

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, № 6

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(6):1–144.

Подписано в печать 13.12.2024.

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/

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ

*Парфенов В.А., Давыдов О.С., Чурюканов М.В., Головачева В.А.,
Евзиков Г.Ю., Исайкин А.И., Бахтадзе М.А.*

Центральный поясничный стеноз. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ).....	4
---	---

ЛЕКЦИЯ

Кулеш А.А., Дёмин Д.А.

Маски инсульта и транзиторной ишемической атаки	11
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Головачева В.А., Головачева А.А.

Эффективность когнитивно-поведенческой терапии при хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли: проспективное рандомизированное исследование	21
--	----

*Новикова Е.С., Добрынина Л.А., Добрушина О.Р., Афанасьев М.А., Волик А.В.,
Гнедовская Е.В., Арина Г.А., Аристов В.В., Казанцева Д.А.*

Нейротренинг методом биологической обратной связи в коррекции эмоциональных изменений при ранней церебральной микроангиопатии	28
---	----

Николаевская А.О., Тювина Н.А., Тюльпин Ю.Г., Жилиева Ю.Г.

Характеристика психического состояния и репродуктивной функции в динамике у психически больных женщин с бесплодием	36
--	----

Головачева А.А., Головачева В.А.

Комплексное лечение пациентов с хронической неспецифической болью в спине и коморбидными нарушениями: проспективное клиническое исследование	45
--	----

Гришина Д.А., Старчина Ю.А., Соколов Е.А., Парфенов В.А.

Сравнительная эффективность терапии ингаляционным оксидом азота (аппарат «Тианокс») при умеренных когнитивных нарушениях	53
--	----

Медведев В.Э., Боголепова А.Н., Морозов Д.П., Квасников Б.Б.

Антидепрессивная и противотревожная эффективность и переносимость агомелатина при лечении депрессии после перенесенного COVID-19 в повседневной клинической практике (неинтервенционное исследование TELESFOR)	61
--	----

Быков К.В., Медведев В.Э.

Влияние эмоционального выгорания врачей-психиатров на результаты оказываемой ими помощи	71
---	----

Омарова М.А., Жиленкова О.Г., Бойко А.Н.

Оценка содержания микробных метаболитов в цереброспинальной жидкости лиц с радиологически изолированным синдромом	79
---	----

ОБЗОРЫ

Бойко Е.А., Малыгин В.Л., Глушенко Е.И.

Особенности детско-родительских отношений в семьях детей с церебральным параличом и рассеянным склерозом (обзор литературы)	83
---	----

Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г., Майорова Л.А.

Витамины и другие нутриенты, поддерживающие гомеостаз оксида азота и противодействующие формированию эндотелиопатии	89
---	----

Ахмеджанова Л.Т., Табеева Г.Р., Мандра Е.В.

Болевой синдром и когнитивные функции — борьба за когнитивный резерв	97
--	----

Захаров Д.В., Кокарева Д.Д.

Коморбидность снорей и депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона, их взаимное влияние на выраженность симптоматики и успех проводимой терапии	105
---	-----

Косивцова О.В., Старчина Ю.А., Шоев Б.А.

Коморбидные расстройства и их возможная профилактика у пациентов с вестибулярным головокружением	112
--	-----

Гришина Д.А., Локшина А.Б., Соколов Е.А.

Ведение пациентов с когнитивными нарушениями в пожилом возрасте	118
---	-----

КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ

*Куренков А.Л., Клочкова О.А., Змановская В.А., Фальковский И.В., Кенис В.М.,
Владыкина Л.Н., Красавина Д.А., Носко А.С., Рычкова Л.В., Каримова Х.М.,
Бурсагова Б.И., Намазова-Баранова Л.С., Мамедъяров А.М., Кузнецова Л.М.,
Донцов О.Г., Рыженков М.А., Буторина М.Н., Данков Д.М., Левитина Е.В.,
Попков Д.А., Рябых С.О., Агранович О.В., Киселева Т.И.,
Васильева О.Н., Зыков В.П., Михнович В.И., Белогорова Т.А.*

Обновленный и дополненный Российский консенсус по применению многоуровневых инъекций abobotulinumtoxin A у детей	125
--	-----

*Краснов В.С., Власов Я.В., Евдошенко Е.П., Коробко Д.С.,
Матсон М.Д., Нилов А.И., Соколова А.А., Тотолян Н.А.,
Хачанова Н.В., Шумилина М.В., Давыдовская М.В.*

Заболевания спектра оптиконевромиелита, вопросы терминологии и терапии: обновленное консенсусное мнение	134
---	-----

НЕКРОЛОГ

Памяти Татьяны Граниевны Вознесенской	144
---	-----

RECOMMENDATIONS OF THE EXPERTS

*Parfenov V.A., Davydov O.S., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A.,
Evzikov G. Yu., Isaikin A.I., Bakhtadze M.A.*

Central lumbar stenosis. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RASP)	4
--	---

LECTURE

Kulesh A.A., Demin D.A.

Stroke and transient ischemic attack mimickers	11
--	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.

