukhametzyanova AKh. Emotional disorders and their therapy in chronic low back pain. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):90-5. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-90-95 (In Russ.)].
- Yang J, Lo WLA, Zheng F, et al. Evaluation of Cognitive Behavioral Therapy on Improving Pain, Fear Avoidance, and Self-Efficacy in Patients with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Res Manag*. 2022;2022:4276175. doi: 10.1155/2022/4276175
- Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР. Хроническая скелетно-мышечная боль в спине: ошибки при ведении пациентов и вопросы оптимизации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):103-9. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-103-109
- [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Tarshilova AR. Chronic musculoskeletal low back pain: mistakes in patient management and optimization issues. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):103-9. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-103-109 (In Russ.)].

20. Beck JS. Cognitive behavior therapy: basics and beyond. 2nd ed. New York: The Guilford Press; 2011. 394 p.
21. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018 Nov;27(11):2791-803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2. Epub 2018 Jul 3.
22. Grooten WJA, Boström C, Dederding A, et al. Summarizing the effects of different exercise types in chronic low back pain – a systematic review of systematic reviews. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 Aug 22;23(1):801. doi: 10.1186/s12891-022-05722-x
23. Li Y, Yan L, Hou L, et al. Exercise intervention for patients with chronic low back pain: a systematic review and network meta-analysis. *Front Public Health*. 2023 Nov 17;11:1155225. doi: 10.3389/fpubh.2023.1155225
24. Pardos-Gascon EM, Narambuena L, Leal-Costa C, van-der Hofstadt-Roman CJ. Differential efficacy between cognitive-behavioral therapy and mindfulness-based therapies for chronic pain: Systematic review. *Int J Clin Health Psychol*. 2021 Jan-Apr;21(1):100197. doi: 10.1016/j.ijchp.2020.08.001. Epub 2020 Oct 23.
25. Day MA, Wård LC, Ehde DM, et al. A Pilot Randomized Controlled Trial Comparing Mindfulness Meditation, Cognitive Therapy, and Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Chronic Low Back Pain. *Pain Med*. 2019 Nov 1;20(11):2134-48. doi: 10.1093/pm/pny273
26. Bernstein IA, Malik Q, Carville S, Wård S. Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2017 Jan 6;356:i6748. doi: 10.1136/bmj.i6748. Erratum in: *BMJ*. 2021 Jul 14;374:n1627. doi: 10.1136/bmj.n1627
27. Rubinstein SM, de Zoete A, van Middelkoop M, et al. Benefits and harms of spinal manipulative therapy for the treatment of chronic low back pain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2019 Mar 13;364:l689. doi: 10.1136/bmj.l689
28. Исайкин АИ, Ахмеджанова ЛТ, Федосеев СР, Заграничная ВД. Метаморфозы грыжи поясничного отдела позвоночника. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):46-53. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-46-53
[Isaykin AI, Akhmedzhanova LT, Fedoseev SR, Zagranichnaya VD. Metamorphosis of a herniated lumbar disc. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):46-53. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-46-53 (In Russ.)].
29. Ахмеджанова ЛТ, Остроумова ТМ, Солоха ОА. Ведение пациентов с болевыми синдромами на фоне COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):96-101. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-96-101
[Akhmedzhanova LT, Ostroumova TM, Solokha OA. Management of patients with pain syndromes associated with COVID-19. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):96-101. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-96-101 (In Russ.)].
30. Соловьева ЭЮ, Карнеев АН, Федин АИ. Сочетанное применение дексалгина и нимесила в стадии обострения дорсопатии. *Врач*. 2007;(3):67-71. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12974322> [Solovieva EYu, Karneev AN, Fedin AI. Combined use of dexalgin and nimesil in the stage of exacerbation of dorsopathy. *Vrach*. 2007;(3):67-71. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12974322> (In Russ.)].
31. Соловьева ЭЮ, Карнеев АН, Иваноков АН, Джутова ЭД. Декскетопрофен в лечении острой боли в спине. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2012;(5):36-40. Доступно по ссылке: https://umedp.ru/articles/deksketopropfen_v_lechenii_ostroy_boli_v_spine.html [Solovieva EYu, Karneev AN, Ivanokov AN, Dzhotova ED. Dexketoprofen in the treatment of acute back pain. *Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. 2012;(5):36-40. Available at: https://umedp.ru/articles/deksketopropfen_v_lechenii_ostroy_boli_v_spine.html (In Russ.)].
32. Gaskell H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 25;5(5):CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub3
33. Шавловская ОА. Оценка эффективности терапевтического действия препарата Дексалгин® (декскетопрофена трометамол) в лечении дорсопатии. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.)*. 2012;(2):66-9.
[Shavlovskaya OA. Evaluation of the effectiveness of the therapeutic action of the drug Dexamol (dexketoprofen trometamol) in the treatment of dorsopathy. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2012;(2):66-9 (In Russ.)].
34. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008 Oct 31;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
29.06.2024/19.09.2024/20.09.2024

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.

Мухаметзянова А.Х. <https://orcid.org/0000-0002-0827-9427>

Ахмеджанова Л.Т. <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>

An Exploration of Locomotor Syndrome among Geriatric Population – A Narrative Review



Shanmuganathan K., Kalpana S., Sundar J.S., Valarmathi S., Srinivas G.

Department of Epidemiology, The Tamilnadu Dr. M.G.R. Medical University, Chennai, Tamilnadu, India
Guindy, Chennai, Tamilnadu, India 600032

A locomotor disability in the geriatric population is a physical condition that impairs mobility and movement in older persons. It is frequently caused by age-related causes such as degenerative diseases, osteoarthritis, or neurological abnormalities. This impairment can have a substantial influence on older people's quality of life by limiting their ability to conduct daily activities independently, such as walking, standing, or climbing stairs. Addressing locomotor impairments in older persons is critical for preserving their mobility, independence, and overall well-being, ultimately improving their quality of life as they age.

A comprehensive literature search was conducted, which were sourced from PubMed, google scholar, Japanese government websites, springer link, semantic scholar generated significant studies using the keywords like locomotor disability, older population, mobility, quality of life, aging. We included articles which were published from 2005–2024.

Locomotive Syndrome (LS) affects a significant portion of the elderly population, with prevalence ranging from 8.4% to 50.3%, increasing with age and higher in women. It shows the correlations with osteoporosis and sarcopenia, suggesting potential shared risk factors or pathways. By this the older people tend to have lower quality of life, particularly concerning spinal alignment and trunk deformity. Exercise interventions, including locomotive training, aerobic exercise, and muscle training, are suggested for LS prevention. Vitamin D supplementation may benefit bone health and fall prevention in older individuals.

Locomotor syndrome is a substantial concern, especially in ageing populations, with considerable implications for quality of life. Its prevalence, which is frequently associated with osteoporosis and sarcopenia, highlights the necessity of preventive measures including exercise and vitamin D supplementation. Recognising the impact of LS on mobility and well-being is critical for establishing focused interventions to prevent and manage its progression, thereby improving the overall health and independence of geriatric population.

Keywords: geriatric population; locomotive syndrome; aging; mobility; quality of life; exercise; intervention.

Contact: Kamalesh Shanmuganathan; kamaleshn22@gmail.com

For reference: Shanmuganathan K, Kalpana S, Sundar JS, Valarmathi S, Srinivas G. An Exploration of Locomotor Syndrome among Geriatric Population – A Narrative Review. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):87–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-87-90

The concept of “locomotive syndrome”, coined by the Japanese Orthopaedic Association (JOA) in 2007 to address mobility issues stemming from musculoskeletal decline in the aging population, remains primarily focused within Japan and has not gained global recognition [1].

The locomotor system is primarily accountable for facilitating movement. Clinical approaches concerning locomotor systems have evolved in the past 4 decades due to the increased occurrence of chronic locomotive organ ailments in individuals aged middle to elderly [2]. The locomotor system, crucial for mobility, has seen a notable rise in the necessity for surgical intervention to address chronic diseases, particularly among individuals aged 50 and above [3]. The average Japanese life expectancy in 2014 was 80.5 years for men and 86.8 years for women, up from the previous year. The number of Japanese citizens aged 65 and up in 2014 was 33 million (26.7% of the total population), the highest ever recorded anywhere in the world. This number is predicted to reach 36.57 million (30.3%) by 2025 [4].

This increased life expectancy has had an impact on many facets of daily life for the elderly, one of which is difficulties moving around. This is illustrated by a study in Kagoshima, which demonstrated that issues such as fear of falling (81.7%), not being

able to stand without arm support (81.1%), not being able to ascend stairs without using rail or wall for support (81.3%), slow gait speed (71.7%), and refraining from going out (50%) were common among people aged 70–74 years [5]. Difficulty with independent mobility is a risk factor for hospital discharge delays, and motor impairments account for 35.1% of discharge planning complications. This figure is substantially higher than malignant disease (16.2%), which is the second most prevalent cause of problematic hospital discharge [6].

Search criteria. The keywords used to search were “locomotor syndrome”, “geriatric population”, “older adults”, “elderly mobility”, “physical function”, “balance impairment”, “frailty”, “quality of life”. Boolean operators like 'AND', 'OR' used to find articles that contain all the terms. Since, locomotor and geriatric research contains lot of studies, but here we prioritizing the studies from 2005–2024. Focused on peer review article, systematic review, literature reviews, articles from government journals and study designs such as cohort, cross sectional and interventional studies.

Locomotive syndrome compared with frailty

The term 'frailty' refers to elderly persons who are at high risk of mortality, disability, or institutionalisation. The terms are

similar, but LS is defined as physical frailty with musculoskeletal disease rather than social or cognitive frailty (Fig. 1).

Sarcopenia is a subset of locomotive syndrome, and both share the themes of poor physical performance and delayed gait. In elderly persons with frailty, LS and sarcopenia are more likely the results of a permanent breakdown of homeostasis.

Prevalence of locomotive syndrome

A prior study comprised 135 patients aged 70 years or older [7] and identified 50.3% as having Locomotive syndrome (LS) using Loco-Check. Another study with 722 participants aged 56.6 years on average discovered 56 of 264 (21.2%) males and 165 of 463 (35.6%) women were categorised as LS using criteria set by Loco-check [8]. Other investigations utilising GLFS-25 or GLFS-5 (Geriatric Locomotive Function Scale-25) for screening of LS indicated that the prevalence of LS in patients aged 70 years is approximately 16% [7, 9–11]. A major cross-sectional internet survey was carried out utilising the GLFS-25. This study aimed to assess the prevalence of LS in Japan. Among the 4500 survey participants, those in their 70s had a considerably higher mean GLFS-25 value than the other age groups. The LS as determined by this test was significantly higher in women (12.3%) than in men (7.9%). The study found that the prevalence of LS was 8.4% in those aged 40, 9.2% in those aged 50, 8.3% in those aged 60, and 16.3% in those aged 70. This study estimated that approximately 6.5 million people in Japan have LS [9].

The prevalence of LS was found to be considerably higher in women than in males, and it tended to rise substantially beyond the age of 70. In participants who were 70 years of age or older, the prevalence was found to be between 16% and 17% when using the GLFS-25 or GLFS-5. We may anticipate that the use of physical functioning tests and other novel screening techniques will become more common in the future, and that these tests will help us determine the prevalence of LS. Because the screening test chosen may have an impact on the prevalence, clinicians should exercise caution when choosing which tests to utilise.

Osteoporosis

There is a relationship between LS and osteoporosis [10, 11]. Using quantitative ultrasound (QUS) methods, the percent-

age of young adult mean (%YAM) of the speed of sound was shown to be considerably lower in 43 patients with LS as determined by the GLFS-25 than in 244 subjects without LS (68% vs. 78%) [10]. When the severity of LS increases, the prevalence of osteoporosis detected by QUS techniques rises (32.5% vs. 57.9%) [12]. However, instead of utilising dual-energy X-ray absorption (DXA), which is the gold standard for diagnosing osteoporosis, all investigations assessed bone mass using QUS. Therefore, it is unclear to what extent LS suggests low bone mass. But, because greater QUS readings indicate a higher risk of fracture, people who were diagnosed with LS may also have low bone mass [13].

Sarcopenia

Two studies have a relationship between LS and sarcopenia [12, 14]. According to a study, individuals with sarcopenia were more likely to have LS, as determined by loco-check, and they also had lower body mass index and calf circumference. Multivariate research revealed a substantial correlation between LS and sarcopenia [14]. A further study found that 15.8% of older persons with LS also had sarcopenia; however, the multivariate analysis that took age and sex into account did not find a connection between LS and sarcopenia [12].

Since both studies used a cross-sectional design, sarcopenia has a substantial correlation with age and sex, but sarcopenia does not have a clear cause-and-effect relationship with LS.

Quality of life (QOL)

According to a study a population identified as having LS through the application of Loco-check also had a lower quality of life connected to their health. A finding of LS based on Loco-check is strongly associated with both the Euro QOL-VAS (Quality of Life-Visual Analog Scale) score and the Euro QOL-5D utility value [15]. A poorer quality of life (QOL) score is linked to worse spinal alignment, such as trunk deformity [16].

The term “locomotive dysfunction” was used to describe LS because musculoskeletal disorders, particularly those affecting the spine and lower extremities, impair gait function and thus reduce social activities in older persons.

Preventing locomotive syndrome

For older persons with reduced locomotive dysfunction due to musculoskeletal issues, LS is a comprehensive concept. Medications, pain management, and maintaining bone strength may be necessary to treat the primary musculoskeletal condition that LS patients experience.

Exercise intervention has often been suggested as a means of preventing LS. For elderly individuals with LS, locomotive training (Loco-Tre) – which includes squats and one-leg standing exercises – may help to enhance muscle strength and balance [17]. One-leg standing is a common exercise used to improve balance and prevent falls [18]. 69.3% of participants in the two-month period adhered to these exercises [19]. This is an easy-to-understand exercise that can help with compliance for older persons.

Aerobic exercise is advised to help people lose weight if they are middle-aged and have LS due to a metabolic disease [20] stated In people with greater BMIs, loco-tre intervention did not enhance physical measures. In contrast, we discovered

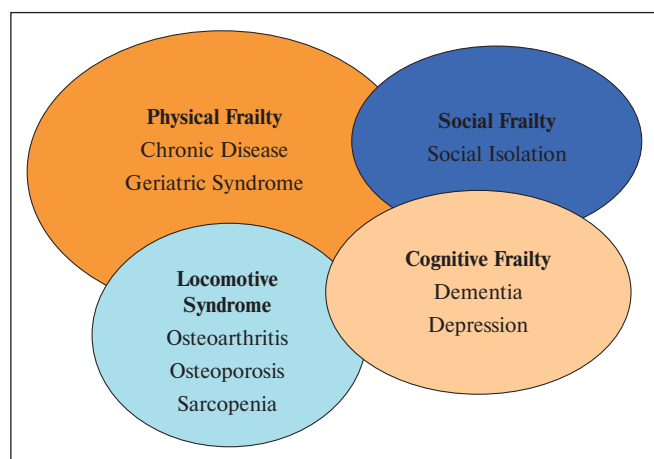


Fig. 1. Relationship between frailty and locomotive syndrome

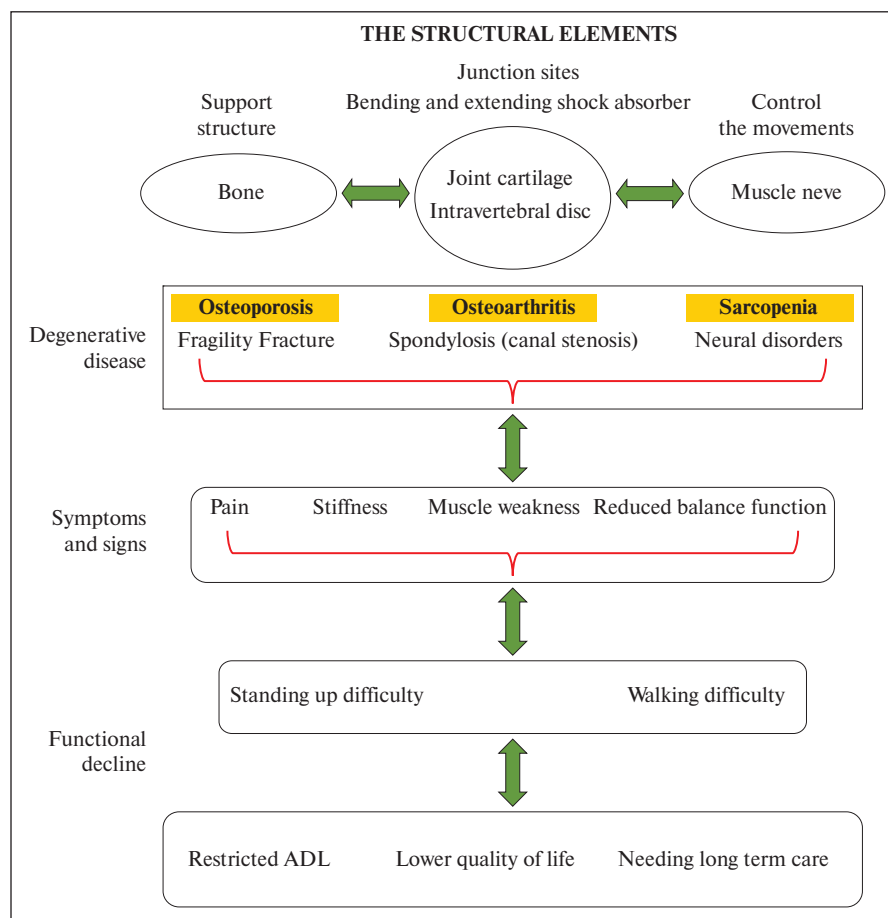


Fig. 2. The locomotive syndrome conceptual framework

that those with LS had a greater frequency of osteoporosis than those without [12]. For each type of LS, we advise prescribing appropriate exercise. Aerobic activity is advised to lower and regulate body weight, while muscle training is advised to maintain bone and muscle mass. Vitamin D may also be required to keep bones strong and lower the chance of falling. While exercise and vitamin D supplements are advised to help older persons avoid falling [21].

As complete care is required to prevent or improve LS, we advise that exercise be recommended depending on the results of an assessment of the type of LS.

Conclusion

Locomotive syndrome is a substantial concern, especially in ageing populations, with considerable implications for quality of life. Its prevalence, which is frequently associated with osteoporosis and sarcopenia, highlights the necessity of preventive measures including exercise and vitamin D supplementation. Recognising the impact of LS on mobility and well-being is critical for establishing focused interventions to prevent and manage its progression, thereby improving the overall health and independence of geriatric population.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Yurube T, Ito M, Takeoka T, et al. Possible Improvement of the Sagittal Spinopelvic Alignment and Balance through "Locomotion Training" Exercises in Patients with "Locomotive Syndrome": A Literature Review. *Adv Orthop*. 2019 Apr 8;2019:6496901. doi: 10.1155/2019/6496901
- Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(5):620-8. doi: 10.1007/s00774-009-0080-8. Epub 2009 Jul 1.
- Kadono Y, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Statistics for orthopedic surgery 2006–2007: data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *J Orthop Sci*. 2010 Mar;15(2):162-70. doi: 10.1007/s00776-009-1448-2. Epub 2010 Apr 1.
- Cabinet Office Home Page [Internet]. [cited 2024 May 1]. Annual Report on the Aging Society: 2016 (Summary). Available at: https://www8.cao.go.jp/kourei/english/annual-report/2016/2016pdf_e.html
- Kagoshima Prefecture/The specified page was not found. Available at: https://www.pref.kagoshima.jp/ae05/kenko-fukushi/koreisya/keikaku/documents/45011_20150423153452-1.pdf (accessed 01.05.2024).
- Nakamura K, Ogata T. Locomotive Syndrome: Definition and Management. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2016;14(2):56-67. doi: 10.1007/s12018-016-9208-2. Epub 2016 May 25.
- Hirano K, Imagama S, Hasegawa Y, et al. Impact of low back pain, knee pain, and timed up-and-go test on quality of life in community-living people. *J Orthop Sci*. 2014 Jan;19(1):164-71. doi: 10.1007/s00776-013-0476-0. Epub 2013 Oct 17.
- Sasaki E, Ishibashi Y, Tsuda E, et al. Evaluation of locomotive disability using loco-check: a cross-sectional study in the Japanese general population. *J Orthop Sci*. 2013 Jan;18(1):121-9. doi: 10.1007/s00776-012-0329-2. Epub 2012 Nov 1.
- Kimura A, Seichi A, Konno S, et al. Prevalence of locomotive syndrome in Japan: a nationwide, cross-sectional Internet survey. *J Orthop Sci*. 2014 Sep;19(5):792-7. doi: 10.1007/s00776-014-0606-3. Epub 2014 Jul 23.
- Iizuka Y, Iizuka H, Mieda T, et al. Population-based study of the association of osteoporosis and chronic musculoskeletal pain and locomotive syndrome: the Katashina study. *J Orthop Sci*. 2015 Nov;20(6):1085-9. doi: 10.1007/s00776-015-0774-9. Epub 2015 Sep 7.
- Muramoto A, Imagama S, Ito Z, et al. Physical performance tests are useful for evaluating and monitoring the severity of locomotive syndrome. *J Orthop Sci*. 2012 Nov;17(6):782-8. doi: 10.1007/s00776-012-0283-z. Epub 2012 Sep 8.
- Matsumoto H, Nakaso N, Matsuura A, et al. Relationship between Severity of Locomotive Syndrome and the Incidence of Falling, Prevalence of Low Bone Mass, and Sarcopenia. In 2016. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Relationship-between-Severity-of-Locomotive-and-the-Matsumoto-Nakaso/cc67d02cf0d45edc63dfc5f66552f33f9a63a886> (accessed 01.05.2024).

13. Pisani P, Renna MD, Conversano F, et al. Screening and early diagnosis of osteoporosis through X-ray and ultrasound based techniques. *World J Radiol.* 2013 Nov 28;5(11):398-410. doi: 10.4329/wjr.v5.i11.398
14. Momoki C, Habu D, Ogura J, et al. Relationships between sarcopenia and household status and locomotive syndrome in a community-dwelling elderly women in Japan. *Geriatr Gerontol Int.* 2017 Jan;17(1):54-60. doi: 10.1111/ggi.12674. Epub 2016 Jan 21.
15. Iizuka Y, Iizuka H, Mieda T, et al. Association between “loco-check” and EuroQol, a comprehensive instrument for assessing health-related quality of life: a study of the Japanese general population. *J Orthop Sci.* 2014 Sep;19(5):786-91. doi: 10.1007/s00776-014-0602-7. Epub 2014 Jul 15.
16. Takahashi T, Ishida K, Hirose D, et al. Trunk deformity is associated with a reduction in outdoor activities of daily living and life satisfaction in community-dwelling older people. *Osteoporos Int.* 2005 Mar;16(3):273-9. doi: 10.1007/s00198-004-1669-3. Epub 2004 Jul 2.
17. Locomotive Syndrome. Available at: https://locomo-joa.jp/assets/files/index_english.pdf (accessed 05.05.2024).
18. Sakamoto K, Endo N, Harada A, et al. Why not use your own body weight to prevent falls? A randomized, controlled trial of balance therapy to prevent falls and fractures for elderly people who can stand on one leg for ≤ 15 s. *J Orthop Sci.* 2013 Jan;18(1):110-20. doi: 10.1007/s00776-012-0328-3. Epub 2012 Nov 9. Erratum in: *J Orthop Sci.* 2014 Mar;19(2):373-4. doi: 10.1007/s00776-014-0531-5
19. Hosoi T, Fujita H, Arai T, Ishibashi H. The Functional Characteristics of People who Continued Locomotion Training. *Rigakuryoho Kagaku.* 2012;27(4):407-10.
20. Maruya: Exercise interventions for improving motor... Available at: [https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Exercise interventions for improving motor... Available at: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Exercise interventions for improving motor function in community-dwelling middle-aged and elderly: effects due to differences in body mass index&author=K. Maruya&publication_year=2015&pages=99-107](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Exercise+interventions+for+improving+motor+function+in+community-dwelling+middles-aged+and+elderly:+effects+due+to+differences+in+body+mass+index&author=K.+Maruya&publication_year=2015&pages=99-107) (accessed 05.05.2024).
21. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, et al. Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015 May;175(5):703-11. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0225

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.05.2024/21.08.2024/22.08.2024

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.

Гидазепам – дневной транквилизатор в лечении тревожных расстройств



Азимова Ю.Э.^{1,2} Петелин Д.С.³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва;

²ООО «Университетская клиника», Москва; ³кафедра психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; ²Россия, 115093, Москва, ул. Люсиновская, 39, стр. 2; ³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Гидазепам – транквилизатор бензодиазепинового ряда, имеющий ряд отличительных фармакодинамических свойств: более низкий аффинитет к ГАМК_A-рецепторам, чем у классических бензодиазепинов, парциальный агонизм и модуляция ГАМК_A-рецепторов за счет стимуляции синтеза нейростероидов через связывание с транслокаторным белком TSPO (Translocator Protein), влияние на активность серотонинергической, дофаминергической и норадренергической систем. Клинически Гидазепам характеризуется быстрыми и устойчивыми анксиолитическим, антиастеническим, вегетотропным и прокогнитивным эффектами. В нижнем диапазоне терапевтических доз (20–50 мг/сут) препарат обладает антиастеническими и прокогнитивными свойствами без последующего истощения, эффекты верхнего диапазона доз (от 100–150 мг/сут) ближе к действию классических бензодиазепиновых транквилизаторов. Препарат хорошо переносится, для него не характерны седация и мышечная релаксация, риск развития привыкания или зависимости крайне низок.

Ключевые слова: Гидазепам; тревожные расстройства; бензодиазепины.

Контакты: Юлия Эдуардовна Азимова; azimova.j@mail.ru

Для ссылки: Азимова ЮЭ, Петелин ДС. Гидазепам – дневной транквилизатор в лечении тревожных расстройств. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):91–98. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-91-98

Gidazepam – daytime tranquilizer for the treatment of anxiety

Azimova Yu.E.^{1,2}, Petelin D.S.³

¹Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow; ²LLC “University Clinic”, Moscow;

³Department of Psychiatry and Psychosomatics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia; ²39, Lyusinovskaya St., Build. 2, Moscow 115093, Russia; ³11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Gidazepam is a benzodiazepine tranquilizer with several characteristic pharmacodynamic properties: lower affinity to GABA_A-receptors than classical benzodiazepines, partial agonism and modulation of GABA_A-receptors by stimulation of neurosteroid synthesis through binding to the Translocator Protein (TSPO), influence on the activity of the serotonergic, dopaminergic and noradrenergic systems. Clinically, Gidazepam is characterized by rapid and sustained anxiolytic, antiasthenic, vegetotropic and procognitive effects. In the lower range of therapeutic doses (20–50 mg/day), the drug has antiasthenic and procognitive properties without subsequent exhaustion; the effects of the upper dose range (from 100–150 mg/day) are closer to the effects of classic benzodiazepine tranquilizers. The drug is well tolerated, it is not characterized by sedation and muscle relaxation, and the risk of addiction or dependence is extremely low.

Keywords: Gidazepam; anxiety disorders; benzodiazepines.

Contact: Yulia Eduardovna Azimova; azimova.j@mail.ru

For reference: Azimova YuE, Petelin DS. Gidazepam – daytime tranquilizer for the treatment of anxiety. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(5):91–98. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-91-98

Гидазепам¹ принадлежит к группе производных 1,4-бензодиазепина, действующее вещество – гидразинокарбонилметилбромфенилгидробензодиазепин. Препарат характеризуется оригинальным спектром фармакологической активности, обладает свойствами селективного анкси-

¹Препарат гидразинокарбонилметилбромфенилгидробензодиазепин зарегистрирован в Российской Федерации 14.04.2023, номер ЛП-№(002169)-(ПГ-РУ), под торговым названием Гидазепам® в лекарственной форме таблетки 20 мг и 50 мг.

олитика и дневного транквилизатора. Анксиолитическое действие проявляется в уменьшении эмоционального напряжения, ослаблении тревоги, страха, беспокойства, психомоторного возбуждения. Отличие Гидазепам от других бензодиазепинов заключается в его уникальных дополнительных эффектах: антидепрессивном, психостимулирующем, антиастеническом. Кроме того, для Гидазепам характерны невыраженные и нечастые побочные эффекты, в том числе в минимальной степени проявляются миорелакса-

ция, негативное влияние на когнитивные функции, гипногенное и седативное действие (особенно в небольших дозах — 20–50 мг/сут) [1–8]. Действующее вещество лекарственного препарата Гидазепам разрешено к медицинскому применению с 1997 г. и характеризуется длительным опытом клинического использования в ряде стран постсоветского пространства. Проведенные исследования применения Гидазепама свидетельствуют о его высокой эффективности при лечении тревожных расстройств и абстинентного алкогольного синдрома и подтверждают благоприятный профиль безопасности. Исключительность свойств Гидазепама позволит эффективно и безопасно применять его при лечении тревоги как в амбулаторной, так и в госпитальной практике. Препарат производится в форме таблеток в двух дозах — 20 и 50 мг — российской фармацевтической компанией АО «Валента Фарм».

Фармакологические свойства Гидазепама

Фармакологические свойства Гидазепама у животных и человека изучены достаточно подробно в 1990-х — начале 2000-х годов. При пероральном приеме препарат быстро абсорбируется. Всасывание Гидазепама в желудочно-кишечном тракте происходит быстрее, чем других бензодиазепинов [9–11]. Биодоступность составляет 70–99%, максимальная концентрация достигается через 4 ч после применения и зависит от дозы; после однократного приема препарата эффект развивается через 30–60 мин [9]. Гидазепам является пролекарством и, предположительно, метаболизируется в печени цитохромами CYP2D6, CYP3A4 и, возможно, CYP2C19 (показано в исследованиях на животных) [12]. У Гидазепама выявлено несколько метаболитов, но в лабораторных условиях в настоящее время определяется в основном только фармакологически активный метаболит дезалкилгидазепам [10, 11]. Объем распределения дезалкилгидазепама у человека составляет 4,27 л/кг (больше, чем у других бензодиазепинов), период полувыведения — 86,7 ч, клиренс — 3,03 л/ч (также выше, чем у большинства бензодиазепинов) [9, 13]. В исследованиях доказано, что бензодиазе-

пины с коротким периодом полувыведения имеют больший аддитивный потенциал (выше риск развития синдрома отмены и зависимости) по сравнению с препаратами длительного действия [14]. Таким образом, относительно пролонгированный период полувыведения и, соответственно, эффект Гидазепама выгодно отличает его по безопасности (минимизирует риски) от препаратов с непродолжительным эффектом. Кроме этого, обеспечивается более продолжительное действие препарата и, соответственно, сравнительно нечастый и тем самым более удобный прием препарата в течение суток, который повышает комплаентность пациентов. Выделение с мочой Гидазепама и его метаболитов следующее: гидазепам — 6–15%; дезалкилгидазепам — 10–15%; карбоксиметилгидазепам (считается фармакологически неактивным метаболитом) — 50–70% и 3-гидроксидезалкилгидазепам глюкоронид — 5–15% [12]. Фармакокинетические характеристики дезалкилгидазепама после однократного приема внутрь 50 мг резюмированы в таблице на основании данных литературы [8, 15].

Фармакокинетика Гидазепама детально изучена у здоровых добровольцев в режиме однократного и многократного дозирования. В одном из исследований пять здоровых добровольцев принимали Гидазепам 50 мг перорально, далее проводилось несколько заборов крови для исследования концентрации активного метаболита — дезалкилгидазепама [15]. В другом исследовании 18 здоровых добровольцев 20–50 лет получали Гидазепам сначала в дозе 50 мг перорально однократно, затем ежедневно в дозе 100–200 мг в течение 3 нед; также оценивался активный метаболит [16]. Через 4 ч после однократного приема Гидазепама 50 мг средняя концентрация дезалкилгидазепама составляла 0,19 мг/л (диапазон 0,06–0,48 мг/л; медиана 0,15 мг/л). При последующем курсовом приеме Гидазепама 100–200 мг/сут средняя концентрация дезалкилгидазепама была стабильна и составляла 2,68 мг/л (диапазон 0,93–6,00 мг/л; медиана 1,73 мг/л).

Классическое представление о фармакологическом действии бензодиазепинов состоит в аллостерическом взаимодействии молекулы препарата с бензодиазепиновым участком связывания ГАМК_A-рецептора, что увеличивает сродство гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) к этим рецепторам в синапсах. При этом нарастает поступление ионов хлора внутрь нейронов и повышается тормозной постсинаптический потенциал нейронов, что обуславливает клинические эффекты препаратов класса бензодиазепинов. В экспериментальных исследованиях на животных установлено, что Гидазепам по своим фармакологическим свойствам отличается от других бензодиазепинов. Показано, что Гидазепам стимулирует ГАМК-потенцированный ток ионов хлора с различной интенсивностью в зависимости от концентрации препарата, при этом лишь эффекты высоких концентраций оказались зависимыми от антагониста бензодиазепинового рецептора (небольшие дозы препарата, 20–50 мг/сут, не обладали свойствами классических бензодиазепинов, которые связываются с этим рецептором). Гидазепам обладает меньшим аффинитетом к ГАМК_A-рецепторам, чем Феназепам и другие бензодиазепины, что обуславливает благоприятный профиль безопасности — ниже риск когнитивных нарушений, падений, угнетения сознания, развития зависимости. В экспериментах *in vitro* показано, что в зависимости от дозы Гидазепам проявляет се-

Фармакокинетические характеристики активного метаболита

Гидазепам — дезалкилгидазепам — после однократного перорального приема 50 мг

Pharmacokinetic properties of the active metabolite of Gidazepam, desalkylhydazepam, after a single oral administration of 50 mg

Параметр	Значение
Максимальная концентрация (C_{max}), мг/л	0,103±0,018
Время достижения максимальной концентрации (T_{max}), ч	4,8±2,3
Плазменный клиренс (Cl), л/ч/кг	0,035±0,002 (3,03 л/ч)
Объем распределения (V_d), л/кг	4,27±0,91
Константа элиминации (K_{el}), ч ⁻¹	0,0082±0,0007
Период полувыведения ($T_{1/2}$), ч	86,7±6,37

бя как полный или частичный агонист ГАМК_A-рецепторов [17]. Возможно, что парциальный агонист бензодиазепинового сайта ГАМК_A в высоких дозах повышает сродство к ГАМК в сопоставимой степени с полными агонистами за счет активации нейростероидной системы. Более того, в низких концентрациях Гидазепам стимулировал связывание радиолиганда ³H-дiazепама, тогда как классические бензодиазепины вытесняют связывание ³H-дiazепама способом, коррелирующим с фармакологической активностью *in vivo* [18, 19]. Логично предположить, что повышение связывания меченого diaзепам происходит из-за того, что нейростероиды повышают чувствительность бензодиазепинового сайта к бензодиазепинам [20].

Гидазепам и его метаболиты связываются и с ГАМК_A-рецепторами в ЦНС (центральные бензодиазепиновые рецепторы; central benzodiazepine receptors, CBR) и одновременно с транслокаторным белком TSPO (TranSlocator Protein), который локализуется как в нейронах ЦНС, так и в отдельных клетках на периферии, проявляя к TSPO аффинитет, в 3 раза превышающий таковой к центральным рецепторам (в современной терминологии — TSPO, или так называемый периферический или митохондриальный бензодиазепиновый рецептор, peripheral benzodiazepine or mitochondrial, MBR) [7, 21]. TSPO (18 кДа) — это трансмембранный полипептид, локализующийся преимущественно на наружной мембране митохондрий стероидпродуцирующих клеток нервной системы, а также ткани надпочечников, гонад и др. [22]. Нейростероиды имеют собственный, отличный от бензодиазепинового, сайт связывания на ГАМК_A-рецепторе. Эндогенные и синтетические лиганды TSPO модулируют действие этого рецептора, активируя транспорт холестерина с внешней мембраны митохондрии на внутреннюю. Фармакологические эффекты связывания транслокаторного белка TSPO бензодиазепинами продолжают изучаться, но имеется достаточно оснований полагать, что данное взаимодействие и фармакологическая активация TSPO являются стимулятором биосинтеза стероидов (стероидных гормонов), включая нейроактивные стероиды, в частности аллопрегнанолон (в мозге), который модулирует функцию ГАМК_A-рецепторов, реализующих анксиолитические свойства. Воздействие Гидазепама на нейроэндокринную систему посредством связывания с TSPO внешней мембраны митохондрий и синтезом нейротрофического фактора также может вносить самостоятельный вклад в анксиолитическую активность препарата [7]. Кроме того, TSPO играет большую роль и в других процессах функции клеток (в том числе нейронов), например энергетической функции и апоптозе [23]. В настоящее время идентифицировано более 20 различных биологически активных нейростероидных соединений, значительная часть из которых оказывают ряд важных терапевтических эффектов [24]. В исследованиях последних лет было убедительно доказано, что нейростероидные соединения оказывают достоверное противотревожное, противосудорожное, нейропротекторное, антидепрессивное и стабилизирующее настроение действие [25]. Использование нейростероидов в качестве препаратов для терапии психических расстройств привлекает все большее внимание исследователей и клиницистов. Искусственно синтезируемый нейростероид аллопрегнанолон (брексанолон, brexanolone) в плацебо-контролируемых исследованиях показал выраженную ан-

тидепрессивную активность с быстрым наступлением эффекта, он обеспечивает положительное соотношение риска и пользы при лечении умеренной и тяжелой послеродовой депрессии. Другой нейростероид, зуранолон (zuranolone), также был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2023 г. для применения по показанию «послеродовая депрессия» [26–29].

Исследования эффектов Гидазепама на животных моделях

Гидазепам в невысоких дозах обладает определенным антиастеническим действием, эффект был подтвержден на животных моделях. Так, например, препарат активизировал поведение мышей в условиях эмоционального стресса в тесте «открытое поле», не вызывая седации [30]. Воздействие высоких и низких доз Гидазепама на различные нейромедиаторные системы детально изучалось в работе А.С. Лапицкой [31]. Показано, что в дозе 1 мг/кг Гидазепам приводит к увеличению уровня дофамина и снижению уровня серотонина в гипоталамусе, а в дозе 10 мг/кг, наоборот, снижает активность дофаминергической системы и ингибирует обратный захват серотонина. Таким образом, экспериментальные работы подтвердили предположение, что в низких дозах Гидазепам обладает стимулирующим действием, а в высоких дозах — транквилизирующим.

Клиническая эффективность применения Гидазепама

Эффект Гидазепама при приеме внутрь наступает быстро, в течение 30–60 мин, что коррелирует с фармакокинетическими свойствами препарата, анксиолитическая активность носит дозозависимый характер: чем выше доза, тем более выражен эффект. Данные свойства позволяют использовать препарат как в качестве средства «скорой помощи», так и курсом при тревожных расстройствах различного генеза [6, 32].

Эффективность и безопасность Гидазепама у пациентов психиатрического, неврологического и общесоматического профиля доказаны в ряде исследований. В психиатрической практике Гидазепам был апробирован у 447 пациентов (возраст 17–79 лет) с различными нозологиями (невротические расстройства, реактивная депрессия, психопатия, органические заболевания ЦНС травматического, сосудистого и инфекционного происхождения, а также другие психические заболевания), сопровождающимися развитием тревожных нарушений (в том числе как реакция на стресс). В зависимости от нозологической формы суточная доза Гидазепама составляла 20–300 мг, в большинстве случаев — 60–150 мг. Длительность применения составляла 7–75 дней. Сопутствующая психотропная терапия (антидепрессанты, нейролептики, стабилизаторы настроения) была назначена 38 пациентам; 41 пациент дополнительно получал психотерапию. Положительная динамика в виде редукции повышенной тревожности была отмечена у 76,3% пациентов. Наибольшую эффективность Гидазепам проявлял у пациентов с невротическими расстройствами, реактивными состояниями и психопатиями (тревога на фоне стресса). Важно отметить, что среди пациентов с ипохондрическим расстройством, как правило, трудно поддающихся лечению, эффект в виде полной ремиссии был достигнут

почти у 50%. Регресс симптомов у пациентов с функциональными нарушениями отмечался у трети наблюдаемых. Среди пациентов с психотическими нарушениями также был отмечен противотревожный эффект, однако в этой группе чаще отмечались нежелательные явления вследствие необходимости применения высоких доз препарата, использования других психотропных средств (комплексной схемы терапии) и более длительного курса лечения [3].

В странах постсоветского пространства, где Гидазепам использовался в течение многих лет, препарат вошел в локальные рекомендации по течению посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [2]. Гидазепам при ПТСР применяют в дозах 20–50 мг 3 раза в сутки с возможным повышением дозы до 200 мг/сут, оптимальной курсовой дозой считается 100–150 мг/сут. Курс составляет 2–3 нед, эффект отмечается на 1–2-е сутки приема [2].

Гидазепам эффективен в терапии тревоги в рамках абстинентного синдрома при алкоголизме; так, например, у 43 пациентов, злоупотреблявших алкоголем, препарат применяли на фоне дезинтоксикационной терапии, витаминотерапии, наряду с психотерапией [3].

В исследование А.С. Жусуповой и соавт. [4] вошли 20 пациентов (пять мужчин и 15 женщин, средний возраст — 50,9 года) неврологического профиля (с хронической ишемией мозга или дорсалгией) и сопутствующими тревожными расстройствами. Пациенты принимали Гидазепам таблетки 20 мг 2 раза в сутки. Курс лечения составлял 30 дней. Оценка состояния пациентов проходила до начала лечения, на 7-е сутки терапии и после завершения курса (30 дней). При тестировании использовались Шкала самооценки тревожности Спилбергера—Ханина, а также Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). При оценке безопасности внимание уделялось уровням аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) до и после лечения. До лечения у всех пациентов группы наблюдалась высокая тревожность, средний балл по Шкале тревоги Спилбергера—Ханина составил 57,2. Через 7 дней высокий уровень тревожности отмечен у 66,7% обследуемых, средний балл снизился до 47,23. Через 30 дней лишь у 11,1% пациентов сохранялся высокий уровень тревожности, а у оставшихся 88,9% тревожность была умеренной. По окончании исследования среднее значение по шкале Спилбергера—Ханина составило 36,8 балла. До лечения средний балл по шкале HADS-тревога составил 12,6 (клинически выраженная тревога), HADS-депрессия — 8,4 (субклинически выраженная депрессия). На 7-й день лечения уровень тревожности оставался высоким у 44,5%, умеренным — у 33,3%, низким — у 22,2. После окончания приема Гидазепама у 44,5% исследуемых зарегистрирован низкий уровень тревожности, у 44,4% была умеренная тревожность и лишь у 11,1% сохранялась клинически выраженная тревожность. Субъективно пациенты отмечали нормализацию сна, улучшение настроения, повышение работоспособности, уменьшение эпизодов головокружений и панических атак, регресс чувства тревоги и страха. В данном исследовании был продемонстрирован сопоставимый противотревожный эффект Гидазепама у пациентов молодого, среднего и старшего возраста. Противотревожный эффект был отмечен у пациентов как с хронической ишемией мозга, так и с болью в спине. Средние показатели трансаминаз составили до лечения: АЛТ — 17,9 ед/л, АСТ — 18,98 ед/л; после

лечения: АЛТ — 15,0 ед/л, АСТ — 16,8 ед/л; таким образом, отклонений от референсных значений не было [4].

Клинические особенности использования низких и относительно высоких доз Гидазепама и других препаратов изучались в исследовании Т.П. Сафаровой [33], в которое были включены 102 пациента в возрасте 18–45 лет с тревожными расстройствами в сочетании с астеническим синдромом без сопутствующей соматической или неврологической патологии. Пациенты были случайным образом распределены в группу, получающую Гидазепам, группы контроля составили больные, получавшие Феназепам, Бемитил, Сиднокарб и Мексидол. Перед исследованием пациентам отменялось все предыдущее лечение, далее следовал 7-дневный прием плацебо (ПЛ). Курс терапии составлял 14 дней. В первый день принимались вводные (тестовые) дозы, со 2-го дня — терапевтические. Оценка проводилась до начала лечения, а также на 1, 3, 7 и 14-й день курса. Вводные дозы Гидазепама составляли 10, 20 и 50 мг/сут, терапевтические — 20, 40 и 100 мг/сут. Для исследования эффектов препарата использовался Тест дифференцированной самооценки состояния («Самочувствие — Активность — Настроение», САН). Для оценки тревоги использовались шкалы Гамильтона и Спилбергера—Ханина. Для изучения влияния препарата на когнитивные функции применялась валидизированная компьютерная программа Морозова—Жирнова, позволяющая оценить время простой двигательной реакции, объем и устойчивость внимания, реакцию выбора, объем краткосрочной зрительной памяти, реакцию на движущийся объект, интегральный параметр эффективности. Полный регресс или существенное улучшение астенического синдрома отмечались у 85,7% пациентов, получавших Гидазепам. Показано, что малые дозы препарата (20–50 мг) обладают значимым анксиолитическим, антиастеническим и вегетокорректирующим действием. Относительно большие дозы (100 мг) обладают анксиолитическим, гипнотическим и вегетокорректирующим действием. Обе дозы (малые, 20–50 мг/сут, и большие, 100 мг/сут) не проявляли миорелаксирующий эффект. У пациентов с астеническим синдромом Феназепам оказывает более выраженное, чем Гидазепам, транквилизирующее и седативное действие, а также приводит к миорелаксирующему эффекту, однако, в отличие от препаратов со стимулирующим действием (Сиднокарб), Гидазепам не вызывает феномена истощения (ухудшение симптоматики после кратковременной активации). Таким образом, у пациентов с астеническим синдромом большие дозы (≥ 100 мг/сут) Гидазепама вызывают сходные с другими транквилизаторами эффекты, тогда как малые дозы обладают преимущественно антиастеническим действием [33].

Немаловажным аспектом данной работы явилось изучение воздействия Гидазепама на уровень внимания. При тестировании не было обнаружено негативного влияния на когнитивные функции как малых (20–50 мг/сут), так и больших (≥ 100 мг/сут) доз препарата [33]. Сходные результаты были показаны и в работе Г.Г. Незнамова и соавт. [5]. В исследование вошли пациенты с тревожно-невротическими расстройствами, работающие операторами. Двадцать четыре пациента принимали Гидазепам в низкой дозе (исходно 20 мг; курс 7 дней по 40 мг/сут), 24 — в высокой дозе (исходно 20 и 50 мг; курс 14 дней по 40 и 100 мг/сут). Группу контроля составили 24 пациента, принимавших Фе-

назепам (исходные дозы 0,5 и 1 мг; курс 14 дней по 2 мг/сут). Было продемонстрировано, что по степени анксиолитической активности Гидазепам не уступает Феназепаму, но, в отличие от Феназепама, Гидазепам улучшал психофизиологические показатели и качество операторской деятельности [5]. Другая работа показала, что на фоне приема Гидазепама происходит позитивное влияние на операторские навыки, в реализацию которых вовлечены системы внимания и воспроизведения элементарных операционных компонентов (реакция выбора и воспроизведения моторных компонентов в целом), а также улучшения мотивационной составляющей труда операторов (снижается напряженность доминирующей мотивации) [34].

Исследование по влиянию препарата на активность симпатoadреналовой системы у операторов было проведено у здоровых испытуемых в состоянии психогенного стресса [35]. Установлено, что Гидазепам у здоровых добровольцев при однократном приеме в дозе 50 мг не изменяет активность симпатoadреналовой системы. У лиц с психогенными стресс-реакциями при курсовом приеме в течение недели в дозе 50 мг/сут Гидазепам оптимально усиливает реакцию активации симпатoadреналовой системы на стандартную операторскую нагрузку, что проявлялось преобладанием выделения с мочой норадреналина, но не адреналина, и сохранения на высоком уровне выделения дофамина и дигидроксифенилаланина (ДОФА; нормальная физиологическая реакция на стресс). У операторов, работающих в состоянии гиперкапнии и гипертермии, однократный прием Гидазепама 50 мг блокирует стрессорную активацию симпатoadреналовой системы. В состоянии гипертермии препарат нормализует содержание в крови гистамина и серотонина. Во всех случаях Гидазепам улучшал общее состояние и качество деятельности операторов, что позволило авторам рассматривать препарат как эффективное и безопасное средство коррекции стрессорных расстройств у операторов — лиц, чья профессиональная деятельность связана с требованием высокой психомотивной активности в неблагоприятных условиях. Результаты данного исследования подтверждают выводы Т.П. Сафаровой [33] о вегетокорригирующем действии Гидазепама на уровне симпатoadреналовой системы.

Экспериментальные данные свидетельствуют о противосудорожном действии Гидазепама в доклинических экспериментах, однако исследований эффективности препарата в лечении судорожных приступов проведено не было [17, 36, 37]. Существует положительный опыт использования Гидазепама в дозе от 20 мг в гинекологической практике в послеоперационном периоде после психологически травматичных вмешательств для снижения тревоги, фобии, улучшения сна и уменьшения вегетативной симптоматики. При необходимости курс может быть продлен до 7–10 дней.

В исследование эффективности и безопасности Гидазепама у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с акцентом на изучение когнитивных показателей вошли 30 пациентов [38]. Группы контроля составили больные АГ, принимавшие ПЛ, а также здоровые добровольцы. Оценивались объем внимания, устойчивость внимания и распределение внимания при помощи валидизированной компьютерной программы. Психологическое состояние пациентов оценивалось в ходе двукратного тестирования (в начале и по завершении исследования) по программам психологического тестирования (САН), шкалам тревоги и депрессии Га-

милтона и Спилберга. Также определялась субъективная оценка больным своего состояния, самочувствия, работоспособности. В группе Гидазепама объем внимания до приема препарата составлял $25,316 \pm 1,233$ с, после — $22,397 \pm 0,253$ с; устойчивость внимания до приема Гидазепама — $28,926 \pm 1,526$ с, после — $22,770 \pm 1,945$ с; распределение внимания до начала лечения было $0,709 \pm 0,068$ с, после — $0,427 \pm 0,015$ с. В группе ПЛ объем внимания до приема ПЛ был $29,5 \pm 1,47$ с, после — $25,31 \pm 1,63$ с; устойчивость внимания до приема ПЛ — $32,877 \pm 1,51$ с, после — $27,224 \pm 1,44$ с; распределение внимания до приема ПЛ — $0,988 \pm 0,034$ с, после — $0,935 \pm 0,029$ с. На фоне проводимой терапии Гидазепамом показатели психологического тестирования значительно улучшались к последнему дню терапии, пациенты отмечали, что стали гораздо спокойнее, менее тревожны, улучшились настроение и сон. Авторы сделали вывод, что Гидазепам при коррекции астенических состояний у пациентов с АГ эффективно влияет на восстановление функций психофизиологических показателей, таких как объем, устойчивость и распределение внимания [38]. В другом исследовании по аналогичному протоколу на фоне терапии Гидазепамом изучалась и оценивалась эффективность препарата по влиянию на динамику психофизиологических показателей и выработке операторских навыков у здоровых лиц и у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖДПК). Пациенты основной группы ($n=30$) принимали Гидазепам, группы контроля составили пациенты, принимающие ПЛ ($n=30$), и здоровые добровольцы ($n=30$). Изучались когнитивные показатели при помощи валидизированной компьютерной программы. Динамика по показателю сенсомоторного реагирования в группе Гидазепама составила 32,92%, в группе ПЛ — 5,24% ($p<0,001$). По показателю сенсомоторной координации в группе Гидазепама отмечалась положительная динамика — 18,70%, в группе ПЛ — ухудшение — 15,55% ($p<0,01$). В тесте реакции на движущийся объект процент улучшения показателя в группе Гидазепама составил 13,71, в группе ПЛ было ухудшение — 23,71% ($p<0,001$). В тесте на объем внимания позитивные изменения отмечены в группе Гидазепама — 13,11% (ПЛ — 8,9%; $p<0,01$). Динамика устойчивости внимания на фоне приема Гидазепама была более выраженной и составила 16,99% (ПЛ — 1,73%; $p<0,01$). Объем кратковременной зрительной памяти значительно увеличивался на фоне приема Гидазепама 4,71%, в сравнении с ухудшением в группе ПЛ — 6,43% ($p<0,05$) [39]. В аналогичном исследовании динамика изменения уровня тревожности была статистически значимой как у пациентов с АГ, так и у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [40]. На уровень ситуативной тревоги больший эффект Гидазепам (100 мг/сут) оказал в группе больных АГ ($n=20$), а уровень личностной тревожности был выражен исходно больше в группе больных ЯБЖДПК ($n=20$) и более значительно изменился на фоне приема препарата. На основании проведенного исследования авторы делают заключение, что Гидазепам при коррекции астенических состояний в равной степени эффективно влияет на восстановление психофизиологических функций (объем, устойчивость и распределение внимания) при АГ и при ЯБЖДПК [40].

Таким образом, в нескольких независимых, в том числе контролируемых, исследованиях показан эффект Гидазепама в отношении улучшения памяти и концентрации вни-

мания, в реализации которого можно предполагать несколько механизмов. По-видимому, данный эффект Гидазепама обусловлен не только снижением уровня тревожности, но и активацией нейростероидной системы, а также модуляцией дофаминергической и норадренергической систем, что было показано в работах А.С. Лапицкой [31] и И.С. Морозова и соавт. [35]. В 2000 г. профессор Арвид Карлссон получил Нобелевскую премию по медицине за открытие роли дофамина в процессах памяти [41, 42]. В дальнейшем в целом ряде экспериментальных и клинических работ было показано, что процессы формирования памяти и обучения зависят от функционирования дофаминергического мезокортикального пути [43–46]. Согласно современным представлениям, норадренергическая система мозга участвует в формировании эмоциональной памяти, а ее модуляция может также влиять на процессы обучения и запоминания [47].

Безопасность применения Гидазепама

Принадлежность Гидазепама к классу бензодиазепинов обуславливает необходимость оценки возможности развития толерантности и зависимости. В сравнительном анализе безопасности бензодиазепинов применительно к Гидазепаму был подчеркнут его низкий потенциал в отношении формирования аддикции [6]. Аддиктивный потенциал Гидазепама изучался в исследовании Т.С. Калининой и соавт. [48]: на животной модели использовался дискриминативный метод исследования, крысы обучали получать воду при помощи системы распределения, где путем нажатия на педаль они могли выбрать активный препарат (Гидазепам) или физиологический раствор. Число нажатий системы для выбора Гидазепама статистически значимо не отличалось от числа нажатий при выборе физиологического раствора (в среднем 92 и 77 нажатий в минуту соответственно).

Побочные эффекты при применении Гидазепама (вялость, миорелаксация, общая слабость) отмечаются достаточно редко и, как правило, самопроизвольно исчезают в первые 3–4 дня приема [2]. У препарата только несколько противопоказаний к применению, нет ограничений по совместному применению с другими группами лекарственных средств, у пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется — все эти характеристики позволяют использовать его у пациентов разного возраста и при широком спектре соматических заболеваний различной степени выраженности [9]. Как было указано выше, прием Гидазепама не вызывает отклонений уровней печеночных трансаминаз от референсных значений [4]. Отсутствуют противопоказания к совместному приему, однако следует проявлять стандартную осторожность при сочетании препарата с другими психоактивными веществами (снотворными, нейролептиками, антидепрессантами, наркотическими анальгетиками, алкоголем) и при назначении пожилым пациентам (хотя коррек-

ции дозы не требуется) [9]. Безопасность Гидазепама изучена у пациентов с самым широким спектром сопутствующих и коморбидных заболеваний: при депрессии, психозах, психопатии, органических заболеваниях ЦНС различного генеза, невротических состояниях, хронической ишемии мозга, дорсалгии, сердечно-сосудистых заболеваниях (в том числе АГ), ЯБЖДПК, в послеоперационном периоде в гинекологической практике, а также у лиц с психогенными стресс-реакциями, астеническим синдромом и при абстинентном алкогольном синдроме.

Заключение

Таким образом, Гидазепам, являясь транквилизатором бензодиазепинового ряда, имеет и ряд отличительных свойств. Аффинитет действующего вещества к ГАМК_A-рецепторам несколько ниже, чем у других бензодиазепинов, агонизм парциальный, при этом препарат имеет дополнительные уникальные механизмы действия: модулирует функционирование ГАМК_A-рецептора за счет стимуляции нейростероидогенеза через связывание с транслокаторным белком (TSPO), а также влияет опосредованно на активность серотонинергической, дофаминергической и норадренергической систем. Кроме этого, препарат быстро всасывается и начинает действовать, характеризуется более продолжительным периодом полувыведения фармакологически активных метаболитов, по сравнению с диазепамом, алпразоламом и тофизопамом, что существенно снижает риск развития аддикции и обеспечивает более длительное действие с возможностью сравнительно нечастого и удобного приема в течение суток, повышающего комплаентность. Клиническими коррелятами данных фармакологических свойств выступают отчетливые, быстрые и устойчивые анксиолитический, антиастенический, вегетотропный и прокогнитивный эффекты. Малые дозы (20–50 мг/сут) Гидазепама обладают антиастеническими и прокогнитивными свойствами, эффекты больших доз (от 100–150 мг/сут) ближе к действию классических бензодиазепиновых транквилизаторов. Гидазепам хорошо переносится, для него не характерны седация и мышечная релаксация, охарактеризованный риск развития привыкания или зависимости считается крайне низким. Препарат апробирован многими специалистами психиатрического, неврологического, общесоматического профиля, и на основании данного опыта Гидазепам может быть широко рекомендован для лечения тревожных расстройств, в том числе на фоне депрессии, психозов, психопатии, органических заболеваний ЦНС различного генеза, невротических состояний, хронической ишемии мозга, дорсалгии, сердечно-сосудистых заболеваний, ЯБЖДПК, в послеоперационном периоде у гинекологических пациентов, а также у лиц с психогенными стресс-реакциями, астеническим синдромом и в терапии абстинентного алкогольного синдрома.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Воронина ТА, Середенин СБ. Перспективы поиска новых анксиолитиков. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002;65(5):4–17. [Voronina TA, Seredenin SB. Prospects of the search for novel anxiolytics]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2002 Sep-Oct;65(5):4–17 (In Russ.).]
2. Бурчинский СГ. Роль и место бензодиазепинов в фармакотерапии посттравматического стрессового расстройства. *Международный неврологический журнал*. 2018;4(4):68–73. [Burchinsky SG. Role and place of benzodiazepines in pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*. 2018;4(4):68–73 (In Russ.).]
3. Горячев ПИ. Гидазепам. Бензодиазепины в лечении тревожных состояний. *Аптека*. 2001;45(316):19.

- [Goryachev PI. Gidazepam. Benzodiazepines in the treatment of anxiety states. *Apteka*. 2001;45(316):19 (In Russ.)].
4. Жусупова АС, Таутанова РС, Калинин ЗК, Смагул НБ. Опыт применения дневных анксиолитиков в терапевтической практике тревожных состояний у пациентов с неврологическими расстройствами. *Медицина (Алматы)*. 2019;(5):32-9. doi: 10.31082/1728-452X-2019-203-5-32-39 [Zhusupova AS, Tautanova RS, Kalinichenko ZK, Smagul NB. Experience of daytime anxiolytics administration in the therapeutic practice of anxiety in patients with neurological disorders. *Meditsina (Almaty)*. 2019;(5):32-9. doi: 10.31082/1728-452X-2019-203-5-32-39 (In Russ.)].
 5. Незнамов ГГ, Морозов ИС, Барчуков ВГ и др. Терапевтическая эффективность и влияние гидазепама и феназепама на психофизиологическое состояние и результативность деятельности у операторов с психическими нарушениями невротического уровня. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1997;60(4):17-20. [Neznamov GG, Morozov IS, Barchukov VG, et al. Therapeutic efficacy and influence of gidazepam and phenazepam on the psychophysiological state and performance of operators with neurotic mental disorders. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 1997;60(4):17-20 (In Russ.)].
 6. Юрьева ЛН. Тревога: диагностика, терапия и профилактика. *НейроNEWS. Психоневрология и нейропсихиатрия*. 2010;2-4(3). [Yuryeva LN. Anxiety: diagnostics, therapy and prevention. *NeuroNEWS. Psychoneurology and Neuropsychiatry*. 2010;2-4(3) (In Russ.)].
 7. Korkhov VM, Tkachuk NA, Makan SY, et al. Affinities of gidazepam and its analogs for mitochondrial benzodiazepine receptors. *J Recept Signal Transduct Res*. 2002 Feb-Nov;22(1-4):411-20. doi: 10.1081/rts-120014610
 8. Общая характеристика лекарственного препарата гидразинокарбонил метилбромфенил дигидробенздиазепин (Гидазепам) таблетки 20 мг, 50 мг. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=984406f7-e1f4-46b4-8880-c44d1eccc247 [General characteristics of the drug hydrazinocarbonylmethylbromophenyldihydrobenzodiazepine (Gidazepam) tablets 20 mg, 50 mg. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=984406f7-e1f4-46b4-8880-c44d1eccc247 (In Russ.)].
 9. Litvin AA, Kolyvanov GB, Zherdev VP, et al. Relationship between physicochemical characteristics and pharmacokinetic parameters of 1,4-benzodiazepine derivatives. *Pharm Chem J*. 2004;38:583-6.
 10. Андронати СА, Зиньковский ВГ, Тотрова МЮ и др. Биокинетика нового пролекарственного препарата — гидазепама и его метаболита. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1992;113(1):45-7. [Andronati SA, Zin'kovskiy VG, Totrova MYu, et al. Biokinetics of a new prodrug gidazepam and its metabolite. *Biull Eksp Biol Med*. 1992 Jan;113(1):45-7 (In Russ.)].
 11. Колыванов ГБ. Роль фармакокинетических исследований в оптимизации лекарственных форм препаратов с анксиолитическим действием: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Москва; 2004. [Kolyvanov GB. The role of pharmacokinetic studies in optimizing dosage forms of drugs with anxiolytic action: Abstract of a PhD thesis. Moscow; 2004 (In Russ.)].
 12. Чубенко АВ, Савченко МА. Разработка и валидация метода определения гидазепама в биологическом материале методом хромато-масс-спектрометрии. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2015;(2):504-7. [Chubenko AV, Savchenko MA. (2015) Development and validation methods for the determination of gidazepam in biological material by gas chromatography-mass spectrometry. *Bulletin of Kazakh National Medical University*. 2015(2):504-7 (In Russ.)].
 13. Zhuk OV, Zinkovski VG, Golovenko NY, et al. Biokinetics of gidazepam, derivatives of peptideaminobenzophenones and their metabolites. *Exp Toxicol Pathol*. 1999 Jul;51(4-5):451-4. doi: 10.1016/S0940-2993(99)80039-6
 14. Hallfors DD, Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis. *Am J Public Health*. 1993 Sep;83(9):1300-4. doi: 10.2105/ajph.83.9.1300
 15. Kolyvanov GB, Zherdev VP, Chirkov AM, et al. Biotransformation and pharmacokinetics of gidazepam in various animal species and man. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 1993;56:48-50.
 16. Zherdev VP, Neznamov GG, Kolyvanov GB, et al. Pharmacokinetic aspects of clinical effects of gidazepam. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 1993 May-Jun;56(3):50-2.
 17. Golovenko NYa, Larionov VB. Pharmacodynamic and neuroreceptor analysis of the permeability of the blood-brain barrier for derivatives of 1,4-benzodiazepine. *Neurophysiology*. 2014;46(3):199-205. doi: 10.1007/s11062-014-9429-2
 18. Серединин СБ, Бледнов БА, Дурнев АД, Гордей МЛ. Фармакогенетическое исследование и оценка мутагенных свойств гидазепама. В кн.: Гидазепам. Киев: Наукова Думка; 1992. С. 92-103. [Seredenin SB, Blednov BA, Durnev AD, Gordey ML. Pharmacogenetic study and evaluation of mutagenic properties of gidazepam. In: Gidazepam. Kyiv: Naukova Dumka; 1992. P. 92-103 (In Russ.)].
 19. Gallager DW, Mallorga P, Oertel W, et al. [3H]Diazepam binding in mammalian central nervous system: a pharmacological characterization. *J Neurosci*. 1981 Feb;1(2):218-25. doi: 10.1523/JNEUROSCI.01-02-00218.1981
 20. Brot MD, Akwa Y, Purdy RH, et al. The anxiolytic-like effects of the neurosteroid allopregnanolone: interactions with GABA(A) receptors. *Eur J Pharmacol*. 1997 Apr 23;325(1):1-7. doi: 10.1016/S0014-2999(97)00096-4
 21. Papadopoulos V, Baraldi M, Guilarte TR, et al. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol Sci*. 2006 Aug;27(8):402-9. doi: 10.1016/j.tips.2006.06.005. Epub 2006 Jul 5.
 22. Мокров ГВ, Деева ОА, Яркова МА и др. Транслокационный белок TSPO 18 кДа и его лиганды: перспективный подход к созданию новых нейропсихотропных средств. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2018;(4):3-27. doi: 10.24411/2588-0519-2018-10026 [Mokrov GV, Deeva OA, Yarkova MA, et al. Translocator protein TSPO 18 kDa and its ligands: a promising approach to the creation of new neuropsychotropic drugs. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2018;(4):3-27. doi: 10.24411/2588-0519-2018-10026 (In Russ.)].
 23. Cheung G, Lin YC, Papadopoulos V. Translocator protein in the rise and fall of central nervous system neurons. *Front Cell Neurosci*. 2023 Jun 21;17:1210205. doi: 10.3389/fncel.2023.1210205
 24. Bairamova SP, Petelin DS, Akhapiin RV, et al. The endogenic neurosteroid system and its role in the pathogenesis and therapy of mental disorders. *Res Results Pharmacol*. 2023;9(1):61-9. doi: 10.18413/rtrpharmacology.9.10015
 25. Петелин ДС, Байрамова СП, Ахлпкин РВ и др. Роль нейростероидов в патогенезе психических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(4):31-6. doi: 10.17116/jnevro2023123041311 [Petelin DS, Bairamova SP, Akhapiin RV, et al. A role of neurosteroids in the pathogenesis of psychiatric disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(4):31-6. doi: 10.17116/jnevro2023123041311 (In Russ.)].
 26. Scarff JR. Use of Brexanolone for Postpartum Depression. *Innov Clin Neurosci*. 2019 Nov 1;16(11-12):32-5.
 27. Cornett EM, Rando L, Labbe AM, et al. Brexanolone to Treat Postpartum Depression in Adult Women. *Psychopharmacol Bull*. 2021 Mar 16;51(2):115-30.
 28. Zurzuvaе: highlights of prescribing information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217369s0001bl.pdf
 29. Schüle C, Nothdurfter C, Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Prog Neurobiol*. 2014 Feb;113:79-87. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.09.003. Epub 2013 Nov 8.
 30. Лапицкая АС и др. Влияние бензодиазепиновых транквилизаторов на содержание тормозных и возбуждающих аминокислот в мозге мышей линии BALB/c. В сб.: 5-й Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 21–25 апреля 1998 г. Москва; 1998. С. 583.

- [Lapitskaya AS et al. Effect of benzodiazepine tranquilizers on the content of inhibitory and excitatory amino acids in the brain of BALB/c mice. In: 5th Russian National Congress "Man and Medicine", Moscow, April 21–25, 1998. Moscow; 1998. P. 583 (In Russ.)].
31. Лапицкая АС. Сравнительное исследование нейрхимических эффектов гидазепама и феназепама: Дис. ... канд. биол. наук. Москва: НИИ фармакологии РАМН; 2000. [Lapitskaya AS. Comparative study of neurochemical effects of gidazepam and phenazepam: Diss. ... Cand. Biol. Sci. Moscow: Research Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences; 2000 (In Russ.)].
32. Коростий ВИ, Кожина АМ. Анксиолитические препараты в комплексной терапии тревожных расстройств при психосоматических заболеваниях. *НейроNews*. 2012;8(43). [Korosty VI, Kozhina AM. Anxiolytic drugs in complex therapy of anxiety disorders in psychosomatic diseases. *NeuroNews*. 2012; 8(43) (In Russ.)].
33. Сафарова ТП. Клинико-фармакологическое обоснование дифференцированной психофармакотерапии больных с астеническими расстройствами: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 1997. [Safarova TP. Clinical and pharmacological substantiation of differentiated psychopharmacotherapy of patients with asthenic disorders: Diss. ... Cand. of Medicine. Moscow; 1997 (In Russ.)].
34. Морозов ИС, Коротков БИ, Жирнов ЕН и др. Влияние гидазепама на мотивационные компоненты операторской деятельности. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001;64(3):22–5. [Morozov IS, Korotkov BI, Zhirmov EN, et al. Effect of gidazepam on motivational components of operator activity. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2001;64(3):22–5 (In Russ.)].
35. Морозов ИС, Барчуков ВГ, Рябиченко ВВ и др. Влияние гидазепама на активность симпто-адреналовой системы у операторов при работе в обычных и осложненных условиях. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1998;61(5):6–9. [Morozov IS, Barchukov VG, Ryabichenko VV, et al. Effect of gidazepam on the activity of the sympathoadrenal system in operators when working under normal and complicated conditions. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 1998;61(5):6–9 (In Russ.)].
36. Nesterkina M, Kravchenko I. Synthesis and Pharmacological Properties of Novel Esters Based on Monocyclic Terpenes and GABA. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016 Jun 13;9(2):32. doi: 10.3390/ph9020032
37. Nesterkina M, Kravchenko I. Synergistic anticonvulsant effect of gidazepam and novel esters based on GABA and monoterpenes. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;26(Suppl 2):PS109–S797.
38. Ягупов ПР, Корнеева НА. Характер влияния гидазепама на показатели внимания у больных артериальной гипертензией. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2013;(2):49–51. [Yagupov PR, Korneeva NA. The nature of the influence of gidazepam on attention indicators in patients with arterial hypertension. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2013; (2): 49–51 (In Russ.)].
39. Ягупов ПР, Корнеева НА. Возможности коррекции астенических тревожно-депрессивных состояний больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2016;(1):44–6. [Yagupov PR, Korneeva NA. Possibilities of correction of asthenic anxiety-depressive states of patients with gastric ulcer and duodenal ulcer. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2016;(1):44–6 (In Russ.)].
40. Ягупов ПР, Романюк СС, Корнеева НА. Сравнительная оценка эффективности влияния гидазепама на показатели внимания у больных язвенной болезнью желудка, двенадцатиперстной кишки и больных артериальной гипертензией. *Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН*. 2009;(3):38–41. [Yagupov PR, Romanyuk SS, Korneeva NA. Comparative evaluation of the effectiveness of gidazepam on attention indices in patients with gastric ulcer, duodenal ulcer and arterial hypertension. *Byulleten' Volgogradskogo nauchnogo tsentra RAMN*. 2009;(3):38–41 (In Russ.)].
41. Yeragani VK, Tancer M, Chokka P, Baker GB, Arvid Carlsson, and the story of dopamine. *Indian J Psychiatry*. 2010 Jan;52(1):87–8. doi: 10.4103/0019-5545.58907
42. Carlsson A. Brain neurotransmitters in aging and dementia: similar changes across diagnostic dementia groups. *Gerontology*. 1987;33(3-4):159–67. doi: 10.1159/000212870
43. Ljungberg T, Apicella P, Schultz W. Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *J Neurophysiol*. 1992 Jan;67(1):145–63. doi: 10.1152/jn.1992.67.1.145
44. Mehta MA, Riedel WJ. Dopaminergic enhancement of cognitive function. *Curr Pharm Des*. 2006;12(20):2487–500. doi: 10.2174/13816120677698891
45. Schultz W, Apicella P, Ljungberg T. Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci*. 1993 Mar;13(3):900–13. doi: 10.1523/JNEUROSCI.13-03-00900.1993
46. Ungless MA, Magill PJ, Bolam JP. Uniform inhibition of dopamine neurons in the ventral tegmental area by aversive stimuli. *Science*. 2004 Mar 26;303(5666):2040–2. doi: 10.1126/science.1093360
47. Van Stegeren AH. The role of the noradrenergic system in emotional memory. *Acta Psychol (Amst)*. 2008 Mar;127(3):532–41. doi: 10.1016/j.actpsy.2007.10.004. Epub 2007 Dec 19.
48. Kalinina TS, Garibova TL, Voronina TA. Discriminative effects of phenazepam and gidazepam in rats: comparison with other GABA-related drugs. *Pharmacol Biochem Behav*. 1999 Oct;64(2):397–401. doi: 10.1016/s0091-3057(99)00076-3

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.07.2024/13.09.2024/16.09.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «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 article is sponsored by Valenta Pharm. 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.

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

Петелин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>

Торакалгия: алгоритмы диагностики и лечения



Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А., Кукава В.Г.

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

Ведение пациентов с болью в грудной клетке (торакалгией) представляет собой актуальную проблему медицины. Наиболее частыми причинами торакалгий являются доброкачественные скелетно-мышечные болевые синдромы, такие как миофасциальный болевой синдром межреберных мышц, фасеточный синдром, остеоартрит грудинореберных суставов. Однако причинами боли в груди могут быть и жизнеугрожающие состояния, которые требуют неотложной медицинской помощи. Представлены клинические симптомы и подходы к лечению различных болевых синдромов в области грудной клетки, а также принципы дифференциальной диагностики с кардиогенной болью. Основой эффективного лечения является комплексный подход, включающий в себя информирование пациента о доброкачественной природе заболевания, кинезиотерапию, при хронической боли — когнитивно-поведенческую терапию. Среди медикаментозных методов базовым является назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Нимесулид представляет собой НПВП с оптимальным профилем эффективности и безопасности. На примере клинического случая показана гетерогенность болевых синдромов у пациентов с торакалгией, своевременная диагностика и комплексное лечение которых позволяют предотвратить хронизацию боли и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: торакалгия; фасеточный синдром; реберно-грудинный синдром; грудная радикулопатия; межреберная невралгия; скелетно-мышечная боль; нестероидные противовоспалительные препараты; нимесулид; кинезиотерапия.

Контакты: Луиза Талгатовна Ахмеджанова; luiziana78@mail.ru

Для ссылки: Ахмеджанова ЛТ, Солоха ОА, Кукава ВГ. Торакалгия: алгоритмы диагностики и лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):99–105. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-99-105

Thoracalgia: diagnostic and treatment algorithms

Akhmedzhanova L.T., Solokha O.A., Kukava V.G.

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

Treatment of patients with chest pain (thoracalgia) is a current medical issue. The most common cause of thoracalgia is a benign musculoskeletal pain such as intercostal myofascial pain, facet syndrome and osteoarthritis of the sternocostal joints. However, chest pain can also be caused by life-threatening conditions that require emergent medical care. The article presents the clinical symptoms and treatment approaches for various chest pain syndromes and the principles of differential diagnosis of cardiac pain. The basis of effective treatment is a comprehensive approach that includes patient education about the benign nature of the condition, kinesiotherapy and cognitive behavioral therapy for chronic pain. Among the drug methods, the prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is the most important. Nimesulide is an NSAID with an optimal profile of efficacy and safety. The example of a clinical case shows the heterogeneity of pain syndromes in patients with chest pain, whose timely diagnosis and complex treatment can prevent pain chronification and improve patients' quality of life.

Keywords: thoracic pain; facet syndrome; costochondral syndrome; thoracic radiculopathy; intercostal neuralgia; musculoskeletal pain; non-steroidal anti-inflammatory drugs; nimesulide; kinesiotherapy.

Contact: Luiza Talgatovna Akhmedzhanova; luiziana78@mail.ru

For reference: Akhmedzhanova LT, Solokha OA, Kukava VG. Thoracalgia: diagnostic and treatment algorithms. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(5):99–105. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-99-105

Торакалгия (боль в грудном отделе позвоночника) представляет собой распространенную причину обращения за медицинской помощью на догоспитальном этапе [1], составляя более 5% всех обращений в отделение неотложной помощи и до 40% случаев экстренной госпитализации [2].

Тем не менее эта проблема остается недостаточно изученной, особенно в контексте экстренной медицинской помощи. При первичной диагностике внимание клинициста

обычно направлено на исключение сердечно-сосудистой и легочной патологии [3, 4]. В то же время необходимо рассмотреть и другие возможные источники торакалгии, такие как заболевания желудочно-кишечного тракта и скелетно-мышечные болевые синдромы, воспалительные, опухолевые и инфекционные процессы [5, 6]. Некардиогенная боль в груди также может быть проявлением тревожно-ипохондрических и фобических расстройств [7].

Скелетно-мышечные болевые синдромы составляют наиболее частую причину некардиогенных торакалгий. Однако пациенты с такой болью, после исключения соматических причин, часто остаются без должного внимания, что приводит к хронизации боли, постоянной тревоге, депрессии и трудностям при выполнении повседневной деятельности [8].

Скелетно-мышечная боль в области грудной клетки включает в себя следующий круг причин: 1) миофасциальный болевой синдром (МФБС) мышц спины и межреберных мышц; 2) остеоартрит фасеточных, реберно-позвоноковых, реберно-грудинных, грудиноключичных суставов; 3) синдром «скользящего ребра»; 4) манубрит [9].

Для постановки диагноза неспецифической торакалгии требуется исключить вторичные причины боли. Для этого используется система «красных флагов». Отдельно следует выделить «красные флаги» кардиогенной торакалгии, к которым относятся: 1) пожилой возраст; 2) интенсивная боль, не купирующаяся приемом нитратов; 3) отягощенный сердечно-сосудистый анамнез; 4) одышка, удушье; 5) боль, отдающая в верхние конечности; 6) падение артериального давления; 7) боль за грудиной; 8) боль, внезапно возникшая при физической нагрузке; 9) тахикардия. Для оценки риска коронарной патологии рекомендуется использование Марбургской кардиальной шкалы (Marburg Heart Score), в соответствии с которой выделяют три группы риска: низкую (0–2 балла), среднюю (3 балла) и высокую (4–5 баллов; см. таблицу).

Причины других соматических заболеваний позволяют заподозрить следующие «красные флаги»: 1) неврологические симптомы; 2) травмы в анамнезе; 3) злокачественные новообразования в анамнезе; 4) прием глюкокортикоидов; 5) ночные боли; 6) беспричинная потеря массы тела; 7) дисфункция мочевого пузыря или кишечника; 8) недавняя инфекция; 9) лихорадка; 9) появление типичных симптомов рефлюкса после приема пищи; 10) кровохарканье; 11) тошнота, рвота; 12) немеханический характер боли, сохраняющийся в покое [11].

У пожилых людей нередко боль в грудном отделе позвоночника вызвана спонтанным переломом ребер или нижнегрудных позвонков на фоне остеопороза. Чаще всего провоцирующими факторами являются поднятие тяжестей, наклон туловища или резкий поворот, но иногда боль появляется без видимой причины.

Марбургская кардиальная шкала (Marburg Heart Score) [10]

Marburg Heart Score [10]

Критерии	Баллы
Возраст/пол (женщины старше 65 лет, мужчины старше 55)	1
Сосудистые заболевания в анамнезе	1
Предположение пациента о кардиальном источнике боли	1
Боль усиливается при физической нагрузке	1
Боль не воспроизводится при пальпации	1

Выявление «симптомов опасности» является основанием для дальнейшего инструментального обследования: клинического и биохимического анализа крови, рентгенологического обследования органов грудной клетки, а при необходимости — компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии и/или сцинтиграфии и направления к профильному специалисту [11, 12].

Скелетно-мышечные болевые синдромы области грудной клетки

Факторами риска скелетно-мышечной боли в грудном отделе позвоночника могут быть избыточная масса тела, юношеский или пожилой возраст, женский пол. Торакалгия нередко сочетается со скелетно-мышечной болью иной локализации, стереотипной физической работой, сопутствующими стрессовыми факторами [6]. Ниже представлены основные фенотипы скелетно-мышечной боли в грудной клетке.

Костохондрит (син.: реберно-грудинный синдром, синдром передней грудной стенки) — заболевание, связанное с воспалением хрящей, соединяющих ребра с грудиной; встречается у 4–50% пациентов с болью в груди. Проявляется локальной болезненностью в груди, усиливающейся при движении, глубоком вдохе, кашле или пальпации. При костохондрите, в отличие от синдрома Титце, не отмечается локального отека [13]. Костохондрит может имитировать острый коронарный синдром, тромбоэмболию легочной артерии, расслоение аорты, пневмонию, повреждение пищевода, пневмоторакс и другие травмы, которые следует исключить у пациентов.

Остеоартрит фасеточных суставов на грудном уровне возникает вследствие резких неподготовленных движений, связанных с вращением туловища, подъема и ношения тяжестей (особенно спереди), работы с поднятыми над головой руками, в длительном фиксированном положении. Боль локализуется чаще всего в межлопаточной области, усиливается при разгибании и уменьшается при сгибании позвоночника. По утрам пациенты жалуются на скованность, которая проходит после разминки, но к вечеру может снова усилиться. При осмотре выявляется болезненность при глубокой пальпации соответствующего дугоотростчатого сустава. Выше и ниже уровня вовлеченного сустава часто отмечается рефлекторный спазм мышц, выпрямляющих позвоночник [14].

Синдром Титце (син. реберный хондрит) вызывается асептическим воспалением одного или нескольких верхних реберных хрящей в области их сочленения с грудиной. Чаще наблюдается односторонняя боль, ограничивающаяся поражением одного хряща. При осмотре определяются выраженная болезненность и четкая плотная веретенообразная припухлость размером до 3–4 см. Возможна иррадиация боли по всей передней поверхности грудной стенки, а также в надплечье и шею. Покраснение, повышение температуры и другие изменения кожи над областью поражения отсутствуют. Длительность заболевания — от 2–3 нед до нескольких месяцев. В резидуальном периоде в течение нескольких лет может сохраняться локальный отек при отсутствии болезненности. Обычно заболевание развивается в детском или молодом возрасте. Пик заболеваемости приходится на возраст от 20 до 40 лет и не имеет гендерных различий [15]. Факторы, запускаю-

шие патологический процесс, могут быть самыми разнообразными, но наиболее типичными являются стереотипная физическая нагрузка, травмы или оперативные вмешательства, патология дыхательных путей, сопровождающаяся мучительным кашлем, дефекты метаболизма в соединительной ткани.

Миофасциальный болевой синдром может быть вызван вовлечением лестничных, большой и малой грудных, трапециевидных, подостных мышц, мышцы, поднимающей лопатку, широчайшей мышцы спины, задних зубчатых, большой и малой ромбовидных, межреберных мышц. Одной из причин хронизации боли является персистирующее влияние миофасциальных триггерных точек. Факторами, способствующими появлению миофасциальных триггерных точек, являются асимметрия скелета, позное напряжение, травмы и заболевания опорно-двигательного аппарата [16]. Пальпация мышц во время осмотра — ключевой метод диагностики МФБС. При нажатии на триггерную точку провоцируется характерная боль; под пальцами врача ощущается напряженный мышечный узел или тяж.

Синдром «скользящего ребра» (син.: «передний реберный синдром», синдром «щелкающего ребра», синдром «конца ребра», синдром Сайриакса) характеризуется интенсивной болью в проекции нижнего края реберной дуги и гипермобильностью переднего конца реберного хряща (чаще всего X ребра). Обычно боль носит острый или стреляющий характер и локализуется в верхней части живота [17]. Также могут возникать ощущения жжения, покалывания, которые возникают из-за ущемления межреберного нерва, проходящего по нижней поверхности соседнего ребра [18]. Для диагностики заболевания рекомендуется использование специального теста, который выполняется путем заведения пальцев исследователя за передний реберный край и вытягивания грудной клетки кпереди. При этом воспроизводится характерный «щелчок». Также может быть полезным ультразвуковое исследование [19].

Неврогенные болевые синдромы области грудной клетки

Боль в грудном отделе позвоночника часто ошибочно расценивают как «межреберную невралгию». Как правило, под этим термином понимают доброкачественную скелетно-мышечную боль, исходящую из фасеточных суставов на грудном уровне или из межреберных мышц. При этом боль носит ноцицептивный, а не невропатический характер, поэтому термин «межреберная невралгия» является неудачным: он не отражает ни причину, ни характер болевого синдрома.

В то же время боль в грудной клетке действительно может быть связана с поражением нервных структур. К таким заболеваниям относятся острая герпетическая невралгия, туннельные невропатии грудных спинномозговых нервов (ГСМН), редко — дискогенная грудная радикулопатия. Дискогенная радикулопатия — редкая причина неврогенной боли в грудном отделе позвоночника. Это связано с тем, что, в отличие от шейного и поясничного отделов позвоночника, грудной отдел обладает ограниченной подвижностью, поэтому здесь реже возникают компрессионные радикулопатии, вызванные грыжей межпозвоночных дисков или сужением корешкового канала. Грыжи дисков грудного

отдела позвоночника встречаются у 12–37% населения, но в большинстве случаев протекают бессимптомно. Клинически явные радикулопатии составляют менее 1% всех радикулопатий [20].

Симптомами при компрессии нервных корешков T_{II–III} является боль в подмышечной или лопаточной области, средних грудных нервных корешков — «опоясывающая» боль в грудной клетке, при поражении T_{VII–XII} — боль в области живота. Болевой синдром обычно провоцируется кашлем или мышечным напряжением. Подход к лечению грудной радикулопатии такой же, как у пациентов с поясничной или шейной радикулопатией [21]. При наличии у пациентов симптомов грудной радикулопатии следует в первую очередь исключить вторичные, недискогенные причины поражения нервных корешков: сахарный диабет, метастатическое поражение грудного отдела позвоночника, туберкулез, синовиальные кисты [22–24].

Туннельные невропатии ГСМН связаны со сдавлением передней, задней или латеральной кожных ветвей ГСМН. При механическом поражении *передней ветви ГСМН* возникает жгучая боль в парамедианных отделах брюшной стенки, которая усиливается при напряжении мышц. При надавливании в области наружного края прямой мышцы живота выявляется болезненность, а также нарушения чувствительности и слабость мышц передней брюшной стенки. Остеоартрит фасеточных суставов, липома или травма позвоночника могут быть причиной *невропатии задней ветви ГСМН*. Пациенты отмечают паравертебральную боль, которая может усиливаться при чиханье и кашле, а также парестезии в межлопаточной области, возможен зуд. Невропатия *латеральной ветви ГСМН* проявляется болью на ограниченном участке в латеральной части грудной стенки, усиливающейся при кашле, глубоком вдохе или чиханье [25].

Лечение скелетно-мышечной боли как причины торакалгии

Лечение скелетно-мышечной боли на грудном уровне соответствует существующим клиническим рекомендациям лечения острой и хронической боли другой локализации [26].

Важным этапом в лечении боли является информирование пациента (индивидуальные образовательные беседы, школы для пациентов с болью в спине) о причинах и механизмах болевого синдрома, о благоприятном прогнозе данного состояния, современных возможностях лечения торакалгии, ожидаемом регрессе боли и полном возвращении к прежней бытовой и социальной активности, включая занятия спортом [27, 28]. Также пациенту следует сохранять активный образ жизни и избегать постельного режима в целях улучшения прогноза. Если пациент вынужден находиться в постели из-за выраженного болевого синдрома, то постельный режим не должен превышать одного-двух дней. Следует разъяснить пациенту, что постельный режим не является методом лечения и может только временно облегчать состояние [27]. Длительный постельный режим и снижение физической, социальной и профессиональной активности негативно влияют на прогноз острой неспецифической боли в грудном отделе позвоночника и могут привести к хронизации боли, поддерживая ее длительное течение [29].

При острой скелетно-мышечной боли, независимо от причины (фасеточные суставы, грудинореберные суставы, мышцы), необходимо купировать воспаление и болевой синдром. Для этого следует назначить нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Нимесулид является препаратом из группы преимущественно селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) — фермента, выступающего в качестве медиатора синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты. Высокая эффективность нимесулида связана также с тем, что он обладает дополнительными ЦОГ-независимыми механизмами противовоспалительного действия: ингибирует синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкины 6 и 8, фактор некроза опухоли α , субстанция Р). Нимесулид подавляет активность фермента фосфодиэстеразы IV типа, которая стимулирует макрофаги и нейтрофилы, что объясняет противоболевой и противовоспалительный эффект препарата при острой боли. Снижение активности металлопротеиназ, ответственных за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при остеоартритах, свидетельствует о высоком терапевтическом потенциале нимесулида в лечении патологии суставов. Нимесулид также обладает антигистаминным действием и блокирует выделение активных форм кислорода [30, 31].

Эффективность нимесулида при лечении боли в спине была показана в ряде зарубежных и российских исследований. Так, в одном из исследований оценивалась сравнительная эффективность нимесулида 100 мг 2 раза в день и ибупрофена 600 мг 3 раза в день у пациентов с острой болью в нижней части спины. Через 10 дней в группе пациентов, принимавших нимесулид, было отмечено значительное снижение боли и повышение функциональной активности пациентов. Значимые различия получены при сравнении индекса Освестри в обеих группах до и после лечения в пользу нимесулида. В то же время частота побочных эффектов в группе, принимавшей нимесулид, была ниже, чем в группе ибупрофена [32].

Безопасность нимесулида в отношении как желудочно-кишечного тракта, так и сердечно-сосудистой системы также была подтверждена в ряде исследований и отражена в нескольких публикациях [33–35]. Так, при ретроспективном анализе 10 608 сообщений о побочных эффектах НПВП нимесулид в 2 раза реже был причиной развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта в сравнении с другими НПВП [36].

Таким образом, нимесулид может рассматриваться как препарат с оптимальным профилем эффективности и безопасности в лечении таких состояний, как боль в спине, миалгии, остеоартриты, тендиниты, болевой синдром при ревматических заболеваниях [37, 38].

При суставных болевых синдромах при кратковременном и недостаточном эффекте НПВП возможно локальное введение анестетика с глюкокортикоидом [39].

На основании существующих клинических рекомендаций разработаны эффективные подходы к устранению боли, которые включают кинезиотерапию под руководством врача лечебной физкультуры, ежедневные самостоятельные занятия по лечебной гимнастике, ежедневные пешие прогулки, практики майндфулнесс (терапия осознанности), сессии когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) [40].

Кинезиотерапия (лечебная гимнастика, физическая терапия) способствует эффективному снижению боли, повышению функциональной активности в течение дня, улучшению эмоционального состояния и качества жизни пациента [41]. Данный метод способствует изменению «болевого» ограничительного поведения и выработке нового двигательного режима. Кинезиотерапия включает в себя разнообразные техники, которые доказали свою эффективность в преодолении болевого синдрома: тренинг правильных поз, лечебная гимнастика, аэробные упражнения, постизометрическая релаксация, упражнения на растяжку, увеличивающие эластичность мышц и общую гибкость, а также на укрепление мышц [42].

При МФБС эффективной методикой является кинезиотейпирование. Это наклеивание терапевтических эластичных лент на области наиболее напряженных и болезненных мышц для уменьшения напряжения и боли при повседневной активности, а также при выполнении лечебных упражнений [43].

Терапия осознанности представляет собой комплекс упражнений, включающих медитации, дыхательные техники, что способствует снижению тревожности, агрессии, грусти и повышает удовлетворенность от текущих событий [44].

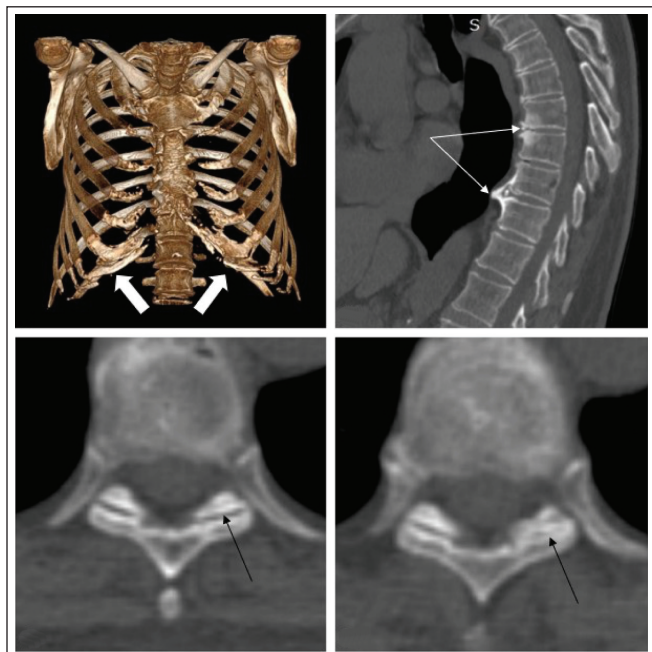
Когнитивно-поведенческая терапия наиболее обоснованна, когда пациент имеет неправильные представления о своем состоянии и двигательной активности. КПТ включает два основных метода — когнитивный и поведенческий. Когнитивный метод направлен на выявление и анализ представлений пациента о боли, о возможностях ее контроля и последующее снижение уровня катастрофизации боли. Во многих случаях важно объяснить пациенту, что усиление боли — это нормальная реакция на увеличение активности, которая не вызовет прогрессирования заболевания, а будет способствовать тренировке мышц и в дальнейшем уменьшению боли. Поведенческая терапия нацелена на снижение эмоционального напряжения и страха боли, изменение «избегающего» поведения, повышение физической и социальной активности [26].

Представляем клинический случай пациентки с хронической торакалгией и сочетанием нескольких скелетно-мышечных болевых синдромов.

Клиническое наблюдение

Пациентка Д., 70 лет, поступила в Клинику нервных болезней Сеченовского Университета с жалобами на боль в средне- и нижнегрудном отделах позвоночника, усиливающуюся при разгибании, несколько уменьшающуюся при ходьбе, интенсивностью 6–7 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также боль по передней поверхности грудной клетки, больше справа.

Описанные жалобы беспокоят около года, когда после физической нагрузки пациентка отметила появление интенсивной боли в среднегрудном отделе позвоночника, иррадиирующую по межреберным промежуткам на переднюю поверхность грудной клетки. Пациентка была детально обследована. Сама пациентка связывала боль в грудной клетке с липомой кардиодиафрагмального угла слева, которая была выявлена 5 лет назад. Консультирована торакальным хирургом, в хирургическом лечении не нуждается. Пациентка страдает артериальной гипертензией 2-й степени, регулярно принимает гипотензивные препараты. Появление острой интенсивной



КТ грудной клетки с 3D-реконструкцией (а), грудного отдела позвоночника в сагиттальной проекции (б) и в аксиальной проекции на уровнях T_{VI-VII} (в) и $T_{VIII-IX}$ (г).

На представленных томограммах имеются признаки дегенеративных изменений позвоночника: усиление грудного кифоза, формирование дискоостеофитных комплексов на уровнях T_{VI-VII} и $T_{VIII-IX}$ (узкие белые стрелки), артроз фасеточных суставов на указанных уровнях (черные стрелки). Обращает на себя внимание практически полная оссификация реберных дуг (широкие белые стрелки)¹ Chest CT with 3D reconstruction (a), thoracic spine in sagittal plane (б) and in axial plane, T_{VI-VII} (в) and $T_{VIII-IX}$ levels (г).

CT-scans show signs of degenerative changes in the spine: increased thoracic kyphosis, formation of disc-osteophyte complexes at the Th_{VI-VII} and $Th_{VIII-IX}$ levels (narrow white arrows), osteoarthritis of the facet joints on the indicated level (black arrows). Note the almost complete ossification of the costal arches (wide white arrows)

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

боли у пожилой женщины требует в первую очередь исключения остеопоротического перелома тел позвонков. По результатам рентгенографии грудного отдела позвоночника данная патология была исключена.

В неврологическом статусе очаговой симптоматики не выявлено.

Результаты нейроортопедического обследования: кифоз грудного отдела позвоночника, локальная болезненность при пальпации реберно-позвоноковых суставов Th_{VI-IX} , напряжение паравerteбральных мышц, а также болезненность при пальпации реберно-грудинных сочленений слева. Пациентке была проведена КТ грудного отдела позвоночника, выявлены признаки дегенеративных изменений позвоночника: усиление грудного кифоза, формирование дискоостеофитных комплексов на уровнях T_{VI-VII} , $T_{VIII-IX}$, артроз фасеточных суставов на указанных уровнях. Обращает на себя внимание практически полная оссификация реберных дуг (см. рисунок).

Таким образом, на основании клинического и инструментального обследования был поставлен клинический диагноз: хроническая вертеброгенная торкалгия. Остеоартрит реберно-грудинных сочленений. Остеоартрит фасеточных суставов T_{VI-VII} , $T_{VIII-IX}$. Мышечно-тонический синдром паравerteбральных мышц на грудном уровне.

С пациенткой проведена образовательная беседа с элементами КПТ по поводу генеза боли, необходимости поддержания физической активности, разъяснено, что имеющаяся липома не имеет клинической значимости, обсуждены эргономичные позы при физических нагрузках. Пациентка начала индивидуальные занятия с врачом лечебной физкультуры. Для купирования болевого синдрома был назначен Нимесил 100 мг по 1 саше 2 раза в день на 10 дней, миорелаксанты.

На фоне лечения болевой синдром уменьшился до 3 баллов по ВАШ. В последующем для полного купирования болевого синдрома пациентке была проведена радиочастотная абляция суставных ветвей реберно-грудинных сочленений, суставных ветвей ГСМН T_{VI-VII} и $T_{VIII-IX}$ с двух сторон, что привело к полному регрессу боли.

Таким образом, боль в грудной клетке — один из самых сложных разделов медицины в связи с множеством причин, в том числе жизнеугрожающих и требующих быстрой диагностики и лечения. Наблюдается гиподиагностика скелетно-мышечных болевых синдромов, которые имеют доброкачественный прогноз, но при отсутствии правильного лечения приобретают хронический характер и значительно снижают качество жизни пациентов. Лечение скелетно-мышечных болевых синдромов в области груди проводится согласно существующим клиническим рекомендациям лечения неспецифической боли в спине и включает в себя комплексную терапию с использованием медикаментозных и немедикаментозных средств. Комплексная терапия с максимальным включением пациентов в процесс лечения позволяет добиться эффективного купирования и контроля болевого синдрома, а также улучшения качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bjørnsen LP, Naess-Pleym LE, Dale J, et al. Description of chest pain patients in a Norwegian emergency department. *Scand Cardiovasc J*. 2019 Feb;53(1):28-34. doi: 10.1080/14017431.2019.1583362. Epub 2019 Feb 26.
2. Ruigomez A, Rodriguez LA, Wallander MA, et al. Chest pain in general practice: incidence, comorbidity and mortality. *Fam Pract*. 2006 Apr;23(2):167-74. doi: 10.1093/fampra/cmi124. Epub 2006 Feb 3.
3. Биркун АА, Дежурный ЛИ. Боль в груди: обзор современных принципов и подходов к оказанию первой помощи. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5200. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5200

- [Birkun AA, Dezhurny LI. Chest pain: a review of current principles and approaches to first aid. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5200. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5200 (In Russ.)].
4. Cilia C, Malatino LS, Puccia G, et al. The prevalence of the cardiac origin of chest pain: the experience of a rural area of southeast Italy. *Intern Emerg Med*. 2010 Oct;5(5):427-32. doi: 10.1007/s11739-010-0401-x. Epub 2010 May 7.
 5. Bonomo L, Di Fabio F, Rita Larici A, et al. Non-traumatic thoracic emergencies: acute chest pain: diagnostic strategies. *Eur Radiol*. 2002 Aug;12(8):1872-85. doi: 10.1007/s00330-002-1483-2. Epub 2002 Jun 14.
 6. El-Metwally A, Salminen JJ, Auvinen A, et al. Risk factors for development of non-specific musculoskeletal pain in preteens and early adolescents: a prospective 1-year follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007 May 23;8:46. doi: 10.1186/1471-2474-8-46
 7. Rushton S, Carman MJ. Chest Pain: If It Is Not the Heart, What Is It? *Nurs Clin North Am*. 2018 Sep;53(3):421-31. doi: 10.1016/j.cnur.2018.04.009. Epub 2018 Jul 11.
 8. Rajith P, Agarwal S, Anand L. Revelation and easy management of rhomboids muscle trigger point as a cause of distressing non-cardiac chest pain — a case series. *Int J Adv Res*. 2016 Aug;4(8):72-80. doi: 10.21474/ijar01/1187
 9. Баринов АН, Яковлева ЕВ, Ахмеджанова ЛТ. Клинические проявления, диагностика и лечение скелетно-мышечных болевых синдромов в грудной клетке. *Медицинский алфавит*. 2022;(1):8-14. doi: 10.33667/2078-5631-2022-1-8-14 [Barinov AN, Iakovleva EV, Akhmedzhanova LT. Clinical manifestations, diagnosis and treatment of musculoskeletal pain syndromes in chest. *Meditsinskii alfavit = Medical alphabet*. 2022;(1):8-14. doi: 10.33667/2078-5631-2022-1-8-14 (In Russ.)].
 10. Исайкин АИ, Акарачкова ЕС, Исайкина ОЮ и др. Боль в спине. Клинические рекомендации. Санкт-Петербург: Скифия-принт; Москва: Профмедпресс; 2021. С. 15. [Isaikin AI, Akarachkova ES, Isaikina OYu, et al. Backpain. Clinical guidelines. St. Petersburg: Skifiya-print; Moscow: Profmedpress; 2021. P. 15 (In Russ.)].
 11. Верткин АЛ, Тополянский АВ. Алгоритмы диагностики: боль в грудной клетке. *РМЖ*. 2016;(14):913-6. [Vertkin AL, Topolyanskii AV. Diagnostic algorithms: chest pain. *RMZh = RMJ*. 2016;(14):913-6 (In Russ.)].
 12. Maselli F, Palladino M, Barbari V, et al. The diagnostic value of Red Flags in thoracolumbar pain: a systematic review. *Disabil Rehabil*. 2022 Apr;44(8):1190-206. doi: 10.1080/09638288.2020.1804626. Epub 2020 Aug 19.
 13. Zaruba RA, Wilson E. Impairment based examination and treatment of costochondritis: a case series. *Int J Sports Phys Ther*. 2017 Jun;12(3):458-67.
 14. Stockkendahl MJ, Christensen HW, Vach W, et al. Diagnosis and treatment of musculoskeletal chest pain: design of a multi-purpose trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Mar 31;9:40. doi: 10.1186/1471-2474-9-40
 15. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. Backpain. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 368 p. (In Russ.)].
 16. Табеева ГР, Кирьянова ЕА. Современные представления о механизмах формирования и стратегиях лечения миофасциального болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):83-9. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-83-89 [Tabeeva GR, Kiryanova EA. Contemporary views of the mechanisms for development of myofascial pain syndrome and its treatment strategies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):83-9. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-83-89 (In Russ.)].
 17. Исайкин АИ, Кавелина АВ. Боль в грудном отделе позвоночника. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(1):74-9. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2404 [Isaikin AI, Kavelina AV. Thoracic spine pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(1):74-9. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2404 (In Russ.)].
 18. McMahon LE. Slipping Rib Syndrome: A review of evaluation, diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Surg*. 2018 Jun;27(3):183-8. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2018.05.009. Epub 2018 May 27.
 19. Patel NG, Patel DM, Patel MV, et al. Diagnostic Value of Dynamic High-frequency Ultrasound for the Slipping Rib and Twelfth Rib Syndrome: A Case Series with Review. *Curr Med Imaging*. 2021;17(4):459-63. doi: 10.2174/1573405616666201005114406
 20. Bae J, Kim J, Lee SH, Kim JS. Comparative Analysis of Transforaminal Endoscopic Thoracic Discectomy and Microscopic Discectomy for Symptomatic Thoracic Disc Herniation. *Neurospine*. 2022 Sep;19(3):555-62. doi: 10.14245/ns.2244294.147. Epub 2022 Sep 30.
 21. Ахмеджанова ЛТ, Солоха ОА, Николаев МД. Пациент с дискогенной радикулопатией: алгоритмы диагностики и лечения. *Медицинский Совет*. 2024;(3):119-26. doi: 10.21518/ms2024-133 [Akhmedzhanova LT, Solokha OA, Nikolaev MD. Patient with discogenic radiculopathy: diagnostic and treatment algorithms. *Meditsinskii sovet = Medical Council*. 2024;(3):119-26. doi: 10.21518/ms2024-133 (In Russ.)].
 22. Cohen-Gadol AA, White JB, Lynch JJ, et al. Synovial cysts of the thoracic spine. *J Neurosurg Spine*. 2004 Jul;1(1):52-7. doi: 10.3171/spi.2004.1.1.0052
 23. Rosenberg DC, Pimentel DC. Thoracic Radiculopathy. Elsevier eBooks; 2020 Jan. P. 234-7. doi: 10.1016/b978-0-323-54947-9.00043-2
 24. Spinazze S, Caraceni A, Schrijvers D. Epidural spinal cord compression. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 Dec;56(3):397-406. doi: 10.1016/j.critrevonc.2005.04.005
 25. Пархоменко ЕВ, Эмих ЕВ, Баринов АН. Боль в грудной клетке: офисный синдром. *Opin Lead*. 2020;12(41):80-8. [Parkhomenko EV, Emikh EV, Barinov AN. Chestpain: office syndrome. *Opin Lead*. 2020;12(41):80-8 (In Russ.)].
 26. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 2):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 2):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
 27. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
 28. Winzenberg T, Jones G, Callisaya M. Musculoskeletal chest wall pain. *Aust Fam Physician*. 2015 Aug;44(8):540-4.
 29. Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ. Клинические принципы диагностики и лечения скелетно-мышечной (неспецифической) боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-107-112 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateyeva TG. Clinical principles for the diagnosis and treatment of musculoskeletal (non-specific) lower back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-107-112 (In Russ.)].

30. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr Med Chem*. 2008;15(3):278-83. doi: 10.2174/092986708783497247
31. Bianchi M, Broggini M, Balzarini P, et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int J Clin Pract*. 2007 Aug;61(8):1270-7. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01453.x. Epub 2007 Jun 22.
32. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Jun 15;25(12):1579-85. doi: 10.1097/00007632-200006150-00019
33. Kress HG, Baltov A, Basinski A, et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(1):23-36. doi: 10.1185/03007995.2015.1100986. Epub 2015 Oct 15.
34. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Братыгина ЕА и др. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике. *РМЖ*. 2009;17(21):1466-72. [Karateev AE, Alekseeva LI, Bratygina EA, et al. Assessment of the incidence of side effects with long-term use of nimesulide in real clinical practice. *RMJ*. 2009;17(21):1466-72 (In Russ.)].
35. 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
36. 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
37. Каратеев АЕ. Возможность применения нимесулида при неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;2(1):61-6. doi: 10.14412/2074-2711-2010-73 [Karateev AE. The possibility of using nimesulide in nonspecific low back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(1):61-6. doi: 10.14412/2074-2711-2010-73 (In Russ.)].
38. Ахмеджанова ЛТ, Исайкин АИ, Вахнина НВ и др. Синдром грушевидной мышцы: мифы и реальность. *Медицинский Совет*. 2024;(12):78-85. doi: 10.21518/ms2024-294 [Akhmedzhanova LT, Isaikin AI, Vakhnina NV, et al. Piriformis muscle pain syndrome: the myths and reality. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2024;(12):78-85. doi: 10.21518/ms2024-294 (In Russ.)].
39. Proulx AM, Zryd TW. Costochondritis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2009 Sept;80(6):617-20.
40. Головачева ВА, Головачева АА. Персонализированный междисциплинарный подход к лечению хронической боли в нижней части спины: клиническое наблюдение. *Медицинский Совет*. 2020;(11):64-9. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-64-69 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Personalized, interdisciplinary approach to the treatment of chronic low back pain: clinical observation. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2020;(11):64-9. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-64-69 (In Russ.)].
41. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА. Ведение пациентов с подострой болью в спине: как эффективно предупредить хронизацию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):62-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Management of patients with sub-acute back pain: how to effectively prevent chronicity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):62-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67 (In Russ.)].
42. Zaworski K, Latosiewicz R. The effectiveness of manual therapy and proprioceptive neuromuscular facilitation compared to kinesiotherapy: a four-arm randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2021 Apr;57(2):280-7. doi: 10.23736/S1973-9087.21.06344-9. Epub 2021 Mar 2.
43. 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. *Rossiiskii neurologicheskii zhurnal* = *Russian Neurological Journal*. 2023;28(3):61-8. doi: 10.30629/2658-7947-2023-28-3-61-68 (In Russ.)].
44. Anheyer D, Haller H, Barth J, et al. Mindfulness-Based Stress Reduction for Treating Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017 Jun 6;166(11):799-807. doi: 10.7326/M16-1997. Epub 2017 Apr 25.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.07.2024/24.09.2024/25.09.2024

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.

Ахмеджанова Л.Т. <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>

Солоха О.А. <https://orcid.org/0000-0001-5660-5998>

Кукава В.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3687-2439>

Применение миорелаксантов при острой скелетно-мышечной боли в спине



Мухаметзянова А.Х., Исайкин А.И.

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, Россия

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

Ведение пациентов с болью в спине является глобальной проблемой общественного здравоохранения. Диагноз острой неспецифической (скелетно-мышечной) боли в спине устанавливается на основании анамнестических данных, результатов соматического, неврологического и нейроортопедического осмотра, исключения специфических причин боли в спине, дискогенной радикулопатии. При острой неспецифической боли в спине фармакологическое лечение включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты. В большинстве современных клинических руководств небензодиазепиновые миорелаксанты рекомендованы в качестве препаратов выбора при острой скелетно-мышечной боли в спине. Результаты рандомизированных клинических исследований показали эффективность и хорошую переносимость толперизона (Мидокалма) в виде монотерапии и в комбинации с НПВП при неспецифической боли в спине. Толперизон (Мидокалм) обладает анальгетическими свойствами, а его основное преимущество перед другими миорелаксантами заключается в отсутствии седативного эффекта.

Ключевые слова: острая скелетно-мышечная боль в спине; миорелаксанты; методы лечения; Мидокалм.

Контакты: Альбина Хамитовна Мухаметзянова; albimukhametzyanova@yandex.ru

Для ссылки: Мухаметзянова АХ, Исайкин АИ. Применение миорелаксантов при острой скелетно-мышечной боли в спине. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):106–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-106-110

Muscle relaxers in acute musculoskeletal back pain

Mukhametzyanova A.Kh., Isaikin A.I.

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

Treatment of patients with back pain is a global public health problem. The diagnosis of acute non-specific (musculoskeletal) back pain (ANBP) is made based on anamnestic data, results of somatic, neurological and neuroorthopaedic examinations, and exclusion of specific causes of back pain and discogenic radiculopathy. For ANBP, pharmacological treatment includes non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and muscle relaxers (MR). Most modern clinical guidelines recommend non-benzodiazepine MR as the treatment of choice for ANBP. The results of randomized clinical trials have shown the efficacy and good tolerability of tolperisone (Mydocalm) as monotherapy and in combination with NSAIDs for ANBP. Tolperisone (Mydocalm) has analgesic properties and its main advantage over other MR is that it has no sedative effect.

Keywords: acute musculoskeletal back pain; muscle relaxers; treatment methods; Mydocalm.

Contact: Albina Khamitovna Mukhametzyanova; albimukhametzyanova@yandex.ru

For reference: Mukhametzyanova AKh, Isaikin AI. Muscle relaxers in acute musculoskeletal back pain. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(5):106–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-106-110

Боль в спине представляет собой серьезную глобальную проблему общественного здравоохранения, на протяжении последних 30 лет она является основной причиной нетрудоспособности во всем мире [1]. В мире 619 млн человек страдают болью в нижней части спины. Согласно систематическому обзору глобального бремени болезней 2020 г., распространенность боли в спине составляет 7460 случаев на 100 тыс. населения, показатель числа лет, прожитых со стойкой утратой трудоспособности, — 832 на 100 тыс. населения. Глобальный стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости у женщин в среднем составляет 9330, у мужчин — 5520 на 100 тыс. населения [2]. В США ежегод-

ные затраты, связанные с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (ОДА), оцениваются в 874 млрд долларов, что эквивалентно 5,7% годового ВВП [3]. Около 60% пациентов с болью в спине сообщают о сохранении боли или рецидивах спустя 1 год после ее возникновения [4]. В 90% случаев боль в спине является неспецифической (скелетно-мышечной) [5]. Поясничная скелетно-мышечная боль подразумевает отсутствие повреждения спинномозгового корешка (радикулопатия), поясничного стеноза, а также специфических причин боли (перелом позвонков, опухоль, инфекционное поражение, спондилоартрит или другие заболевания) [3, 6–8].

Ведение пациентов с острой скелетно-мышечной болью в спине

Острая неспецифическая боль в нижней части спины (ОБНЧС) — это скелетно-мышечная боль, локализуемая между XII парой ребер и ягодичными складками, длительность которой не превышает 4 нед [6, 9]. Согласно современным рекомендациям, обследование пациентов с острой болью в спине направлено на исключение потенциально опасных (специфических) заболеваний — выявление «красных флажков» [7, 8]. Тщательный сбор жалоб, анамнеза заболевания, краткое соматическое и неврологическое обследование позволяют исключить поражение спинного мозга и спинномозговых корешков, нейроортопедическое обследование — определить основной источник боли (межпозвоночный диск, фасеточные суставы, крестцово-подвздошное сочленение, грушевидная мышца, связки, миофасциальный синдром). Важно оценить психологические и социальные факторы боли, которые могут способствовать хронизации боли в спине (выявление «желтых флажков») [8, 10–12]. Нелекарственные методы лечения (образовательная программа, кинезиотерапия, психологические методы) играют ведущую роль при острой скелетно-мышечной боли в спине [8, 13, 14]. После проведения клинического обследования врач должен объяснить пациенту, что болевой синдром имеет доброкачественный генез, а выполнение нейровизуализации при острой неспецифической боли в спине никак не помогает выявить причину боли и ускорить процесс выздоровления (дегенеративные изменения в разной степени присутствуют у всех людей и не расцениваются как важная причина боли в спине). Анализ 15 руководств с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с неспецифической болью в спине [8] показал, что семь руководств рекомендуют проведение нейровизуализации при наличии «красных флажков», пять руководств — при планировании инвазивных методов лечения и два руководства — при сохранении боли в течение 4–6 нед. Важно разъяснить пациенту необходимость избегания постельного режима, так как это влияет на течение заболевания — длительность сохранения боли, сроки возвращения к прежней физической активности [5, 15]. Необходимость информирования о причинах и благоприятном прогнозе ОБНЧС отмечается во всех рекомендациях экспертов [8]. В систематическом обзоре с метаанализом (14 исследований, 4872 участника) показано преимущество проведения обучения по сравнению с обычным лечением в долгосрочной перспективе в отношении уменьшения страха, беспокойства пациента, последующих посещений служб первичной медико-санитарной помощи по поводу боли в нижней части спины [16].

В качестве лекарственных методов лечения при острой неспецифической боли в спине наиболее часто применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в минимальных терапевтических дозах кратким курсом с учетом риска побочных эффектов (со стороны почек, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта) [17–19]. Применение парацетамола не рекомендуется при ОБНЧС [20]. В лечении острой скелетно-мышечной боли в спине могут использоваться миорелаксанты в виде монотерапии или в комбинации с НПВП [21–23].

Миорелаксанты при лечении острой скелетно-мышечной боли в спине

Миорелаксанты широко используются в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, включая боль в спине, шее, фибромиалгию, головную боль напряжения и миофасциальный болевой синдром [24]. По механизму действия выделяют миорелаксанты периферического действия (блокируют передачу нервных импульсов с двигательных нервов на мышцы) и центрального действия (действующие на структуры центральной нервной системы — ЦНС) [25]. В зависимости от клинического применения миорелаксанты также подразделяются на антиспастические (используются при таких заболеваниях, как детский церебральный паралич, рассеянный склероз) и спазмолитические (применяются при скелетно-мышечных болевых синдромах) [24]. Выбор миорелаксанта и его дозы различаются в разных странах. Доказательств преимущества одного миорелаксанта перед другими в отношении уменьшения острой скелетно-мышечной боли не обнаружено [10].

Рекомендации по применению миорелаксантов различны: большинство руководств рекомендуют небензодиазепиновые миорелаксанты в качестве препаратов выбора при острой боли в спине [14, 26–30], бельгийское руководство не рекомендует их использование [31], а руководство Великобритании не дает никаких рекомендаций [32]. Согласно клиническим рекомендациям Российской Федерации, пациентам с ОБНЧС рекомендуются миорелаксанты центрального действия (толперизон, тизанидин, циклобензаприн) с целью усиления противоболевого действия НПВП [13].

Систематический обзор с метаанализом (15 клинических исследований, 3362 участника) продемонстрировал, что миорелаксанты вызывают клинически значимое уменьшение боли по сравнению с плацебо при краткосрочном применении у пациентов с острой скелетно-мышечной болью в спине, при этом доказательств эффективности бензодиазепиновых миорелаксантов не получено [22]. Однако в другом обзоре было показано, что небензодиазепиновые миорелаксанты способны оказывать незначительное, клинически незначимое влияние при острой неспецифической боли в спине, и требуются более крупные плацебоконтролируемые исследования с целью лучшего понимания эффективности миорелаксантов [33].

В Кокрейновском обзоре [21], в котором оценивались данные 30 исследований, были получены убедительные доказательства в пользу того, что применение миорелаксантов приводит к быстрому уменьшению боли у пациентов с ОБНЧС. Однако в группе пациентов, получавших миорелаксанты, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо, отмечалась более высокая частота возникновения нежелательных явлений со стороны ЦНС.

Эффективность комбинированной терапии миорелаксантами и НПВП подтверждена в ряде исследований. М.Л. Кукушкин и соавт. [34] провели рандомизированное двойное слепое клиническое исследование эффективности и безопасности комбинированной терапии толперизоном и НПВП при ОБНЧС. В исследование было включено 239 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет. В первые 5 дней пациенты получали толперизон или плацебо в виде инъекций с последующим их применением в таблетированной форме до 14-го дня терапии. НПВП применялся в обеих лечебных

группах на протяжении всего исследования. Было продемонстрировано статистически значимое превосходство комбинированной терапии (НПВП + толперизон) над монотерапией НПВП. Добавление толперизона (Мидокалма) к НПВП позволяет уменьшить количество дней нетрудоспособности у пациентов с ОБНЧС [35].

Мидокалм

Толперизон (Мидокалм) является миорелаксантом центрального действия [36]. Соединение было синтезировано еще в 1956 г., а в клиническую практику препарат введен в 1960-х годах с целью лечения мышечного гипертонуса. Позже были опубликованы отчеты о его эффективности при других заболеваниях (например, лечение постинсультной спастичности). Толперизон широко и эффективно применяется в клинической практике, однако точный механизм его действия до конца не изучен [37]. Механизм действия толперизона как миорелаксанта центрального действия связывают с его угнетающим действием на натриевые каналы и, в меньшей степени, на кальциевые каналы N-типа. Терапевтический эффект толперизона объясняется его эффективным ингибирующим действием на афферентные ноцицептивные сигналы, поступающие в спинной мозг, ослаблением спинномозговых рефлексов и ингибированием нисходящих ретикулоспинальных импульсов [38]. Основные фармакологические эффекты толперизона обусловлены дозозависимым ингибированием моносинаптических и полисинаптических спинальных рефлексов [25]. Толперизон способствует расслаблению мышц, не оказывает седативного эффекта или синдрома отмены, не обладает выраженным сродством к адренергическим, холинергическим, дофаминергическим или серотонинергическим рецепторам в ЦНС [39].

H.G. Pratzel и соавт. опубликовали первое рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности Мидокалма (300 мг внутрь в течение 21 дня) при лечении болевого мышечного спазма в проспективном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании. Была продемонстрирована эффективность и безопасность толперизона без побочных эффектов, типичных для миорелаксантов центрального действия [40].

В проспективном открытом многоцентровом наблюдательном исследовании, проведенном в 174 центрах, были обследованы 920 пациентов со скелетно-мышечной болью на фоне дегенеративных или воспалительных заболеваний позвоночника и суставов. Прием толперизона (150 мг трижды в день в течение 7 дней, ежедневно) привел к значимому ($p < 0,0001$) улучшению показателей по шкале Ликерта. Час-

тота побочных эффектов, таких как тошнота, желудочно-кишечный дискомфорт, составила менее 2% [41].

Альгетический эффект Толперизона исследовался также с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии. Стимуляция передней лапы крысы вызвала значительное увеличение активности в префронтальной коре, поясной коре, островковой коре, соматосенсорной коре и таламусе, а толперизон почти полностью предотвращал это [38].

Учитывая отсутствие данных, подтверждающих преимущество одного миорелаксанта перед другими, в реальной клинической практике часто необходимо опираться на спектр нежелательных явлений. В ряде случаев такие симптомы, как сонливость, слабость, головокружение, являются негативными и ограничивающими факторами назначения миорелаксантов с седативными свойствами. Толперизон (Мидокалм) не обладает седативным эффектом, не оказывает влияния на когнитивные функции и способность управлять транспортным средством, что подтверждается результатами рандомизированных клинических исследований [42–44].

В настоящее время появилась новая форма пролонгированного высвобождения толперизона (Мидокалм Лонг). В одной таблетке пролонгированного действия содержится суточная терапевтическая доза — 450 мг действующего вещества. Мидокалм Лонг создает стабильную концентрацию действующего вещества в плазме крови на протяжении всего времени терапии. Данная лекарственная форма удобна для пациентов, способствует повышению приверженности лечению, поскольку снижает частоту приема препарата в сутки: с трех таблеток по 150 мг с немедленным высвобождением до одной таблетки 450 мг пролонгированного высвобождения. Клинически доказано отсутствие существенных различий в отношении эффективности и безопасности терапии препаратом Мидокалм по 150 мг 3 раза в день и препаратом Мидокалм Лонг по 450 мг 1 раз в день [45].

Заключение

Таким образом, на основании результатов зарубежных и отечественных исследований, назначение миорелаксантов совместно с НПВП является эффективным методом лечения острой неспецифической боли в спине. Для разных миорелаксантов характерен определенный профиль нежелательных явлений, что необходимо учитывать при выборе препарата для конкретного пациента. В сравнении с другими миорелаксантами, толперизон (Мидокалм) обладает значимым преимуществом — не оказывает седативного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. James SL, Abate D, Abate KH, et al. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
2. Ferreira ML, de Luca K, Haile L, et al. Global, Regional, and National Burden of Low Back Pain, 1990–2020, Its Attributable Risk Factors, And Projections to 2050: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023;5:e316–29. doi: 10.2139/ssrn.4318392
3. Исайкин АИ, Насонова ТИ. Мышечный фактор в развитии скелетно-мышечной боли. Возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):98–104. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-98-104 [Isaikin AI, Nasonova TI. Muscular factor in the development of musculoskeletal pain. Treatment options. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):98–104. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-98-104 (In Russ.)].

4. Itz CJ, Geurts JW, van Kleef M, Nelemans P. Clinical course of non-specific low back pain: a systematic review of prospective cohort studies set in primary care. *Eur J Pain*. 2013 Jan;17(1):5-15. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00170.x. Epub 2012 May 28.
5. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017 Feb 18;389(10070):736-47. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9. Epub 2016 Oct 11.
6. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боли в нижней части спины: мифы и реальность. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2016. 104 с. [Parfenov VA, Isaikin AI. Pain in the lower back: myths and reality. Moscow: IMA-PRESS; 2016. 104 p. (In Russ.)].
7. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010 Dec;19(12):2075-94. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y. Epub 2010 Jul 3.
8. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018 Nov;27(11):2791-803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2. Epub 2018 Jul 3.
9. Парфенов ВА. Лечение острой неспецифической боли в спине, применение витаминов группы В. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):98-102. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-98-102 [Parfenov VA. Treatment of acute non-specific back pain, the use of group B vitamins. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):98-102. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-98-102 (In Russ.)].
10. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007;147(7):478-91. doi:10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006
11. Исайкин АИ, Насонова ТИ, Мухаметзянова АХ. Эмоциональные нарушения и их терапия при хронической поясничной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):90-5. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-90-95 [Isaikin AI, Nasonova TI, Mukhametzyanova AKh. Emotional disorders and their therapy in chronic low back pain. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):90-5. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-90-95 (In Russ.)].
12. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА. Ведение пациентов с подострой болью в спине: как эффективно предупредить хронизацию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):62-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Management of patients with sub-acute back pain: how to effectively prevent chronicity. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):62-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67 (In Russ.)].
13. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
14. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514-30. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
15. Головачева АА, Головачева ВА, Парфенов ВА. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбалгии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):89-96. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-89-96 [Golovacheva AA, Golovacheva VA, Parfenov VA. Kinesiotherapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs for nonspecific lumbago. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):89-96. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-89-96 (In Russ.)].
16. Traeger AC, Hübscher M, Henschke N, et al. Effect of Primary Care-Based Education on Reassurance in Patients With Acute Low Back Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015 May;175(5):733-43. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0217
17. Migliorini F, Maffulli N, Eschweiler J, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gabapentinoids for chronic lumbar pain: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med Bull*. 2021 Jun 10;138(1):85-95. doi: 10.1093/bmb/ldab003
18. Migliorini F, Vaishya R, Pappalardo G, et al. Between guidelines and clinical trials: evidence-based advice on the pharmacological management of non-specific chronic low back pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 May 30;24(1):432. doi: 10.1186/s12891-023-06537-0
19. Парфенов ВА, Прокопович ВС. Диагноз и лечение острой поясничной боли. *Медицинский Совет*. 2021;(10):60-5. doi: 10.21518/2079-701X-2021-10-60-65 [Parfenov VA, Prokopovich VS. Diagnosis and treatment of acute lumbar pain. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2021;(10):60-5. doi: 10.21518/2079-701X-2021-10-60-65 (In Russ.)].
20. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015 Mar 31;350:h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225
21. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(2):CD004252. doi: 10.1002/14651858.CD004252
22. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):228-37. doi: 10.1002/ejp.907. Epub 2016 Jun 22.
23. Chang WJ. Muscle Relaxants for Acute and Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2020 May;31(2):245-54. doi: 10.1016/j.pmr.2020.01.005. Epub 2020 Mar 13.
24. See S, Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am Fam Physician*. 2008 Aug 1;78(3):365-70.
25. Табеева ГР. Миорелаксанты как альтернативные анальгетики в лечении неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):89-94. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-89-94 [Tabeeva GR. Muscle relaxants as alternative analgesics in the treatment of nonspecific back pain. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(2):89-94. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-89-94 (In Russ.)].
26. Low back pain management guideline. Philippine Academy of Rehabilitation Medicine. 2011. Available at: <http://parm.com.ph/wp-content/uploads/2016/09/PARM-Low-Back-Pain-CPG-2011-1.pdf>
27. Canada TOP (2015). Evidence-informed primary care management of low back pain. Edmonton (AB): Toward Optimized Practice. Available at: http://www.topalbertadoctors.org/download/1885/LBPguideline.pdf?_20180625085852
28. Guevara-Lopez U, Covarrubias-Gomez A, Elias-Dib J, et al; Consensus Group of Practice Parameters to Manage Low Back Pain. Practice guidelines for the management of low back pain. Consensus Group of Practice Parameters to Manage Low Back Pain. *Cir Cir*. 2011 May-Jun;79(3):264-79, 286-302.
29. Latorre Marques E. The treatment of low back pain and scientific evidence. In: Norasteh AA, ed. Low back pain. InTech; 2012. P. 33-70. doi: 10.5772/33716
30. Pohjolainen T, Leinonen V, Franten J, et al. [Update on Current Care Guideline: Low back pain]. *Duodecim*. 2015;131(1):92-4 (In Finnish).

31. Van Wambeke P, Desomer A, Ailliet L, et al. Low back pain and radicular pain: assessment and management. KCE Report 287. Belgian Health Care Knowledge Centre. 2017. Available at: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_287_Low_back_pain_Report.pdf
32. National Institute for Health and Care Excellence. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. NICE. 2016. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>
33. Cashin AG, Folly T, Bagg MK, et al. Efficacy, acceptability, and safety of muscle relaxants for adults with non-specific low back pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021 Jul 7;374:n1446. doi: 10.1136/bmj.n1446
34. Кукушкин МЛ, Брылев ЛВ, Ласков ВБ и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(11):69-78. doi: 10.17116/jnevro201711711169-78 [Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. Results of a randomized, double-blind, parallel study of the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute nonspecific lower back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(11):69-78. doi: 10.17116/jnevro201711711169-78 (In Russ.)].
35. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Борисов КН. Толперизон (Мидокалм) в комплексной терапии острой поясничной боли. *Клиническая фармакология и терапия*. 2008;17(2):36-8. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11922560> [Verbitskaya SV, Parfenov VA, Borisov KN. Tolperisone (Mydocalm) in the complex therapy of acute low back pain. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2008;17(2):36-8. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11922560> (In Russ.)].
36. Головачева ВА, Головачева АА, Зиновьева ОЕ и др. Толперизон в лечении острой и хронической неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):137-42. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-137-142 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Zinovyeva OE, et al. Tolperisone in the treatment of acute and chronic nonspecific back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):137-42. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-137-142 (In Russ.)].
37. Quasthoff S, Möckel C, Zieglänsberger W, Schreibmayer W. Tolperisone: a typical representative of a class of centrally acting muscle relaxants with less sedative side effects. *CNS Neurosci Ther*. 2008 Summer;14(2):107-19. doi: 10.1111/j.1527-3458.2008.00044.x
38. Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. *Open Med Chem J*. 2014 Jul 11;8:17-22. doi: 10.2174/1874104501408010017
39. Чибя Л, Жусупова АС, Лихачев СА и др. Систематический обзор по применению миорелаксантов при боли в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12):100-13. doi: 10.17116/jnevro2018118121100 [Csiba L, Zhussupova AS, Likhachev SA, et al. A systematic review of using myorelaxants in treatment of low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(12):100-13. doi: 10.17116/jnevro2018118121100 (In Russ.)].
40. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*. 1996 Oct;67(2-3):417-25. doi: 10.1016/0304-3959(96)03187-9
41. Prabhoo R, Keny S, Prabhoo T, et al. A phase IV observational multi-centre, open-label study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *J Assoc Physicians India*. 2011 Jan;59:33-7. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/A-phase-IV-observational-multi-centre,-open-label-Prabhoo-Keny/5673085bc95aeaa497e531316c53a22b88a46408>
42. Dulin J, Kovacs L, Ramm S, et al. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 1998 Jul;31(4):137-42. doi: 10.1055/s-2007-979315
43. Patat A, Klein MJ, Surjus A, et al. Effects of acute and repeated doses of two muscle relaxants chlormezanone and thiocolchicoside on vigilance and psychomotor performance of healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 1991;6:285-92. doi: 10.1002/hup.470060404
44. Caron J, Kaye R, Wessel T, et al. An assessment of the centrally acting muscle relaxant tolperisone on driving ability and cognitive effects compared to placebo and cyclobenzaprine. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Aug;45(4):774-82. doi: 10.1111/jcpt.13165. Epub 2020 May 10.
45. Парфенов ВА, Богданов ЭИ, Ласков ВБ и др. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения 450 мг (прием один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида (Мидокалм®) 150 мг (прием три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):14-22. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22 [Parfenov VA, Bogdanov EI, Laskov VB, et al. Multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (Mydocalm® Long, once daily) and tolperisone hydrochloride 150 mg (three times daily) for acute non-specific lower back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2021;13(6):14-22. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.07.2024/30.09.2024/01.10.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Гедеон Рихтер». 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 Gedeon Richter. 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.

Мухаметзянова А.Х. <https://orcid.org/0000-0002-0827-9427>

Исайкин А.И. <https://orcid.org/0000-0003-4950-144X>

Резолюция Экспертного совета по проблеме ранней диагностики болезни Альцгеймера



Боголепова А.Н.^{1,2}, Васенина Е.Е.^{3,4}, Вахнина Н.В.⁵, Воробьев С.В.⁶, Гаврилова С.И.⁷,
Емелин А.Ю.⁸, Захаров В.В.⁵, Иллариошкин С.Н.^{9,10}, Косивцова О.В.⁵, Костюк Г.П.^{11,12},
Левин О.С.^{3,4}, Мхитарян Э.А.^{13,14}, Парфенов В.А.⁵, Ткачева О.Н.^{13,14}, Шпилюкова Ю.А.⁹

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;
²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ³кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии и ⁴Центр экстрапирамидных и когнитивных расстройств ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;
⁵кафедра 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; ⁶кафедра неврологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁷отдел гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва;
⁸кафедра нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; ⁹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ¹⁰кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва; ¹¹кафедра психического здоровья ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ¹²ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва;
¹³кафедра болезней старения факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ¹⁴ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;
^{3,4}Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁵Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1;
⁶Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ⁷Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34;
⁸Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ⁹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80;
¹⁰Россия, 125006, Москва, ул. Долгоруковская, 4, стр. 7; ¹¹Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1;
¹²Россия, 117152, Москва, Загородное шоссе, 2; ¹³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
¹⁴Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Болезнь Альцгеймера (БА) является самым распространенным нейродегенеративным заболеванием и наиболее частой причиной деменции. В повседневной практике диагноз БА нередко устанавливается поздно, в то время как ранние стадии заболевания пропускаются или принимаются за цереброваскулярную патологию. Однако эффективность как существующей, так и разрабатываемой (болезнь-модифицирующей) терапии БА максимальна именно на начальных стадиях заболевания. Точный диагноз БА возможен при обнаружении биологических маркеров основного патологического процесса (церебрального амилоидоза, таупатии) с помощью позитронно-эмиссионной томографии или при нейрохимическом исследовании цереброспинальной жидкости, которые постепенно внедряются в практику в России. Эксперты обсудили клинические аспекты использования биологических маркеров, полученные в ведущих специализированных центрах нашей страны по диагностике и лечению когнитивных нарушений (КН). В первую очередь исследование биомаркеров показано пациентам с умеренными КН и легкой деменцией, возможно связанными с БА, для максимально раннего начала болезнь-модифицирующей (патогенетической) терапии по мере ее доступности (в настоящее время препараты для антиамилоидной болезнь-модифицирующей терапии не зарегистрированы в Российской Федерации). Другая группа пациентов, у которых также целесообразно исследовать биомаркеры с дифференциально-диагностической целью, — это пациенты с неклассическим (неамнестическим) или атипичным фенотипом БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; бета-амилоид; тау-протеин; медиальная височная атрофия; нейродегенерация; биомаркеры; деменция; когнитивные нарушения.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com

Для ссылки: Боголепова АН, Васенина ЕЕ, Вахнина НВ, Воробьев СВ, Гаврилова СИ, Емелин АЮ, Захаров ВВ, Иллариошкин СН, Косивцова ОВ, Костюк ГП, Левин ОС, Мхитарян ЭА, Парфенов ВА, Ткачева ОН, Шпилюкова ЮА. Резолюция Экспертного совета по проблеме ранней диагностики болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):111–119.
DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-111-119

Resolution of the Expert Council on the problem of early diagnosis of Alzheimer's disease

Bogolepova A.N.^{1,2}, Vasenina E.E.^{3,4}, Vakhnina N.V.⁵, Vorobyev S.V.⁶, Gavrilova S.I.⁷, Emelin A.Yu.⁸, Zakharov V.V.⁵, Illarioshkin S.N.^{9,10}, Kosivtsova O.V.⁵, Kostyuk G.P.^{11,12}, Levin O.S.^{3,4}, Mkhitarian E.A.^{13,14}, Parfenov V.A.⁵, Tkacheva O.N.^{13,14}, Shpilyukova Yu.A.⁹

¹Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of the Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow; ³Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy and ⁴Center for extrapyramidal and cognitive disorders, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵Department 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; ⁶Department of Neurology with a Clinic of Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁷Department of Geriatric Psychiatry, Mental Health Research Centre, Moscow; ⁸Department of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg; ⁹Research Centre of Neurology, Moscow; ¹⁰Department of Neurology, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹¹Department of Mental Health, Lomonosov Moscow State University, Moscow; ¹²Psychiatric Hospital No. 1 named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow, Moscow; ¹³Department of Aging Diseases, Faculty of Continuing Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁴Russian Clinical and Research Centre of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow
¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ^{3,4}2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁵11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ⁶2, Akkuratova St., St. Petersburg 197341, Russia; ⁷34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ⁸6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg 194044, Russia; ⁸0, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ¹⁰4, Dolgorukovskaya St., Build. 7, Moscow 125006, Russia; ¹¹1, Leninskoye Gory, Moscow 119991, Russia; ¹²2, Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia; ¹³1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ¹⁴16, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease and the most common cause of dementia. In daily practice, AD is often diagnosed late, while the early stages of the disease are overlooked or mistaken for cerebrovascular pathology. However, the efficacy of existing and newly developed (disease-modifying) AD therapies is the greatest in the early stages of the disease. An accurate diagnosis of AD is possible when biological markers of the main pathological process (cerebral amyloidosis, tauopathy) are detected using positron emission tomography or neurochemical examination of cerebrospinal fluid, which are gradually being introduced into practice in Russia. The experts discussed the clinical aspects of the use of biological markers, obtained in the leading specialized centers of our country for the diagnosis and treatment of cognitive impairment (CI). First and foremost, biomarker testing is indicated in patients with mild CI and mild dementia possibly associated with AD, so that disease-modifying (pathogenetic) therapy can be initiated as early as possible upon its availability (currently, drugs for anti-amyloid disease-modifying therapy are not registered in the Russian Federation). Patients with a non-classical (non-amnesic) or atypical AD phenotype are another group of patients in whom it is also advisable to analyze biomarkers for differential diagnostic purposes.

Keywords: Alzheimer's disease; beta-amyloid; tau protein; medial temporal atrophy; neurodegeneration; biomarkers; dementia; cognitive impairment.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com

For reference: Bogolepova AN, Vasenina EE, Vakhnina NV, Vorobyev SV, Gavrilova SI, Emelin AY, Zakharov VV, Illarioshkin SN, Kosivtsova OV, Kostyuk GP, Levin OS, Mkhitarian EA, Parfenov VA, Tkacheva ON, Shpilyukova YuA. Resolution of the Expert Council on the problem of early diagnosis of Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):111–119. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-111-119

В настоящее время подавляющим большинством специалистов разделяется мнение о значительном вкладе болезни Альцгеймера (БА) в заболеваемость деменцией как в пресенильном, так и в старческом возрасте. По данным международных эпидемиологических исследований, БА присутствует не менее чем в 60–80% всех случаев деменции [1–3]. Среди лиц старше 85 лет распространенность этого заболевания достигает 30–50% [4]. Базируясь на эпидемиологических данных, будет справедливо поставить БА в один ряд с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, учитывая сопоставимую медико-социальную значимость указанных патологических состояний. И по мере увеличения продолжительности жизни в ближайшем будущем заболеваемость БА будет только нарастать.

15 марта 2024 г. в Москве состоялся Экспертный совет, посвященный проблеме ранней диагностики и лечения БА в нашей стране. В Экспертном совете приняли участие ряд авторитетных в данной области отечественных специалистов — неврологов, психиатров и геронтологов. Обсуждались вопросы оптимизации ранней диагностики данного

заболевания в условиях реальной клинической практики в нашей стране, дифференциальной диагностики с другими приводящими к слабоумию заболеваниями, практические аспекты взаимодействия врачей различных клинических специальностей и основные принципы ведения пациентов с нарушениями памяти. Эксперты обменялись опытом внедрения современных методик верификации диагноза БА с помощью исследования биологических маркеров основного патологического процесса и нейродегенерации (церебральный амилоидоз, таупатия и церебральная атрофия).

**Нозологическая диагностика БА
в российской повседневной практике:
современное состояние**

Эксперты отметили крайне недостаточный уровень распознавания БА в реальной клинической практике в нашей стране. Так, по данным официальной статистики Минздрава России за 2017 г., распространенность «других нейродегенеративных заболеваний», к которым относятся БА, деменция с тельцами Леви, болезнь Пика и другие дегенера-

тивные деменции, составляет около 42 тыс. пациентов, что на порядок меньше ожидаемых цифр [5].

Низкую диагностику БА в нашей стране можно объяснить несколькими причинами [6]. Глубоко укоренилась определенная «традиция» переоценки значимости факторов сосудистого риска и их влияния на когнитивные функции и, соответственно, избыточной диагностики сосудистых когнитивных нарушений (СКН). В повседневной клинической практике диагноз «Хроническая ишемия мозга» и/или «СКН» зачастую ставится только на основании наличия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, без учета неврологического статуса, нейропсихологических особенностей и нейрорадиологических характеристик конкретного пациента. Врачи первичного звена не обладают достаточным временем для проведения качественного анализа клинической картины когнитивных нарушений (КН). Нет четкого понимания границ компетенций между различными клиническими специальностями. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), использующейся в Российской Федерации, диагноз «Болезнь Альцгеймера» имеет код G30, относящийся к классу «Болезни нервной системы», в то время как «Деменция при болезни Альцгеймера» относится к классу F — «Психические расстройства и расстройства поведения». Установление диагноза с кодом F, согласно Закону Российской Федерации № 3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании», является прерогативой психиатров. Однако подавляющее большинство пациентов с начальными стадиями БА приходят к неврологам или к врачам общей практики, в то время как к психиатрам обращаются преимущественно уже на стадии умеренной и тяжелой деменции. Определенное значение имеет также «стигматизация» пациентов диагнозом БА, который обычно воспринимается родственниками пациента крайне болезненно и в целом негативно. Поэтому клиницисты первичного звена всячески стараются избежать диагностики БА, чтобы уйти от моральной и юридической ответственности. Существующая ситуация, безусловно, негативно отражается на качестве оказания медицинской помощи пациентам с БА и приводит к запоздалому старту специфического антиальцгеймеровского лечения. Следует отметить, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы, в соответствии с международными рекомендациями, должны применяться в качестве первой линии терапии БА, поскольку они максимально эффективны на стадии легкой деменции. Но большинство пациентов на этой стадии не имеют корректного диагноза. Патогенетическая (болезнь-модифицирующая) терапия, в случае ее внедрения в практику, эффективна на стадии умеренных КН (УКН) и легкой деменции (на момент публикации ста-

ти препараты для антиамилоидной болезнь-модифицирующей терапии не зарегистрированы в Российской Федерации).

Эксперты отметили необходимость повышения информированности врачей первичного звена (неврологов, терапевтов, врачей общей практики) о клинических особенностях БА, ее основных фенотипах, клинико-психологических диагностических методиках, характерных изменениях при нейровизуализации. Для повышения эффективности ранней диагностики и оказания помощи пациентам с БА в России необходима последовательная реализация мер, разработанных в 2022 г. в рамках «Комплексной междисциплинарной и межведомственной программы профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста» [7].

Большое значение имеют разработка маршрутизации пациентов с БА и развитие связей между амбулаторным звеном и специализированными центрами, где оказывается помощь пациентам с КН. В ходе обсуждения были представлены результаты опроса представителей восьми центров из Москвы и Санкт-Петербурга, показавшие, что наиболее активно пациентов с БА направляют неврологи, затем психиатры, гериатры, терапевты, кардиологи и врачи общей практики (рис. 1).

На Экспертном совете также была особо отмечена целесообразность постепенного внедрения в клиническую практику методов биологической диагностики альцгеймеровского патологического процесса (так называемых «биомаркеров»), которые позволяют надежно верифицировать диагноз, в том числе на самых ранних стадиях заболевания.

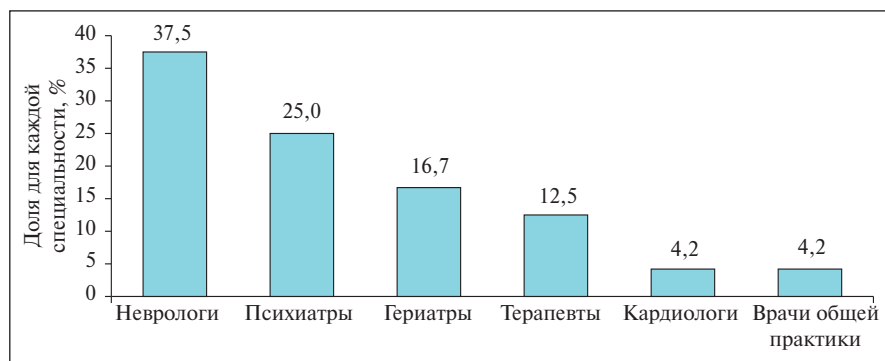


Рис. 1. Результаты опроса специалистов из девяти научно-практических центров: ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова; Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (Сеченовский Университет); Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; Психиатрическая больница № 1 им. Н.А. Алексеева; Центр экстрапирамидных и когнитивных расстройств РМАНПО; ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; Федеральный центр мозга и нейротехнологий, ФГБНУ «Научный центр неврологии». На рисунке представлено распределение ответов на вопрос: «Какие специалисты направляют пациентов с болезнью Альцгеймера в Ваш центр?», %

Fig. 1. Results of a survey of specialists from nine research and practical centers (Almazov National Medical Research Center; A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases of Sechenov University; Scientific and Clinical Centre for Gerontology of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; S.M. Kirov Military Medical Academy; Psychiatric Hospital No. 1 named after N.A. Alexeev; Center for Extrapyramidal and Cognitive Disorders of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Mental Health Research Centre; Federal Center for Brain and Neurotechnology; Research Center of Neurology). Distribution of responses to the question: “Which specialists refer patients with Alzheimer's disease to your center?”, %

Хотя эти методики пока не доступны в условиях первичного звена, они начинают использоваться в специализированных центрах диагностики и лечения нарушений памяти. Эксперты поделились собственным опытом использования биологических диагностических методик.

Оптимальные диагностические критерии БА: мнение экспертов

В настоящее время как в научных исследованиях, так и в клинической практике используются различные диагностические критерии для БА (МКБ-10 и МКБ-11, DSM-V [8], NIA-AA [9] и др.). В ходе обсуждения была отмечена целесообразность имплементации в клиническую практику диагностических критериев БА Международной рабочей группы (International Working Group-3, IWG) 2021 г. (см. таблицу) [10]. Особо отмечено, что данные диагностические критерии позволяют устанавливать диагноз «определенной» или «вероятной» БА на этапе УКН, что снимает формальное препятствие для диагностики БА клиницистами непсихиатрического профиля. Важным преимуществом данных критериев является то, что в них, в отличие от диагностических критериев NIA-AA, учитывается клинический фенотип заболевания. По мнению экспертов, клинические особенности пациента не должны игнорироваться даже при наличии возможности исследования биомаркеров.

Клинические фенотипы БА

Выделяют типичные и атипичные фенотипы БА (см. таблицу) [10]. Самым распространенным является *амнестический* фенотип, при котором первый и доминирующий клинический признак заболевания — это прогрессирующие нарушения памяти. Эксперты отметили большое значение

нейропсихологических методик для ранней диагностики амнестического фенотипа БА. Так, достаточно чувствительным методом, который позволяет не просто зафиксировать наличие мнестических расстройств, но и проанализировать их качественные особенности, является заучивание слов с процедурой семантического опосредования и подсказками при воспроизведении (Free and Cued Selective Reminding Test — Immediate Recall, FCSRT-IT, и его модификации) [11–13].

К другим типичным фенотипам БА, согласно критериям В. Dubois и соавт. [10], относится первичная прогрессирующая афазия. Она характеризуется опережающим нарастанием речевых расстройств по сравнению с нарушениями памяти на события жизни или другими КН. При наиболее характерной для БА логопенической форме первыми симптомами являются трудности называния предметов и поиск слов при построении речевого высказывания, из-за чего речь пациента становится прерывистой (с паузами). Понимание обращенной речи сохранено [14, 15].

Синдром задней корковой атрофии характеризуется прогрессирующими нарушениями зрительного гнозиса. Характерны прогрессирующие зрительно-предметная агнозия, прозопагнозия, алексия и зрительно-пространственная агнозия. Память на события жизни и другие когнитивные функции первое время не нарушены [16, 17].

К редким фенотипам БА, согласно диагностическим критериям IWG, относятся поведенческий (дизрегуляторный) вариант, кортико-базальный синдром и аграмматическая или семантическая форма первичной прогрессирующей афазии.

Поведенческий (дизрегуляторный) вариант БА характеризуется снижением критики и связанными с этим прогрессирующими поведенческими особенностями в виде

дезингибиции, импульсивности, бестактности, асоциальности, изменения пищевых привычек при формальном (по результатам тестов) отсутствии выраженных КН [18]. Под кортико-базальным синдромом обычно понимается сочетание латерализованной экстрапирамидной симптоматики (паркинсонизм, дистония) с моторной апраксией и/или стереоанестезией (астереогноз) в тех же конечностях. Обычно кортико-базальный синдром вызывается таупатией или TDP-43-ассоциированной дегенерацией, но в редких случаях может быть обусловлен альцгеймеровской патологией [19].

Аграмматический вариант первичной прогрессирующей афазии проявляется снижением беглости речи, апраксией артикуляции речи, расстройством ее грамматического строя. При семантической форме страдает понимание речи. Обе формы относятся к редким фенотипам БА [14, 15].

Эксперты отметили, что при неклассическом дебюте ранняя диагностика представляет собой объективно трудную клиническую задачу. Тем не

*Диагностические критерии БА IWG (2021)
IWG (International Working Group-3) diagnostic criteria
for AD (2021)*

Биомаркеры	Вероятность диагноза БА	Дальнейшие исследования
<i>Типичный фенотип: амнестический, логопенический вариант первичной прогрессирующей афазии, синдром задней корковой атрофии</i>		
A+T+	Установленный	Нет необходимости
A+T–	Вероятный	Исследование таупатии (ПЭТ, ЦСЖ)
A–T+	Возможный	Исследование амилоидоза (ПЭТ, ЦСЖ)
A–T–	Исключен	Полное обследование для поиска причины
<i>Нетипичные фенотипы: поведенческая (дизрегуляторная) форма, кортико-базальный синдром, аграмматический или семантический вариант первичной прогрессирующей афазии</i>		
A+T+	Вероятный	Не требуются
A+T?	Возможный	Исследование таупатии (ПЭТ, ЦСЖ)
A+T–	Возможный	То же
A–T+	Маловероятный	Полное обследование для поиска причины
A–T–	Исключен	То же

Примечание. А — амилоид; Т — тау-протеин; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; ЦСЖ — исследование цереброспинальной жидкости.

менее использование Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест) [20] и теста 3-КТ [21] позволяет достаточно рано установить наличие в том числе неамнестических КН. Эти тесты могут использоваться и на стадии УКН при легкой деменции. В то же время тест Мини-Ког [22], рекомендованный для врачей общей практики, не чувствителен на стадии додементных КН. Поэтому при наличии активных когнитивных жалоб со стороны пациента или его родственников пациент должен быть направлен к профильному специалисту, несмотря на отрицательный результат теста Мини-Ког.

Биологические маркеры (биомаркеры) БА

Для верификации диагноза БА эксперты в соответствии с общепринятым международным подходом рекомендуют использовать три вида биомаркеров (**критерии АТН**):

А – биомаркеры церебрального амилоидоза: накопление амилоида по данным ПЭТ, низкий уровень $A\beta_{42}$ в ЦСЖ;

Т – биомаркеры таупатии: признаки таупатии при ПЭТ, повышенный уровень фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ;

Н – биомаркеры нейродегенерации: повышенное содержание общего тау-протеина в ЦСЖ, гипометаболизм глюкозы по данным ПЭТ и признаки атрофии головного мозга по данным МРТ.

Биомаркеры церебрального амилоидоза. Отложение патологического амилоидного белка ($A\beta$) в головном мозге в виде сенильных бляшек было описано еще А. Альцгеймером в начале XX в. и всегда считалось одним из основных морфологических критериев диагноза заболевания. Однако идея, что церебральный амилоидоз может играть каузальную роль в развитии деменции, была озвучена лишь после описания J. Hardy мутации в гене *APP* (Amyloid Precursor Protein; белок – предшественник амилоида), которая obligatно приводит к развитию аутосомно-доминантной семейной формы БА [23]. Согласно классической «амилоидной гипотезе», отложение в головном мозге патологического белка является самым ранним событием патогенеза БА [9, 23]. Поэтому при позитивных амилоидных биомаркерах и негативных маркерах таупатии ($A+T-$), говорят об *альцгеймеровских изменениях*, но еще не о *болезни Альцгеймера* [23, 24]. Однако отложение патологического белка $A\beta$ не только является первым звеном в развитии нейродегенеративного процесса, но и обладает собственным токсическим действием в отношении нейронов [24, 25].

Для прижизненной диагностики церебрального амилоидоза используется исследование ЦСЖ или ПЭТ со специфическим радиолигандом (так называемая питтсбургская субстанция). Однако в силу объективных обстоятельств, а именно – крайне непродолжительного времени жизни радиолиганда, использование ПЭТ-верификации диагноза БА в настоящее время в России недоступно. Постепенно входит в практику другой метод – определение в ЦСЖ содержания фрагментов амилоидного белка ($A\beta_{42}$). Для БА, в том числе ранних и даже бессимптомных стадий этого заболевания, характерно снижение содержания $A\beta_{42}$ в ЦСЖ [9, 26].

Биомаркеры таупатии. Наряду с сенильными бляшками в качестве морфологического подтверждения диагноза БА всегда рассматривалось обнаружение в цитоплазме ней-

ронов или в межклеточном пространстве нейрофибрилярных сплетений, которые представляют собой гиперфосфорилированные молекулы тау-протеина. Последний в норме образует внутреннюю мембрану нейронов, поэтому изменение его биохимических свойств ведет к разрушению цитоскелета и к гибели клеток. Предполагается, что при БА патология тау-протеина вторична по отношению к церебральному амилоидозу ($A+T+$) [24, 25].

Для выявления биомаркеров таупатии обычно проводится исследование ЦСЖ. При этом определяют содержание двух показателей: общее содержание тау-протеина (total-tau) и содержание фосфорилированного тау-протеина (phospho-tau). Уровень общего тау-белка повышается как при БА, так и при ряде других нейродегенераций (лобно-височная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич), в то время как фосфорилированный тау-протеин считается более специфичным для БА [9, 26].

Эксперты поделились собственным опытом исследования биомаркеров церебрального амилоидоза и таупатии в ЦСЖ. В Научном центре неврологии данные исследования выполняются с 2018 г., и на момент проведения Экспертного совета было выполнено около 170 исследований. За 6 мес, предшествующих Экспертному совету, биомаркеры в ЦСЖ были определены у 17 пациентов с классическим амнестическим фенотипом БА, 16 из которых находились на стадии УКН или легкой деменции. У семи из них (41%) определялись биомаркеры как церебрального амилоидоза, так и таупатии ($A+T+$), что соответствует диагнозу «установленная БА» по критериям В. Dubois и соавт. У шести пациентов (35%) определялись начальные альцгеймеровские изменения ($A+T-$), что соответствует «вероятной БА». Только таупатия ($A-T+$, «возможная БА») определялась у трех пациентов (18%). При логопеническом варианте первичной прогрессирующей афазии (всего пять пациентов) «установленная БА» ($A+T+$) определялась у четырех пациентов (80%), «вероятная БА» ($A+T-$) – у одного пациента (20%). Задняя корковая атрофия (пять пациентов) характеризовалась профилем биомаркеров $A+T+$ во всех случаях. Нетипичные фенотипы БА (12 пациентов) в пяти случаях (42%) имели профиль биомаркеров $A+T+$ («вероятная БА»), в трех случаях (24%) – $A+T-$ («возможная БА»), в двух (17%) – $A-T+$ («БА маловероятна»), и в двух случаях диагноз БА был исключен.

В Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета проведен анализ биомаркеров БА в ЦСЖ у 63 пациентов (16 мужчин и 47 женщин; средний возраст – $72\pm 8,7$ года) с типичной клинической картиной БА (30 пациентов на стадии УКН и 33 – на стадии легкой деменции) [27]. Анализ биомаркеров подтвердил диагноз в 54 наблюдениях (85,3%) и исключил его у остальных девяти пациентов (14,7%). Также показана информативность анализа биомаркеров при раннем дебюте БА [28] и синдроме задней корковой атрофии [29]. В настоящее время точная диагностика БА, основанная на изучении биомаркеров заболевания в ЦСЖ, имеет большое практическое значение, потому что на стадии УКН и легкой деменции возможно проведение антиамилоидной терапии для профилактики прогрессирования БА.

В Российском геронтологическом научно-клиническом центре анализ ЦСЖ на биомаркеры БА впервые проведен в 2016 г. методом иммуноферментного анализа

(ИФА), однако результаты оказались спорными. С 2023 г. используется методика электрохемилюминесценции. На Экспертном совете были доложены результаты исследования 83 пациентов. Снижение содержания амилоидных пептидов в сочетании с повышением содержания фосфорилированного тау-протеина (диагноз «БА» по NIA-AA) определялось в 30 случаях (34,8%). Снижение содержания амилоидных пептидов при нормальном уровне фосфорилированного тау-протеина («альцгеймеровские изменения» по NIA-AA) обнаружено у 41 пациента (47,7%). У 12 (17,5%) пациентов с клинической картиной БА биологические методики не подтвердили данный диагноз. Пациенты с отрицательным профилем биомаркеров (А–Т–) характеризовались более высокими показателями нейропсихологических тестов по сравнению с остальными, в то время как существенных различий по данным нейровизуализации (выраженность медиальной височной атрофии, стадия гипертензивности белого вещества по Fazekas) получено не было. Также не определялись значимые различия между группами пациентов с различным профилем биомаркеров (А+Т+, А+Т–, А–Т+) как по нейропсихологическим тестам, так и по данным нейровизуализации.

В Клинике нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России в 2012–2013 гг. исследование биомаркеров церебрального амилоидоза и таупатии с помощью ИФА было выполнено 148 пациентам (50 пациентов с БА, 32 пациента с амнестическим вариантом УКН, 15 пациентов с сосудистой деменцией, 28 пациентов с УКН вследствие цереброваскулярной патологии, 23 пациента со смешанной деменцией). У пациентов с УКН регистрировалось значи-

мое снижение концентрации $A\beta_{42}$ при незначительном повышении уровня общего тау-белка. В группе обследованных с БА уровень β -амилоида был также значимо снижен, а тау-протеина – резко повышен, при этом значения концентраций этих показателей значимо отличались, в том числе и от группы больных с УКН ($p < 0,01$). По мере прогрессирования болезни отмечалось неуклонное повышение уровня тау-белка в ЦСЖ. Наиболее информативным показателем оказалось отношение уровней тау-белка к $A\beta_{42}$ (коэффициент нейродегенерации) [30].

Биомаркеры нейродегенерации. Для выявления атрофических изменений головного мозга используются методы структурной нейровизуализации: компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга. Очевидно, что данные методы позволяют уточнить наличие и преимущественную локализацию церебральной атрофии, но не ее причину. Поэтому при отсутствии позитивных биомаркеров церебрального амилоидоза и таупатии (А–Т–N+) следует искать иную этиологию КН [нейродегенерация с тельцами Леви (синуклеинопатия), таупатия, TDP-43-протеинопатия, цереброваскулярные заболевания и др.].

Выраженность и локализация церебральной атрофии в наибольшей степени соответствуют количественным и качественным особенностям КН. При типичном амнестическом фенотипе БА атрофический процесс начинается с медиальных отделов височной доли. Эксперты рекомендуют для широкого использования на практике шкалу атрофии медиальных отделов височных долей (рис. 2) [31], которая позволяет провести количественную оценку выраженности атрофии значимой для мнестической функции зоны мозга. При других клинических формах БА описывается иная локализация атрофических изменений: при логопенической форме первичной прогрессирующей афазии – это левая височная доля, при синдроме задней корковой атрофии – затылочные доли и пр. [9].

Среди всех маркеров нейродегенерации наиболее ранним и информативным является снижение метаболизма в определенных структурах головного мозга, определяемое с помощью ПЭТ с ^{18}F -ФДГ [32]. При БА достаточно специфичным является билатеральное снижение метаболизма в теменной и медиобазальной височной коре, задних отделах поясной извилины [33–35].

Лечение БА

В настоящее время средствами терапии БА, основанной на доказательствах, являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы и/или мемантин. Указанные препараты оказывают скромный, но значимый клинический эффект в виде улучшения когнитивных функций, регресса поведенческих расстройств, повышения самостоятельности пациентов в повседневной жизни, уменьшения нагрузки на ухаживающих лиц. Однако базисная терапия не влияет или влияет в незначительной степени на темпы прогрессирования заболевания, поэтому не может предотвратить развитие со временем тяжелой деменции [36, 37]. Эксперты отметили широкое назначение мемантина в нашей стране, но недостаточное назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Это в ряде случаев приводит к тому, что пациенты с деменцией не получают в нашей стране даже той скромной помощи, которая существует сейчас, в полном объеме.

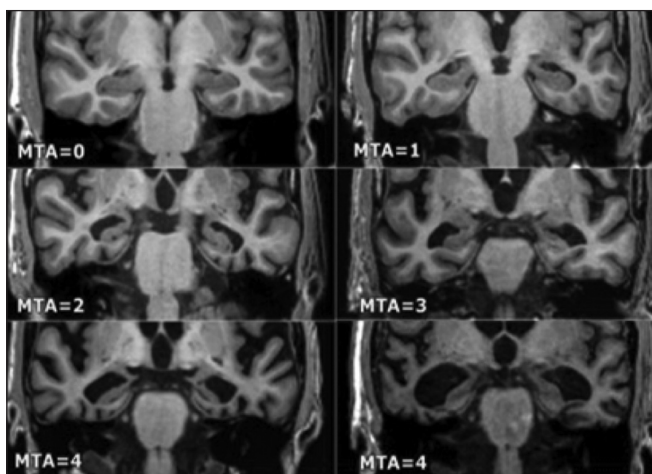


Рис. 2. Шкала атрофии медиальных отделов височных долей (medial temporal lobe atrophy, MTA) [31].

- 0 – нет атрофии; 1 – только расширение хориоидной щели;
 - 2 – также расширение височного рога бокового желудочка;
 - 3 – умеренная потеря объема гиппокампа (уменьшение высоты); 4 – выраженная потеря объема гиппокампа
- Fig. 2.** Scale of medial temporal lobe atrophy (MTA) [31].
- 0 – no atrophy; 1 – widening of the choroidal fissure only;
 - 2 – additional widening of the temporal horn of the lateral ventricle;
 - 3 – moderate loss of hippocampal volume (decrease in height); 4 – severe loss of hippocampal volume

Наиболее перспективной, по мнению экспертов, представляется антиамилоидная болезнь-модифицирующая терапия. Некоторые антиамилоидные препараты продемонстрировали в рандомизированных клинических исследованиях способность снизить темп прогрессирования БА при раннем назначении [38–41]. Однако, по единому мнению экспертов, главным условием успешного внедрения болезнь-модифицирующей терапии в нашей стране является оптимизация ранней диагностики: нозологический диагноз БА должен был установлен и подтвержден биомаркерами на стадии как УКН, так и легкой деменции.

Выводы

1. Необходимо повышение информированности врачей общей практики, неврологов, психиатров и гериатров о клинических особенностях типичных и атипичных фенотипов БА, о наиболее ранних проявлениях данного заболевания, его нейрорадиологических характеристиках.
2. Для скрининга деменции в условиях первичного амбулаторного звена следует рекомендовать тест Мини-Ког, для диагностики умеренных КН – Краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), МоСА-тест или тест 3-КТ, для уточнения наличия или отсутствия специфических для БА особенностей нарушений памяти – тест FCSRT или его упрощенные модификации.
3. При отсутствии полного протокола нейропсихологического исследования и одновременных активных когнитивных жалобах (со стороны как самого пациента, так и его

родственников) пациента следует вести как пациента с КН и, при возможности, направлять его в специализированное учреждение для дообследования.

4. Для оптимизации ранней диагностики БА необходимо внедрение в практику биологических методов верификации диагноза, среди которых в настоящее время возможна оценка маркеров церебрального амилоидоза и тау-протеина в ЦСЖ.

5. Следует более полно использовать возможности существующей симптоматической терапии БА. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы или мемантин показаны на стадии легкой деменции, с последующим переходом на их комбинацию на стадиях умеренной и тяжелой деменции.

6. Антиамилоидная болезнь-модифицирующая терапия – одна из наиболее перспективных терапевтических опций. Некоторые антиамилоидные препараты продемонстрировали в рандомизированных клинических исследованиях способность снизить темп прогрессирования БА на стадии УКН и легкой деменции.

7. Ведение пациентов с БА должны осуществлять неврологи, психиатры и гериатры в зависимости от особенностей клинической картины и желания самого пациента или его родственников. Врачи общей практики и терапевты должны осуществлять скрининг когнитивных расстройств по жалобам и объективному анамнезу, а также с использованием тестов Мини-Ког и MMSE. При наличии нарушений врачи общей практики и терапевты должны направлять пациентов к неврологам, психиатрам или гериатрам для уточнения диагноза и терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Prince M, Prina M, Guerchet M. The world Alzheimer's report 2013. Journey of caring: an analysis of long-term care for dementia. Available at: <https://www.alz.co.uk/research/worldalzheimerreport2013.pdf>
2. Saxena S. Dementia world report: a public health priority. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
3. Wimo A, Prince M. The world Alzheimer's report 2010: the global impact of dementia. Alzheimer's disease International. Available at: https://www.alz.org.documents/national/world_alzheimer_report_2010.pdf
4. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013 May 7;80(19):1778–83. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828726f5. Epub 2013 Feb 6.
5. Поликарпов АВ, Александрова ГА, Голубев НА и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Часть 4. М.; 2018. Доступно по ссылке: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> [Polikarpov AV, Aleksandrova GA, Golubev NA, et al. General morbidity of the adult population of Russia in 2017. Part 4. M.; 2018. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (In Russ.)].
6. Парфенов ВА. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):97–102. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-97-102 [Parfenov VA. Management of patients with cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):97–102. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-97-102 (In Russ.)].
7. Яхно НН, Ткачева ОН, Гаврилова СИ и др. Комплексная междисциплинарная и межведомственная программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022;(1):6–16. doi: 10.37586/2686-8636-1-2022-6-16 [Yakhno NN, Tkacheva ON, Gavrilova SI, et al. Comprehensive interdisciplinary and interdepartmental program for prevention, early detection, diagnosis and treatment of cognitive disorders in older and senile people. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny* = *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;(1):6–16. doi: 10.37586/2686-8636-1-2022-6-16 (In Russ.)].
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013. xlv, 947 p.
9. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535–62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
10. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021 Jun;20(6):484–96. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1. Epub 2021 Apr 29.
11. Buschke H. Cued recall in amnesia. *J Clin Neuropsychol*. 1984 Nov;6(4):433–40. doi: 10.1080/01688638408401233
12. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol*. 1987;3:13–36.
13. Ivnik RJ, Smith GE, Lucas JA, et al. Free and cued selective reminding test: MOANS norms. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1997 Oct;19(5):676–91. doi: 10.1080/01688639708403753
14. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004 Mar;55(3):335–46. doi: 10.1002/ana.10825

15. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011 Mar 15;76(11):1006-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6. Epub 2011 Feb 16.
16. Schott JM, Crutch SJ. Posterior Cortical Atrophy. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Feb;25(1):52-75. doi: 10.1212/CON.0000000000000696
17. Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement*. 2017 Aug;13(8):870-84. doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.014. Epub 2017 Mar 2.
18. Lehtine E, Gueniat J, Jourda S, et al. Improving the Diagnosis of the Frontal Variant of Alzheimer's Disease with the DAPHNE Scale. *J Alzheimers Dis*. 2021;79(4):1735-45. doi: 10.3233/JAD-201088
19. Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Apr;83(4):405-10. doi: 10.1136/jnnp-2011-300875. Epub 2011 Oct 21.
20. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1991. doi: 10.1111/jgs.15925
21. Гурова ДА, Васенина ЕЕ, Левин ОС. Скрининг когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста с помощью шкалы 3-КТ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(6-2):35-40. doi: 10.17116/jnevro20161166235-40 [Gutrova DA, Vasenina EE, Levin OS. Screening of cognitive impairment in the old and old-old population with the 3-CT scale. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(6-2):35-40. doi: 10.17116/jnevro20161166235-40 (In Russ.)].
22. Borson S, Scanlan J, Brush M, et al. The Mini-Cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000 Nov;15(11):1021-7. doi: 10.1002/1099-1166(200011)15:11<1021::aid-gps234>3.0.co;2-6
23. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992 Apr 10;256(5054):184-5. doi: 10.1126/science.1566067
24. Frisoni GB, Altomare D, Thal DR, et al. The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised. *Nat Rev Neurosci*. 2022 Jan;23(1):53-66. doi: 10.1038/s41583-021-00533-w. Epub 2021 Nov 23.
25. Левин ОС, Васенина ЕЕ. 25 лет амилоидной гипотезе происхождения болезни Альцгеймера: достижения, неудачи и новые перспективы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(6-2):3-9. doi: 10.17116/jnevro2016116623-9 [Levin OS, Vasenina EE. Twenty-five years of the amyloid hypothesis of alzheimer disease: advances, failures and new perspectives. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(6-2):3-9. doi: 10.17116/jnevro2016116623-9 (In Russ.)].
26. Ebenau JL, Timmers T, Wesselman LMP, et al. ATN classification and clinical progression in subjective cognitive decline: The SCIENCE project. *Neurology*. 2020 Jul 7;95(1):e46-e58. doi: 10.1212/WNL.0000000000009724. Epub 2020 Jun 10.
27. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клинико-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102 [Shevtsova KV, Rozhkov DO, Grishina DA, et al. Biological markers of Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid: clinical and laboratory comparisons. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102 (In Russ.)].
28. Парфенов ВА, Гришина ДА, Тюрина АО. Болезнь Альцгеймера: диагностика и лечение, ошибки при ведении пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):95-100. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100 [Parfenov VA, Grishina DA, Tyurina AYU. Alzheimer's disease: diagnosis and treatment, errors in patient management. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):95-100. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100 (In Russ.)].
29. Гришина ДА, Хаялиева НА, Гринюк ВВ, Тюрина АО. Диагностика болезни Альцгеймера с использованием биологических маркеров при синдроме задней корковой атрофии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):47-53. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-47-53 [Grishina DA, Khayalievna NA, Grinyuk VV, Tyurina AYU. Diagnosis of Alzheimer's disease by using biological markers in posterior cortical atrophy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):47-53. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-47-53 (In Russ.)].
30. Лобзин ВЮ, Емелин АО, Одинак ММ и др. Значение определения белков-маркеров амилоидоза и нейродегенерации в цереброспинальной жидкости в диагностике когнитивных расстройств сосудистого и нейродегенеративного генеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(4):21-7. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2450 [Lobzin VYu, Emelin AYU, Odinak MM, et al. Value of determining the cerebrospinal fluid protein markers of amyloidosis and neurodegeneration in the diagnosis of vascular and neurodegenerative cognitive impairments. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(4):21-7. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2450 (In Russ.)].
31. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Oct;55(10):967-72. doi: 10.1136/jnnp.55.10.967
32. Xiong X, He H, Ye Q, et al. Alzheimer's disease diagnostic accuracy by fluid and neuroimaging ATN framework. *CNS Neurosci Ther*. 2024 Feb;30(2):e14357. doi: 10.1111/cns.14357. Epub 2023 Jul 12.
33. Литвиненко ИВ, Емелин АО, Лобзин ВЮ, Колмакова КА. Нейровизуализационные методы диагностики болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):18-25. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-18-25 [Litvinenko IV, Emelin AYU, Lobzin VYu, Kolmakova KA. Neuroimaging techniques for diagnosing Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases with cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):18-25. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-18-25 (In Russ.)].
34. Caminiti SP, Ballarini T, Sala A, et al; BIOMARKAPD Project. FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort. *Neuroimage Clin*. 2018 Jan 28;18:167-77. doi: 10.1016/j.nicl.2018.01.019
35. Levin F, Ferreira D, Lange C, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Data-driven FDG-PET subtypes of Alzheimer's disease-related neurodegeneration. *Alzheimers Res Ther*. 2021 Feb 19;13(1):49. doi: 10.1186/s13195-021-00785-9
36. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med (Lond)*. 2016 Jun;16(3):247-53. doi: 10.7861/clinmedicine.16-3-247
37. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med*. 2007 Nov 27;4(11):e338. doi: 10.1371/journal.pmed.0040338
38. Atri A. Current and Future Treatments in Alzheimer's Disease. *Semin Neurol*. 2019 Apr;39(2):227-40. doi: 10.1055/s-0039-1678581. Epub 2019 Mar 29.
39. Громова ДО. Новое в терапии болезни Альцгеймера. *Поведенческая неврология*. 2024;16(5):111-119

2021;(2):48-55. doi: 10.46393/2712-9675_2021_2_48_55
[Gromova DO. New in the therapy of Alzheimer's disease. *Povedencheskaya nevrologiya = Behavioral Neurology*. 2021;(2):48-55. doi: 10.46393/2712-9675_2021_2_48_55 (In Russ.)].

40. Avgerinos KI, Ferrucci L, Kapogiannis D. Effects of monoclonal antibodies against amyloid- β on clinical and biomarker outcomes and adverse event risks: A systematic review and meta-analysis of phase III RCTs in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2021 Jul;68:101339.

doi: 10.1016/j.arr.2021.101339. Epub 2021 Apr 5.

41. Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 5;388(1):9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948. Epub 2022 Nov 29.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
13.07.2024/01.10.2024/02.10.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Эйсай». 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 Eisai. 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.

Боголепова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>
Васенина Е.Е. <https://orcid.org/0000-0002-2600-0573>
Вахнина Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-0834-4030>
Воробьев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-4830-907X>
Гаврилова С.И. <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>
Емелин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4723-802X>
Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>
Иллариошкин С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>
Косивцова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5827-9428>
Костюк Г.П. <https://orcid.org/0000-0003-4320-3644>
Левин О.С. <https://orcid.org/0000-0003-3872-5923>
Мхитарян Э.А. <http://orcid.org/0000-0003-2597-981X>
Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>
Ткачева О.Н. <http://orcid.org/0000-0002-4193-688X>
Шпилюкова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: диагностика, лечение, реабилитация. Современные представления о роли бетагистина в комплексном лечении пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением

Парфенов В.А.¹, Замерград М.В.^{2,3}, Зайцева О.В.⁴, Гусева А.Л.⁵,
Лиленко С.В.^{6,7}, Мельников О.А.⁸, Байбакова Е.В.⁹, Воронов В.А.⁷

¹Кафедра 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; ²кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России, Москва; ⁵кафедра оториноларингологии им. акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁶ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁷кафедра оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁸Центр головокружения и расстройства равновесия ООО «ГУТА-КЛИНИК», Москва; ⁹ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва
¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; ⁴Россия, 123182, Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2; ⁵Россия, 117152, Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 2; ⁶Россия, 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, 9; ⁷Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47, павильон 12; ⁸Россия, 127006, Москва, ул. Фадеева, 4а, стр. 1; ⁹Россия, 117152, Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 2

Ведение пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением (ДППГ) представляет собой актуальную проблему современной медицины.

1 июня 2024 г. в Москве был проведен Совет экспертов по диагностике и лечению ДППГ. Отмечено, что своевременная диагностика и эффективное лечение играют ключевую роль при ведении пациентов с ДППГ, снижают риск падений и связанных с ними травм, предупреждают развитие эмоциональных нарушений и нарушения повседневной деятельности. Точная маршрутизация пациентов и выбор подходящего лечения позволяют существенно уменьшить сроки нетрудоспособности и нагрузку на систему здравоохранения. Отмечено, что в диагностике ДППГ ведущее значение имеют относительно простые позиционные тесты, направленные на выявление поражения различных полукружных каналов. Ведущее значение в лечении пациентов с ДППГ имеют репозиционные маневры, которые различаются в зависимости от пораженного канала и направлены на перемещение отолитов из полукружных каналов в преддверие лабиринта. Если нет возможности проведения репозиционных маневров, могут быть использованы эффективные методы вестибулярной гимнастики. При обсуждении вопросов лекарственной терапии отмечено, что применение бетагистина в дополнение к репозиционным маневрам или вестибулярной гимнастике повышает эффективность терапии, ускоряет процесс выздоровления, предупреждает развитие остаточного непозиционного головокружения.

Ключевые слова: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; позиционное головокружение; бетагистин; позиционные маневры.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Замерград МВ, Зайцева ОВ, Гусева АЛ, Лиленко СВ, Мельников ОА, Байбакова ЕВ, Воронов ВА. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: диагностика, лечение, реабилитация. Современные представления о роли бетажистина в комплексном лечении пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(5):120–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-120-130

Benign paroxysmal positional vertigo: diagnosis, treatment, rehabilitation.

Current concepts on the role of betahistine in the complex treatment of patients with benign paroxysmal positional vertigo

Parfenov V.A.¹, Zamergrad M.V.^{2,3}, Zaitseva O.V.⁴, Guseva A.L.⁵, Lilenko S.V.^{6,7}, Melnikov O.A.⁸, Baybakova E.V.⁹, Voronov V.A.⁷

¹Department 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; ²Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Russian Clinical and Research Centre of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow; ⁵Acad. B.S. Preobrazhensky Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁶Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁷Department of Otorhinolaryngology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁸Center for Dizziness and Balance Disorders GUTA Clinic, Moscow; ⁹L.I. Sverzhewsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology, Moscow Healthcare Department, Moscow

¹¹, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ^{2/1}, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³16, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia; ⁴30, Volokolamskoye Shosse, Build. 2, Moscow 123182, Russia; ⁵18A, Zagorodnoe Shosse, Build. 2, Moscow 117152, Russia; ⁶9, Bronnitskaya St., St. Petersburg 190013, Russia; ⁷47, Piskarevsky Prosp., pavilion 12, St. Petersburg 195067, Russia; ⁸4a, Fadeeva St., Build. 1, Moscow 127006, Russia; ⁹18A, Zagorodnoe Shosse, Build. 2, Moscow 117152, Russia

The treatment of patients with benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is an urgent issue in modern medicine. Expert Council on the diagnosis and treatment of BPPV was held in Moscow on June 1, 2024. Timely diagnosis and effective treatment play a key role in the management of patients with BPPV, reduce the risk of falls and related injuries, prevent the development of emotional disorders and impairment of daily activities. Accurate patient routing and selection of appropriate treatment can significantly reduce the duration of disability and the burden on the healthcare system. Relatively simple positional tests aimed at detecting involvement of various semicircular canals have been found to be of paramount importance in the diagnosis of BPPV. Repositioning maneuvers are of paramount importance in the treatment of patients with BPPV. They vary depending on the canal affected and aim to move the otoliths out of the semicircular canals to the vestibule of the labyrinth. If repositioning maneuvers can not be performed, effective methods of vestibular gymnastics can be used. When discussing drug therapy, it was found that the use of betahistine in addition to repositioning maneuvers or vestibular gymnastics increases the efficacy of therapy, accelerates the recovery process and prevents the development of residual non-positional vertigo.

Keywords: benign paroxysmal positional vertigo; positional vertigo; betahistine; positional maneuvers.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Zamergrad MV, Zaitseva OV, Guseva AL, Lilenko SV, Melnikov OA, Baybakova EV, Voronov VA. Benign paroxysmal positional vertigo: diagnosis, treatment, rehabilitation. Current concepts on the role of betahistine in the complex treatment of patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(5):120–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-120-130

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) — наиболее частая причина вестибулярного головокружения, распространенность ДППГ колеблется от 10,7 до 64 случаев на 100 тыс. населения, оно чаще встречается в возрасте от 50 до 70 лет и преобладает у женщин [1, 2]. ДППГ в оториноларингологии выявляется в 20% случаев среди пациентов с жалобами на головокружение [3, 4]. Данные о распространенности ДППГ в России отсутствуют, в амбулаторной практике ДППГ часто не диагностируется, а пациенты не получают эффективного лечения. Если пациенты с ДППГ направляются в стационар с подозрением на инсульт, то вероятно ошибочная диагностика цереброваскулярного заболевания с закономерной чередой последствий (неоправданные обследования, агрессивные терапевтические стратегии, финансовые затраты и др.).

Развитие ДППГ вызвано поражением лабиринта, расположенного внутри височной кости и являющегося

частью внутреннего уха [5–7]. Лабиринт состоит из трех полукружных каналов (ПК): переднего (ППК), заднего (ЗПК) и горизонтального (ГПК), а также эллиптического и сферического мешочков. Каждый из каналов имеет расширение в виде ампулы, где расположен ампулярный рецептор, чувствительный к угловым ускорениям [4]. Купула внутри каждой ампулы ПК улавливает изменения направления потока эндолимфы, вызванные поворотами головы [8, 9]. ДППГ возникает при попадании отолитов, отсоединившихся от мембраны эллиптического мешочка, в полукружные каналы лабиринта. В дальнейшем отолиты могут свободно перемещаться в канале (каналолитиаз) или фиксироваться на купуле (купулолитиаз). Причины разрушения отолитовой мембраны и образования свободных отолитов в преддверии лабиринта, а потом и в каналах разнообразны: от черепно-мозговой травмы и воспаления среднего уха до возрастных дегенеративных процессов [4,

8–10]. Проникнув в полукружный канал и имея более высокую плотность, чем эндолимфа, отолиты по-новому воздействуют на ампулярный рецептор, что и приводит к ощущению головокружения при движениях головы, главным образом в плоскости гравитации.

ДППГ ассоциируется с благоприятным прогнозом [11]. Так, примерно у 20% пациентов признаки ДППГ могут спонтанно исчезнуть в течение 1 мес, у половины пациентов — в течение 3 мес [12, 13]. Тем не менее несвоевременная диагностика и запоздалое лечение ДППГ повышают риск падений у пациентов, особенно пожилого возраста, способствуют формированию тревожных расстройств и снижению повседневной активности.

С целью освещения современных подходов к диагностике и лечению ДППГ 1 июня 2024 г. в Москве был проведен Совет экспертов «Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: диагностика, лечение и реабилитация». В данной статье суммируются основные положения и заключение Совета экспертов.

Клиническая картина и течение ДППГ

ДППГ характеризуется приступами позиционного вращательного головокружения, которые сопровождаются специфическим позиционным нистагмом, тошнотой и иногда рвотой [5, 6, 14]. Приступы продолжаются не более 1 мин, однако иногда они могут повторяться один за другим, создавая впечатление более длительного головокружения. В среднем заболевание продолжается около 2 нед; примерно в половине случаев ДППГ имеет рецидивирующее течение [15].

Стремясь избежать головокружения, пациенты зачастую стараются меньше двигаться, занимают вынужденную позу [16]. Помимо жалоб на вестибулярное головокружение («вращение предметов вокруг»), пациенты могут говорить о чувстве тяжести в голове, дезориентации, тошноте или ощущении неустойчивости [3, 17]. Первый приступ ДППГ, как правило, возникает утром при первом движении после сна — при повороте на бок или вставании с постели. Кроме того, приступ может провоцироваться запрокидыванием головы назад или наклоном тела вперед [2, 3, 17, 18]. У небольшой части пациентов ДППГ проявляется только неустойчивостью, а приступы позиционного головокружения отсутствуют. Такой вариант течения заболевания чаще встречается у пожилых пациентов и может быть обусловлен

возрастным снижением чувствительности вестибулярного рецептора.

Нередко ощущение неустойчивости при ДППГ может оставаться даже после полного прекращения приступов вестибулярного головокружения (так называемое остаточное, или резидуальное, непозиционное головокружение). Оно может сопровождаться страхом падения [5, 6].

Диагностика ДППГ и дифференциальная диагностика

Диагноз ДППГ основывается на сборе жалоб, анамнеза заболевания, а также отоневрологическом осмотре, включающем позиционные пробы [3, 5, 6, 19]. Для диагностики поражений вертикальных полукружных каналов (заднего и переднего) используется проба Дикс–Холлпайка, горизонтального полукружного канала — проба МакКлюра–Пагнини (или ролл-тест). При поражении ЗПК в пробе Дикс–Холлпайка наблюдается вертикальный нистагм вверх с ротаторным компонентом в сторону нижележащего уха. При поражении ГПК в пробе МакКлюра–Пагнини наблюдается геотропный, т. е. направленный к поверхности земли, или апогеотропный, т. е. противоположно направленный, горизонтальный нистагм. При поражении переднего полукружного канала в пробе Дикс–Холлпайка появляется вертикальный нистагм, направленный вниз, с ротаторным (обычно очень слабым и трудно различимым) компонентом [4, 20]. Основные позиционные пробы (Дикс–Холлпайка, МакКлюра–Пагнини) являются «золотым стандартом» диагностики ДППГ. Ими должен владеть врач любой специальности, проводящий обследование пациента с головокружением [21]. Недостаточное использование позиционных проб и неумение интерпретировать их результаты приводит к тому, что в настоящее время в нашей стране многим пациентам с ДППГ ошибочно ставятся другие диагнозы [5]. Так, в исследовании, проведенном в России на базе Сеченовского Университета, было показано, что наиболее частыми ошибочными диагнозами у пациентов с ДППГ являлись дисциркуляторная энцефалопатия (48,4%), остеохондроз шейного отдела позвоночника / цервикогенное головокружение (15,1%), вертебробазилярная недостаточность (12,1%), транзиторная ишемическая атака (6,1%), синдром вегетативной дистонии (6,1%). Ошибочная диагностика приводит к тому, что пациентам назначают необоснованное и малоэффективное медикаментозное лечение, при этом не используются лечебные репозиционные маневры, которые позволяют избавить больного от головокружения в короткие сроки [22].

Раннее выявление ДППГ способствует оказанию своевременной помощи пациенту, благоприятному прогнозу заболевания и более высокому качеству жизни пациента, что позволяет снизить нагрузку на систему здравоохранения. В связи с этим в рамках Совета экспертов был разработан ряд алгоритмов. Одним из них является адаптированный российскими экспертами опросник, который может быть предложен для предварительной оценки признаков ДППГ на

Таблица 1. Опросник для предварительной оценки вероятности ДППГ
Table 1. Questionnaire for preliminary assessment of the probability of BPPV

Вопрос	Да	Нет
1. Сопровождается ли Ваше головокружение чувством движения/вращения окружающих предметов или самого себя?		
2. Провоцируется ли Ваше головокружение запрокидыванием головы?		
3. Провоцируется ли Ваше головокружение укладыванием в кровать?		
4. Провоцируется ли Ваше головокружение поворотами в постели?		
5. Провоцируется ли Ваше головокружение наклонами головы?		

первичном амбулаторном приеме (табл. 1). В нем отражены вопросы, касающиеся жалоб на головокружение, наличие или отсутствие провоцирующих факторов, характерных для ДППГ. Чем больше положительных ответов дает пациент, тем выше у него вероятность ДППГ. Такие больные должны быть направлены к профильному специалисту, владеющему методами диагностики и лечения ДППГ (оториноларингологу, неврологу или отоневрологу) [23–26].

На этапе приемного отделения или амбулаторного неврологического/отоневрологического приема важно исключить центральное головокружение, вызванное поражением головного мозга [27]. Головокружение центрального генеза имеет свои особенности, которые можно обнаружить при анализе анамнестических данных и отоневрологическом обследовании (табл. 2). «Красными флагами» остро центрального головокружения являются:

- очаговые неврологические симптомы, например центральный гемипарез, утрата чувствительности, дизартрия, дисфагия или выраженная туловищная атаксия либо постуральная неустойчивость;
- неизменный вестибулоокулярный рефлекс; меняющий направление взор-индуцированный непозиционный нистагм; скрытое вертикально-торсионное косоглазие в пробе с попеременным закрыванием глаз;
- другие центральные глазодвигательные нарушения, например центральный нистагм, патология саккад или нарушение плавного зрительного слежения;
- повышенный риск цереброваскулярных заболеваний, например фибрилляция предсердий или другие факторы риска инсульта (суммарный балл по шкале ABCD2 ≥ 4).

Алгоритм дифференциальной диагностики на этапе приемного отделения или амбулаторного неврологического/отоневрологического приема представлен на рис. 1. Очередность проведения позиционных тестов — проб Дикс–Холлпайка и МакКлюра–Пагини — может варьировать в зависимости от предпочтения специалиста.

На первичном приеме врачом-специалистом (оториноларинголог, невролог или отоневролог) проводится диагностика, выполняются диагностические позицион-

Таблица 2.

Дифференциально-диагностические критерии позиционного головокружения центрального и периферического генеза [4]

Table 2.

Differential diagnostic criteria for positional vertigo of central and peripheral origin [4]

Симптом	ДППГ	Позиционное головокружение центрального генеза
Тошнота	+	+++
Усиление головокружения при любых изменениях положения головы	++	+
Кратковременный приступ вертикального нистагма, направленного вверх, с роторным компонентом в пробе Дикс–Холлпайка	+++	–
Кратковременный приступ горизонтального нистагма (геотропный или апогеотропный) в пробе МакКлюра–Пагини	++	+
Постоянный (особенно вертикальный) нистагм в любом положении головы	–	+++
Истощение нистагма при повторных лечебных маневрах	+++	–
Исчезновение головокружения и нистагма после лечебных репозиционных маневров	+++	–

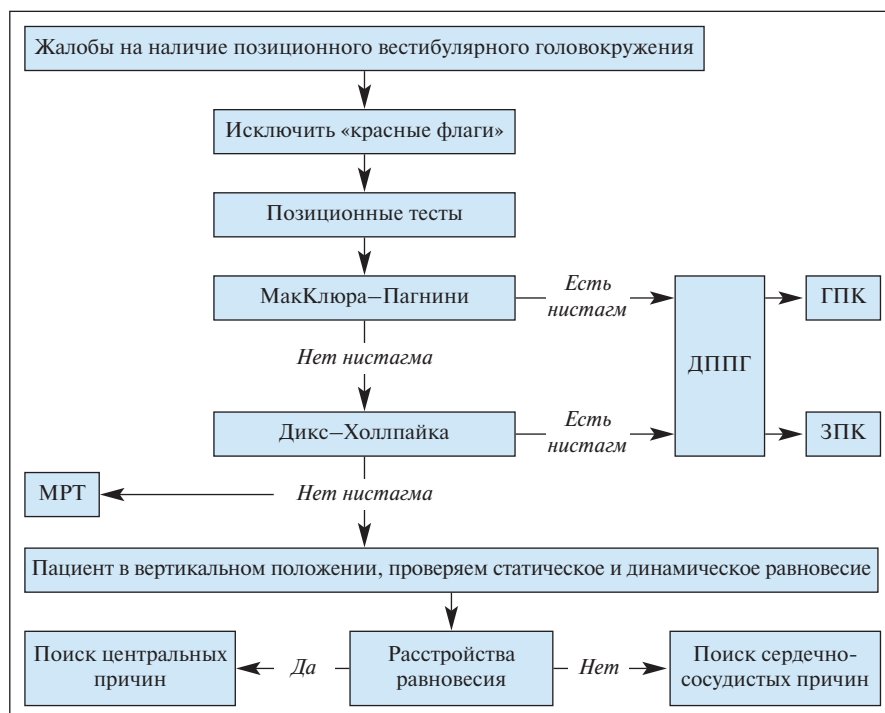


Рис. 1. Дифференциальная диагностика при подозрении на ДППГ на этапе приемного отделения / амбулаторного неврологического, оториноларингологического и отоневрологического приема
Fig. 1. Differential diagnosis of suspected BPPV in the hospital ER unit / outpatient neurological, ENT and otoneurological clinics

ные тесты и лечебные репозиционные маневры (при наличии навыков), а также назначается симптоматическая лекарственная терапия, имеющая целью уменьшение симптомов головокружения. Помимо этого, на данном этапе дополнительно проводятся исследование глазодвигательной функции (с использованием очков Френзеля), статокINETические и статокординаторные тесты [15, 25, 26, 28–33].

Диагноз ДППГ устанавливается при появлении в позиционных тестах нистагма, соответствующего следующим характеристикам [5, 6]:

- наличие латентного периода;

- появление позиционного нистагма, сочетающегося с вестибулярным головокружением;
- соответствие позиционного нистагма плоскости наклона головы и характеристикам активации вестибулоокулярного рефлекса;
- угасание нистагма вместе с головокружением в течение нескольких секунд или десятков секунд;
- истощение позиционного нистагма при повторных тестах.

Особую сложность представляют случаи повреждения сразу нескольких ПК с одной стороны или одностороннее поражение каналов с двух сторон, что проявляется

сложной комбинацией нистагма в разных пробах. В таких случаях врач должен направить пациента к отоневрологу для определения типа ДППГ и правильной последовательности проведения лечебных маневров [21]. Для обучения врачей-специалистов навыкам проведения позиционных тестов целесообразно внедрение в обучающий курс врачей-неврологов и оториноларингологов соответствующего раздела.

Для упрощения интерпретации позиционных проб в рамках Совета экспертов была разработана схема диагностики позиционного нистагма в помощь практикующему врачу (табл. 3).

Хотя ДППГ является наиболее частой причиной периферического головокружения, оно до сих пор часто неправильно диагностируется или не диагностируется вовсе. Другие причины головокружения, маскирующегося под ДППГ, можно разделить на отологические, неврологические и прочие. Наиболее распространенные диагнозы, с которыми надо проводить дифференциальную диагностику ДППГ, перечислены в табл. 4 [3]. Естественное течение, лечение и вероятность серьезных осложнений для данных состояний отличаются от таковых при ДППГ.

Лечение пациентов с ДППГ: алгоритм действий врача

В части случаев ДППГ разрешается самостоятельно. В среднем при отсутствии лечения от возникновения до полного излечения симптомов проходит 16 дней при ДППГ ГПК и 39 дней при ДППГ ЗПК [34]. Тем не менее при обращении пациента с ДППГ к врачу следует начать лечение, а не ждать его естественного разрешения. В лечении ДППГ используются различные репозиционные маневры (рис. 2) [35–37]. Выбор маневра

Таблица 3. Дифференциальная диагностика позиционного нистагма
Table 3. Differential diagnosis of positional nystagmus

Пораженный ПК или другие причины головокружения	Задержка (латентность)	Продолжительность	Направление нистагма
ЗПК, каналолитиаз	Да	5–30 с	Ротаторный к нижнему уху + вертикальный компонент вверх; обычно реверсивный после усаживания из положения лежа
ГПК, каналолитиаз	Нет	10–60 с	Горизонтальный к земле при любом положении головы на боку
ГПК, купулолитиаз	Нет	>2 мин	Горизонтальный от земли при любом положении головы на боку
ППК, каналолитиаз	Возможно	<1 мин	Направленный вниз + ротаторный; быстрый компонент ротаторного нистагма указывает на пораженную сторону
Центральное позиционное головокружение	Обычно нет	Обычно персистирующее	Часто чистый бьющий вверх/вниз, без ротаторного компонента; возможны любые комбинации провоцирующих позиций и направлений нистагма
Мигренозное позиционное головокружение	Обычно нет	Обычно персистирующее	Возможны любые комбинации провоцирующих позиций и направлений нистагма

Таблица 4. Дифференциальная диагностика ДППГ [3]
Table 4. Differential diagnosis of BPPV [3]

Отологические заболевания	Неврологические заболевания	Прочее
Болезнь Меньера	Вестибулярная мигрень	Тревожное или паническое расстройство
Вестибулярный нейронит	Транзиторная ишемическая атака и инсульт	Побочные эффекты от приема лекарственных препаратов
Лабиринтит	Демиелинизирующие заболевания	Ортостатическая гипотензия
Синдром дегисценции верхнего канала	Опухоли и другие объемные поражения головного мозга	Различные токсические, инфекционные и метаболические заболевания
Посттравматическое головокружение		
Перилимфатическая фистула		
Перелом пирамиды височной кости	Мозжечковая атаксия	

зависит от пораженного канала, который определяется при проведении провокационных позиционных проб [38]. Рекомендуется также рассмотреть возможность использования симптоматической и патогенетической лекарственной терапии. Хирургические методы лечения применяются крайне редко и только у пациентов, резистентных к другим методам лечения.

Несмотря на то что репозиционные маневры обладают высокой эффективностью у большинства пациентов, в ряде случаев требуется более сложный подход, сочетающий вестибулярную реабилитацию и лекарственную терапию [39].

Вестибулярная реабилитация

При лечении ДППГ врачом может быть предложена вестибулярная реабилитация [3, 40–42]. Основными целями вестибулярной реабилитации являются улучшение зрительно-вестибулярного взаимодействия, повышение статической и динамической позиционной устойчивости, улучшение качества жизни и уменьшение симптомов головокружения и тревоги [43]. Вестибулярная реабилитация – простой, недорогой и эффективный метод лечения, однако это не один конкретный протокол, а широкая группа методик, которые включают в себя как репозиционные маневры, так и упражнения на привыкание, стабилизацию взора, равновесие, облегчение сенсорной и моторной интеграции, улучшение походки, предотвращение падений,

релаксацию. В международных рекомендациях отдельно упоминаются два протокола [3]: упражнения Котторна–Куксея и упражнения Брандта–Дароффа. Упражнения Котторна–Куксея состоят из серии движений глаз, головы и тела в иерархии возрастающей сложности, предназначенной для провоцирования вестибулярных симптомов. Они начинаются с простых упражнений на движение головой в положении сидя или лежа и продолжаются более сложными движениями, включая ходьбу по наклонной плоскости и ступенькам с открытыми и закрытыми глазами, а также спортивные упражнения, требующие зрительно-моторной координации [44]. Упражнения Брандта–Дароффа включают последовательность быстрых боковых наклонов головы/туловища, повторяемых последовательно, что способствует перемещению отолитов и в итоге их резорбции [45, 46]. При резистентных формах между визитами к специалисту пациент может самостоятельно выполнять как неспецифические упражнения Брандта–Дароффа, так и специфические маневры (Эпли, барбекю, Семонта), адаптированные для выполнения самим пациентом в домашних условиях.

Несмотря на имеющиеся доказательства эффективности вестибулярной реабилитации, ее не следует рассматривать в качестве замены репозиционным маневрам при лечении ДППГ. Вестибулярная реабилитация должна выполняться в качестве вспомогательной и дополнительной терапии у отдельных пациентов с ДППГ.

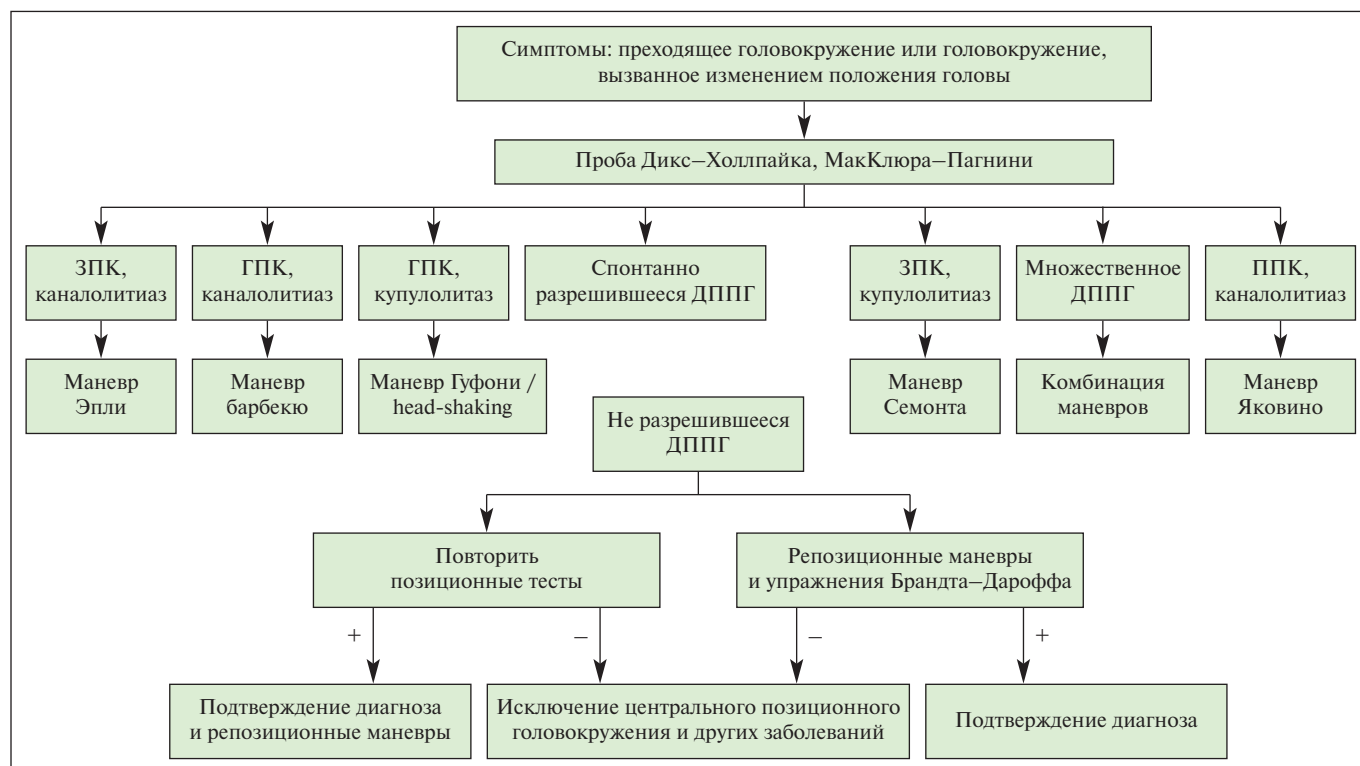


Рис. 2. Действия специалиста (невролога, оториноларинголога или отоневролога), владеющего навыками репозиционного маневра. На схеме представлены репозиционные маневры с наибольшей степенью доказательности, возможно использование и других видов маневров

Fig. 2. Measures taken by a specialist (neurologist, ENT specialist or otoneurologist) skilled in repositioning maneuver. The diagram shows the repositioning maneuvers with the highest level of evidence, it is possible to use other types of maneuver

Лекарственная терапия

Лекарственная терапия при ДППГ применяется для следующих целей:

- уменьшение острых сопутствующих симптомов, возникающих во время репозиционного лечения: вегетативные проявления (тошнота, рвота, сердцебиение), усиление головокружения и тревоги – вестибулярные супрессанты, противорвотные средства, анксиолитики [47];
- уменьшение персистирующей неустойчивости и головокружения между сеансами репозиционного лечения при резистентных формах отолитиаза (на приеме врача или при самостоятельном выполнении маневров) и/или уменьшение остаточного головокружения после успешного выполнения маневров – бетастин [48, 49];
- профилактика рецидивов ДППГ – витамин D, препараты кальция (витамин D 400 ЕД и 500 мг карбоната кальция 2 раза в сутки в течение одного года при снижении уровня витамина D до значений <20 нг/мл) [50, 51].

Из вестибулярных супрессантов используются блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, М-холиноблокаторы, блокаторы дофаминовых рецепторов, агонисты ГАМК-рецепторов, блокаторы кальциевых каналов. Важно отметить, что их применение связано с рисками развития нежелательных явлений, межлекарственных взаимодействий и снижения диагностической чувствительности позиционных тестов. В связи с этим при лечении ДППГ не рекомендуется применять данные препараты длительно, их использование допустимо для купирования острых выраженных симптомов, возникающих при репозиционных маневрах, а также возможно у пациентов с тяжелыми симптомами, которым может потребоваться вестибулярная супрессия до тех пор, пока не будет проведено репозиционное лечение.

Клинически и экспериментально было показано, что бетастин, как антагонист H_3 -рецепторов и слабый агонист H_1 -рецепторов, способствует функциональному восстановлению вестибулярной системы за счет уменьшения спонтанного дисбаланса активности покоя между двусторонними комплексами вестибулярных ядер и оказывает возбуждающее действие на нейроны вестибулярных ядер. В этом заключаются отличия бетастина от вестибулярных супрессантов, таких как антигистаминные препараты (дименгидринат, циннаризин, меклизин и прометазин) и бензодиазепины, которые могут обеспечить лишь облегчение симптомов, но часто мешают восстановлению вестибулярных функций [52, 53]. Помимо влияния на ускорение вестибулярной компенсации, в рамках экспериментальных данных было показано, что бетастин улучшает гемо- и гидродинамику внутреннего уха, что теоретически может благоприятно воздействовать на причины ДППГ [39]. По данным систематического обзора и метаанализа девяти рандомизированных контролируемых исследований, добавление бетастина к репозиционным маневрам повышало эффективность последних [48]. Согласно данным, полученным в рамках исследования J. Kaug и K. Shamanna [54], в случаях, когда по тем или иным причинам нельзя провести репозиционный маневр, бетастин может ускорить естественное разрешение заболевания.

У 29,6–76,9% пациентов с ДППГ даже после успешного проведенного репозиционного маневра может сохраняться остаточное головокружение [55]. Точные механизмы развития остаточного головокружения до конца не изучены, однако предполагается, что оно может быть связано с неполным купированием отолитиаза, отолитовой дисфункцией или другими сопутствующими вестибулярными расстройствами, с которыми ассоциировано ДППГ. После успешно проведенных репозиционных маневров до 60% пациентов с ДППГ сообщают о наличии у них остаточного головокружения [56]. Так, в исследовании 2020 г. из 117 пациентов с подтвержденным диагнозом ДППГ, включенных в исследование, большинство (n=89) имели симптомы остаточного головокружения после успешно проведенного маневра Эпли. В рамках этого исследования было проанализировано и влияние лекарственной терапии на снижение вероятности развития остаточного головокружения. У пациентов, получавших бетастин совместно с проведенным маневром Эпли, вероятность развития остаточного головокружения была в 3,18 раза меньше, чем в группе плацебо, в то время как назначение дименгидрината не оказало влияния на снижение данной вероятности. Таким образом, бетастин может быть включен в состав комплексной терапии ДППГ.

Основываясь на вышеуказанных данных и собственной практике, Совет экспертов предлагает возможный алгоритм действий врача при ведении пациента с ДППГ (рис. 3). Перед проведением репозиционных маневров для купирования острой вестибуловегетативной симптоматики (тошнота, рвота) могут быть назначены вестибулярные супрессанты, но они не должны заменять проведения маневров (при этом не рекомендовано одновременное назначение бетастина и антигистаминных препаратов). С целью ускорения вестибулярной компенсации и снижения риска развития остаточного головокружения может быть назначена патогенетическая терапия, направленная на центральную вестибулярную компенсацию и улучшение гемо- и гидродинамики внутреннего уха – бетастин в дозе 48 мг/сут [54]. Для повышения приверженности лечению рекомендуется рассмотреть пролонгированную форму применения препарата бетастина – Бетасерк® Лонг 48 мг. Кроме того, с целью профилактики рецидивирующего головокружения возможно назначение препаратов витамина D согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов.

С целью предупреждения развития функционального головокружения врачу необходимо провести с пациентом беседу, объяснив ему причину возникновения ДППГ и благоприятный прогноз, а при выраженных эмоциональных нарушениях показана консультация психотерапевта, психиатра.

Заключение

ДППГ – наиболее частая причина позиционного вестибулярного головокружения. Своевременная диагностика и эффективное лечение ДППГ уменьшают риск падений, предупреждают развитие эмоциональных нарушений и снижения повседневной активности. Российскими экспертами предложены алгоритмы диагностики и дифференциальной диагностики ДППГ для каждого этапа

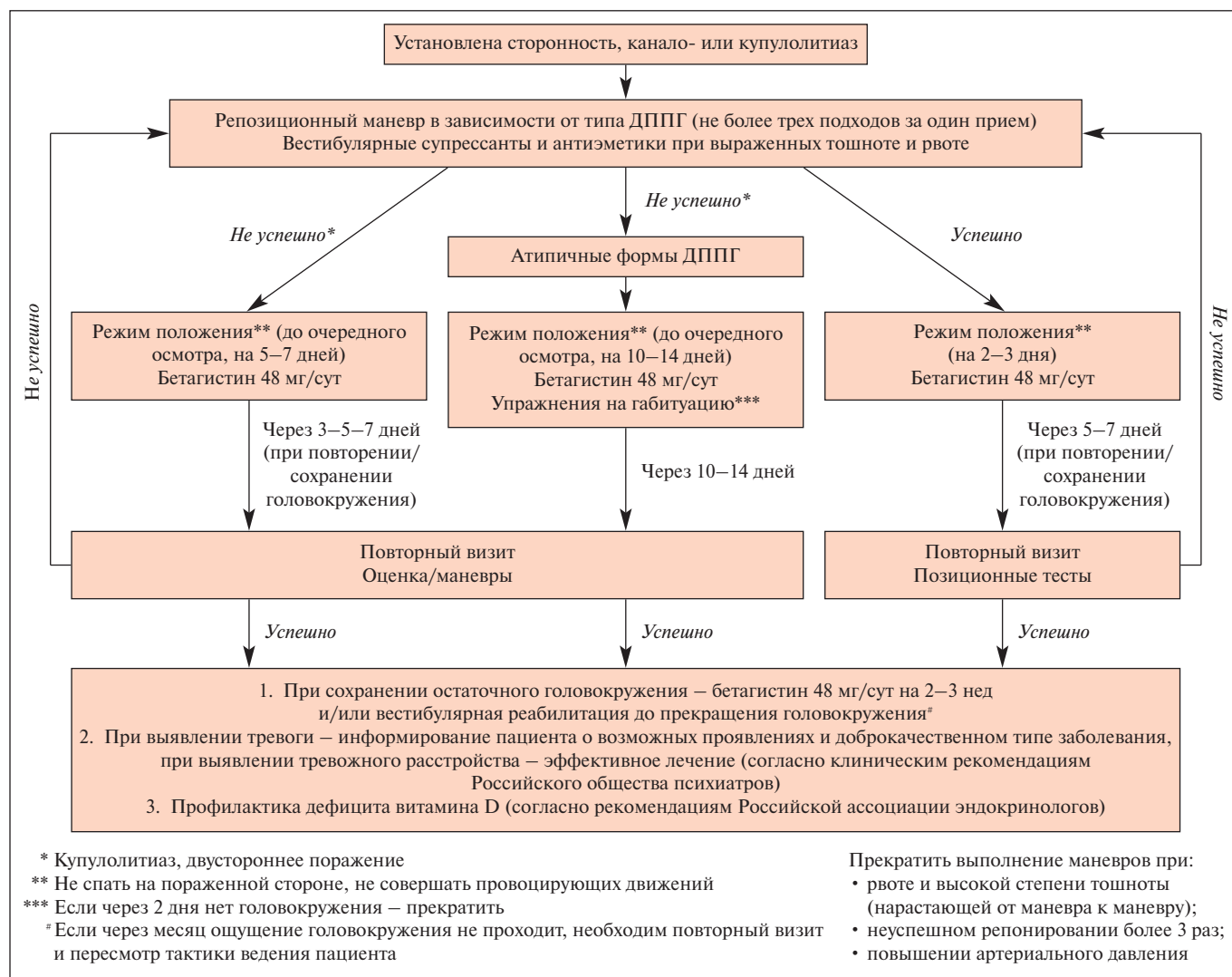


Рис. 3. Тактика комплексного ведения пациента после определения типа ДППГ
Fig. 3. Complex management tactics of a patient after determining the type of BPPV

оказания медицинской помощи пациентам с жалобами на головокружение. Ведущее значение в лечении пациентов с ДППГ имеют репозиционные маневры, которые различаются в зависимости от пораженного канала и направлены на перемещение отолитов из полукружных каналов. Если нет возможности их проведения, могут быть использованы эффективные методы вестибулярной гимнастики, а также лекарственная терапия бетагистином с целью снижения симптоматики и улучшения самочувствия пациента. После успешно проведенных репозиционных маневров у значительной части пациентов с ДППГ отмечается остаточное непозиционное головокружение, которое может сохраняться в течение нескольких дней, недель или месяцев. Риск развития остаточного головокружения сни-

жается при использовании бетагистина, действие которого направлено на центральную вестибулярную компенсацию и улучшение кохлеарного кровотока. Целесообразно назначение бетагистина в дозе 48 мг/сут (предпочтительно использование лекарственной формы с пролонгированным высвобождением – Бетасерк® Лонг) сразу после успешного репозиционного маневра, а также в период между попытками репозиции отолитов (на срок 3–4 нед или до прекращения головокружения) согласно предложенному алгоритму.

Внедрение в клиническую практику современных методов диагностики и лечения ДППГ позволит существенно улучшить ведение пациентов, поэтому имеет большое медицинское и социальное значение.

1. You P, Instrum R, Parnes L. Benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2018 Dec 14;4(1):116-23. doi: 10.1002/lto2.230
2. Von Brevern 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.
3. Bhattacharyya N, Gubbels SP, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Benign Paroxysmal Positional Vertigo (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Mar;156(3_suppl):S1-S47. doi: 10.1177/0194599816689667
4. Кунельская НЛ, Мельников ОА, Гусева АЛ, Байбакова ЕВ. Этиология, патофизиология и дифференциальная диагностика доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(4):79-84. doi: 10.17116/JNEVRO20161164179-84 [Kunelskaya NL, Melnikov OA, Guseva AL, Baibakova EV. The etiology, pathophysiology and differential diagnosis of benign paroxysmal positional vertigo. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(4):79-84. doi: 10.17116/JNEVRO20161164179-84 (In Russ.)].
5. Парфенов В, Замерград М, Мельников О. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. Москва: МИА; 2019. 208 с. [Parfyonov VA, Zamergrad MV, Mel'nikov OA. Vertigo: diagnosis and treatment, common diagnostic errors. Moscow: MIA; 2019. 208 p. (In Russ.)].
6. Бронштейн А, Лемперт Т. Головокружение. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 216 с. [Bronstein A, Lempert T. Dizziness. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 216 p. (In Russ.)].
7. Дикс М, Спенсер Харрисон М. Позиционное головокружение. В кн.: Дикс МР, Худ ДжД, редакторы. Головокружение. Москва: Медицина; 1987. С. 160-73. [Dix M, Spencer Harrison M. Positional vertigo. In: Dix MR, Hood JD, eds. Vertigo. Moscow: Medicine; 1987. P. 160-73 (In Russ.)].
8. Della Santina CC, Potyagaylo V, Migliaccio AA, et al. Orientation of human semicircular canals measured by three-dimensional multiplanar CT reconstruction. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2005 Sep;6(3):191-206. doi: 10.1007/s10162-005-0003-x
9. Fatterpekar GM, Doshi AH, Dugar M, et al. Role of 3D CT in the evaluation of the temporal bone. *Radiographics*. 2006 Oct;26 Suppl 1:S117-32. doi: 10.1148/rg.26si065502
10. Schuknecht HF. Cupulolithiasis. *Arch Otolaryngol*. 1969 Dec;90(6):765-78. doi: 10.1001/archotol.1969.00770030767020
11. Baloh RW, Honrubia V, Jacobson K. Benign positional vertigo: clinical and oculo-graphic features in 240 cases. *Neurology*. 1987 Mar;37(3):371-8. doi: 10.1212/wnl.37.3.371
12. Lynn S, Pool A, Rose D, et al. Randomized trial of the canalith repositioning procedure. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Dec;113(6):712-20. doi: 10.1016/S0194-59989570010-2
13. Burton MJ, Eby TL, Rosenfeld RM. Extracts from the Cochrane Library: modifications of the Epley (canalith repositioning) maneuver for posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Sep;147(3):407-11. doi: 10.1177/0194599812457134. Epub 2012 Aug 11.
14. Nylen CO. Positional nystagmus; a review and future prospects. *J Laryngol Otol*. 1950 Jun;64(6):295-318.
15. Антоненко ЛМ, Парфенов ВА. Вестибулярное головокружение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):125-30. doi: 10.17116/JNEVRO2020120061125 [Antonenko LM, Parfyonov VA. Vestibular vertigo. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):125-30. doi: 10.17116/JNEVRO2020120061125 (In Russ.)].
16. Ruckenstein MJ, Shepard NT. The canalith repositioning procedure with and without mastoid oscillation for the treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2007;69(5):295-8. doi: 10.1159/000105265. Epub 2007 Jul 6.
17. Furman JM, Cass SP. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med*. 1999 Nov 18;341(21):1590-6. doi: 10.1056/NEJM199911183412107
18. Whitney SL, Marchetti GF, Morris LO. Usefulness of the dizziness handicap inventory in the screening for benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol*. 2005 Sep;26(5):1027-33. doi: 10.1097/01.mao.0000185066.04834.4e
19. Лиленко С, Янов Ю, Ситников В. Расстройства равновесия. Часть I. Этиопатогенез и диагностика. Санкт-Петербург: РИА-АМИ; 2005. 128 с. [Lilenko S, Yanov Yu, Sitnikov V. Balance disorders. Part I. Etiopathogenesis and diagnostics. St. Petersburg: RIA-AMI; 2005. 128 p. (In Russ.)].
20. Кунельская НЛ, Мокрышева НГ, Гусева АЛ и др. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: современные представления об этиологии и патогенезе. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82:75-9. doi: 10.17116/OTORINO201782375-79 [Kunel'skaya NL, Mokrysheva NG, Guseva AL, et al. Benign paroxysmal positional vertigo: Modern concepts of its etiology and pathogenesis. *Vestnik otorinolaringologii*. 2017;82:75-9. doi: 10.17116/OTORINO201782375-79 (In Russ.)].
21. Пальчун ВТ, Гусева АЛ, Чистов СД. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: клинические аспекты диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2015;17:46-52. [Pal'chun VT, Guseva AL, Chistov SD. Benign paroxysmal positional vertigo: clinical aspects of diagnosis and treatment. *Consilium Medicum*. 2015;17:46-52 (In Russ.)].
22. Лебедева НВ, Замерград МВ, Парфенов ВА, Антоненко ЛМ. Диагностика и лечение больных с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением в повседневной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89:57-61. doi: 10.17116/TER-ARKH201789157-61 [Lebedeva NV, Zamergrad MV, Parfyonov VA, Antonenko LM. Diagnosis and treatment of benign paroxysmal positional vertigo in common clinical practice. *Ter Arkh*. 2017;89:57-61. doi: 10.17116/TER-ARKH201789157-61 (In Russ.)].
23. Замерград МВ, Гусева АЛ, Шаповалова МВ. Алгоритм клинического обследования пожилого больного с головокружением. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(3):212-6. doi: 10.37586/2686-8636-3-2020-212-216 [Zamergrad MV, Guseva AL, Shapovalova MV. Bedside examination elderly patient with vertigo and dizziness. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(3):212-6. doi: 10.37586/2686-8636-3-2020-212-216 (In Russ.)].
24. Амелин АВ, Лиленко СВ, Замерград МВ и др. Ведение пациента с жалобами на головокружение на первичном приеме. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;(7):658-65. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-8 [Amelin AV, Lilenko SV, Zamergrad MV, et al. Patient management with complaints of vertigo at the first visit. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye*. 2023;(7):658-65. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-8 (In Russ.)].
25. Кулеш АА, Демин ДА, Гусева АЛ и др. Вестибулярное головокружение в неотложной неврологии. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(4):50-9. doi: 10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59 [Kulesh AA, Dyomin DA, Guseva AL, et al. Vestibular vertigo in emergency neurology. *Rossiyskiy nevrologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2021;26(4):50-9. doi: 10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59 (In Russ.)].
26. Замерград МВ, Парфенов ВА, Яхно НН и др. Диагностика системного головокружения в амбулаторной практике. *Неврологический журнал*. 2014;19:23-9.

- [Zamergrad MV, Parfyonov VA, Yakhno NN, et al. The diagnosis of systemic vertigo in out-patient practice. *Neurologicheskij zhurnal*. 2014;19:23-9 (In Russ.)].
27. Лиленко СВ, Аникин ИА, Хамгущеева НН. Острая периферическая вестибулярная дисфункция: диагностическая и лечебная тактика. *Медицинский Совет*. 2020;(6):114-21. doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-114-121
- [Lilenko SV, Anikin IA, Khamgushkeeva NN. Acute peripheral vestibular dysfunction: Diagnostics and treatment. *Meditsinskiy sovet*. 2020;(6):114-21. doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-114-121 (In Russ.)].
28. Кудрявцева АС, Амелин АВ, Лиленко СВ, Скоромец АА. Дифференциальная диагностика рецидивирующих эпизодов головокружения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(4):4-9. doi: 10.17116/JNEVRO2016116414-9
- [Kudriavtseva AS, Amelin AV, Lilenko SV, Skoromets AA. The differential diagnosis of recurrent episodes of vertigo. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(4):4-9. doi: 10.17116/JNEVRO2016116414-9 (In Russ.)].
29. Замерград МВ, Масуева СС. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение в пожилом возрасте. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022;(1):37-42. doi: 10.37586/2686-8636-1-2022-37-42
- [Zamergrad MV, Masueva SS. Benign paroxysmal positional vertigo in the older adults. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;(1):37-42. doi: 10.37586/2686-8636-1-2022-37-42 (In Russ.)].
30. Воронов ВА, Демиденко ДЮ, Левина ЕА и др. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение в практике врача скорой помощи. *Скорая медицинская помощь*. 2018;19(4):38-42. doi: 10.24884/2072-6716-2018-19-4-38-42
- [Voronov VA, Demidenko DYU, Levina EA, et al. Benign paroxysmal positional vertigo in the practice of ambulance doctor. *Skoraya meditsinskaya pomoshch' = Emergency Medical Care*. 2018;19(4):38-42. doi: 10.24884/2072-6716-2018-19-4-38-42 (In Russ.)].
31. Замерград МВ, Масуева СС, Гусева АЛ, Грачев СП. «Отолитовое» головокружение. *Медицинский алфавит*. 2022;(10):40-4. doi: 10.33667/2078-5631-2022-10-40-44
- [Zamergrad MV, Masueva SS, Guseva AL, Grachev SP. 'Otolithic' dizziness. *Medical alphabet*. 2022;(10):40-4. doi: 10.33667/2078-5631-2022-10-40-44 (In Russ.)].
32. Григорьев Г. О классификации позиционного нистагма. *Вестник оториноларингологии*. 1981;(2):20-4. [Grigoriev G. On the classification of positional nystagmus. *Vestnik otorinolaringologii*. 1981;(2):20-4 (In Russ.)].
33. Brandt T, Steddin S. Current view of the mechanism of benign paroxysmal positioning vertigo: cupulolithiasis or canalolithiasis? *J Vestib Res*. 1993 Winter;3(4):373-82.
34. Imai T, Ito M, Takeda N, et al. Natural course of the remission of vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology*. 2005 Mar 8;64(5):920-1. doi: 10.1212/01.WNL.0000152890.00170.DA
35. Semont A, Freyss G, Vitte E. Curing the BPPV with a liberatory maneuver. *Adv Otorhinolaryngol*. 1988;42:290-3. doi: 10.1159/000416126
36. Epley JM. The canalith repositioning procedure: for treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992 Sep;107(3):399-404. doi: 10.1177/019459989210700310
37. Cohen HS. Side-lying as an alternative to the Dix-Hallpike test of the posterior canal. *Otol Neurotol*. 2004 Mar;25(2):130-4. doi: 10.1097/00129492-200403000-00008
38. Пальчун ВТ, Крюков АИ, Гусева АЛ, Макаров СА. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: особенности клинической картины и их влияние на выбор тактики врача. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86:4-8. doi: 10.17116/OTORINO2021860414
- [Pal'chun VT, Kryukov AI, Guseva AL, Makarov SA. Clinical features of BPPV and their influence on the choice of the doctor's tactics. *Vestnik otorinolaringologii*. 2021;86:4-8. doi: 10.17116/OTORINO2021860414 (In Russ.)].
39. Ezgirgin ON, Kingma H, Manzari L, Lacour M. Residual dizziness after BPPV management: exploring pathophysiology and treatment beyond canalith repositioning maneuvers. *Front Neurol*. 2024 May 24;15:1382196. doi: 10.3389/fneur.2024.1382196. Erratum in: *Front Neurol*. 2024 Jul 29;15:1461600. doi: 10.3389/fneur.2024.1461600
40. Крюков АИ, Гусева АЛ, Олимпиева СП, Кубряк ОВ. Прогнозирование рецидивов доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(6):4-10. doi: 10.17116/OTORINO2022870614
- [Kryukov AI, Guseva AL, Oлимпиева SP, Kubryak OV. Diagnosis and rehabilitation of anterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Vestnik otorinolaringologii*. 2022;87:4-10. doi: 10.17116/OTORINO2022870614 (In Russ.)].
41. Зайцева ОВ, Оверченко КВ, Хирнеткина АФ. Вестибулярное головокружение: в помощь практикующему врачу. *РМЖ*. 2018;3(II):58-61. [Zaitseva OV, Overchenko KV, Khirnetkina AF. Vestibular vertigo: to help the practicing physician. *RMJ*. 2018;3(II):58-61 (In Russ.)].
42. 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.)].
43. Bressi F, Vella P, Casale M, et al. Vestibular rehabilitation in benign paroxysmal positional vertigo: Reality or fiction? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017 Jun;30(2):113-22. doi: 10.1177/0394632017709917. Epub 2017 May 9.
44. Han BI, Song HS, Kim JS. Vestibular rehabilitation therapy: review of indications, mechanisms, and key exercises. *J Clin Neurol*. 2011 Dec;7(4):184-96. doi: 10.3988/jcn.2011.7.4.184. Epub 2011 Dec 29.
45. Brandt T, Daroff RB. Physical therapy for benign paroxysmal positional vertigo. *Arch Otolaryngol*. 1980 Aug;106(8):484-5. doi: 10.1001/archotol.1980.00790320036009
46. Brandt T, Steddin S, Daroff RB. Therapy for benign paroxysmal positioning vertigo, revisited. *Neurology*. 1994 May;44(5):796-800. doi: 10.1212/wnl.44.5.796
47. Jung HJ, Koo JW, Kim CS, et al. Anxiolytics reduce residual dizziness after successful canalith repositioning maneuvers in benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol*. 2012 Mar;132(3):277-84. doi: 10.3109/00016489.2011.637179. Epub 2011 Dec 27.
48. Li W, Sun J, Zhao Z, et al. Efficacy of Epley's maneuver plus betahistine in the management of PC-BPPV: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Mar 31;102(13):e33421. doi: 10.1097/MD.00000000000033421
49. Jalali MM, Gerami H, Saberi A, Razaghi S. The Impact of Betahistine versus Dimenhydrinate in the Resolution of Residual Dizziness in Patients with Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Randomized Clinical Trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020 May;129(5):434-40. doi: 10.1177/0003489419892285. Epub 2019 Dec 6.
50. Hong X, Christ-Franco M, Moher D, et al. Vitamin D Supplementation for Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Systematic Review. *Otol Neurotol*. 2022 Aug 1;43(7):e704-e711. doi: 10.1097/MAO.0000000000003586
51. Jeong SH, Kim JS, Kim HJ, et al. Prevention of benign paroxysmal positional vertigo with vitamin D supplementation: A randomized trial. *Neurology*. 2020 Sep 1;95(9):e1117-e1125. doi: 10.1212/WNL.0000000000010343. Epub 2020 Aug 5.

52. Lacour M, Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo: elucidation of mechanisms of action. *CNS Drugs*. 2001;15(11):853-70. doi: 10.2165/00023210-200115110-00004
53. Lacour M. Betahistine treatment in managing vertigo and improving vestibular compensation: clarification. *J Vestib Res*. 2013;23(3):139-51. doi: 10.3233/VES-130496
54. Kaur J, Shamanna K. Management of Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Comparative Study between Epleys Manoeuvre and Betahistine. *Int Tinnitus J*. 2017 Jun 1;21(1):30-4. doi: 10.5935/0946-5448.20170007
55. Wu P, Cao W, Hu Y, Li H. Effects of vestibular rehabilitation, with or without betahistine, on managing residual dizziness after successful repositioning manoeuvres in patients with benign paroxysmal positional vertigo: a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019 Jun 18;9(6):e026711. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026711
56. Ke Y, Ma X, Jing Y, et al. Risk factors for residual dizziness in patients with benign paroxysmal positional vertigo after successful repositioning: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022 Jul;279(7):3237-56. doi: 10.1007/s00405-022-07288-9. Epub 2022 Feb 26.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.07.2024/04.10.2024/07.10.2024

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.

This investigation has not been sponsored. There are no conflict 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.

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

Замерград М.В. <https://orcid.org/0000-0002-0193-2243>

Зайцева О.В. <https://orcid.org/0000-0002-4975-1310>

Гусева А.Л. <https://orcid.org/0000-0002-7988-4229>

Лиленко С.В. <https://orcid.org/0000-0001-9858-5219>

Мельников О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3728-4150>

Байбакова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-3430-6273>

Воронов В.А. <https://orcid.org/0000-0003-4604-5039>