Efficacy of cognitive behavioral therapy in chronic migraine and medication overuse headache: a prospective randomized trial	21
---	----

*Novikova E.S., Dobrynina L.A., Dobrushina O.R., Afanasev M.A., Volik A.V.,
Gnedovskaya E.V., Arina G.A., Aristova V.V., Kazantseva D.A.*

Biofeedback neurotraining in the correction of emotional changes in early cerebral small vessel disease	28
---	----

Nikolaevskaya A.O., Tyuvina N.A., Tulpin Yu.G., Zhilyaeva Yu.G.

Features of mental state and reproductive function in dynamics in mentally ill women with infertility	36
---	----

Golovacheva A.A., Golovacheva V.A.

Complex treatment of patients with chronic non-specific back pain and comorbid disorders: a prospective clinical study	45
---	----

Grishina D.A., Starchina Yu.A., Sokolov E.A., Parfenov V.A.

Comparative efficacy of inhaled nitric oxide therapy (Tianox device) in mild cognitive impairment	53
---	----

Medvedev V.E., Bogolepova A.N., Morozov D.P., Kvasnikov B.B.

Antidepressant and anxiolytic efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of depression after COVID-19 in daily clinical practice (non-interventional study TELESFOR)	61
---	----

Bykov K.V., Medvedev V.E.

The impact of emotional burnout in psychiatrists on the outcomes of the care they provide	71
---	----

Omarova M.A., Zhilenkova O.G., Boyko A.N.

Evaluation of the content of microbial metabolites in cerebrospinal fluid of individuals with radiologically isolated syndrome	79
---	----

REVIEWS

Boiko E.A., Malygin V.L., Glushchenko E.I.

Characteristics of the parent-child relationship in families of children with cerebral palsy and multiple sclerosis (literature review)	83
--	----

Torshin I. Yu., Gromova O.A., Chuchalin A.G., Mayorova L.A.

Vitamins and other nutrients that support nitric oxide homeostasis and counteract the development of endotheliopathy	89
---	----

Akhmedzhanova L.T., Tabeeva G.R., Mandra E.V.

Pain and cognitive functions – the battle for cognitive reserve	97
---	----

Zakharov D.V., Kokareva D.D.

Comorbidity of sialorrhea and depression in patients with Parkinson's disease, their mutual influence on the severity of symptoms and the success of therapy	105
---	-----

Kosivtsova O.V., Starchina Yu.A., Shoen B.A.

Comorbid disorders and their possible prevention in patients with vestibular vertigo	112
--	-----

Grishina D.A., Lokshina A.B., Sokolov E.A.

Management of patients with cognitive impairment in old age	118
---	-----

EXPERT CONSENSUS

*Kurenkov A.L., Klochkova O.A., Zmanovskaya V.A., Falkovskiy I.V.,
Kenis V.M., Vladykina L.N., Krasavina D.A., Nosko A.S.,
Rychkova L.V., Karimova Kh.M., Bursagova B.I., Namazova-Baranova L.S.,
Mamedyarov A.M., Kuzenkova L.M., Dontsov O.G., Ryzhenkov M.A.,
Butorina M.N., Dankov D.M., Levitina E.V., Popkov D.A.,
Ryabykh S.O., Agranovich O.V., Kiseleva T.I., Vasileva O.N.,
Zykov V.P., Mihnovich V.I., Belogorova T.A.*

Updated and revised Russian consensus on the use of multilevel injections of abobotulinumtoxin A in children.	125
--	-----

*Krasnov V.S., Vlasov Ya.V., Evdoshenko E.P., Korobko D.S.,
Matson M.D., Nilov A.I., Sokolova A.A., Totolian N.A.,
Khachanova N.V., Shumilina M.V., Davydovskaya M.V.*

Neuromyelitis optica spectrum disorders, terminology and therapeutic issues: amended consensus opinion	134
--	-----

IN MEMORIAM

In memory of Tatiana Gratsieva Voznesenskaya	144
--	-----

Центральный поясничный стеноз.

Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ)



Парфенов В.А.¹, Давыдов О.С.², Чурюканов М.В.^{1,3}, Головачева В.А.¹,
Евзиков Г.Ю.¹, Исайкин А.И.¹, Бахтадзе М.А.^{2,4}

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; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
общей патологии и патофизиологии», Москва; ³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии
им. акад. Б.В. Петровского», Москва; ⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8;

³Россия, 119991, Москва, Абрикосовский пер., 2; ⁴Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 4–5

Сужение центрального позвоночного канала на поясничном уровне (центральный поясничный стеноз — ЦПС) — одна из частых причин поясничной боли, инвалидности и спинальной операции в пожилом возрасте. Наиболее часто встречается приобретенный дегенеративный ЦПС, в развитии которого ведущее значение имеют суживающие просвет срединные грыжи межпозвоночных дисков с явлениями оссификации и краевые костные разрастания со стороны тел позвонков — остеофиты, гипертрофия фасеточных суставов с их медиальным смещением, гипертрофия желтой связки. Развитие ЦПС также может быть следствием спондилолистеза, послеоперационных изменений, ревматических заболеваний и других причин. В патогенезе ЦПС имеет значение как компрессия корешков конского хвоста за счет уменьшения размеров канала позвоночника, так и их ишемия, возникающая в результате сдавления корешковых сосудов и венозного застоя. ЦПС развивается в пожилом возрасте и преобладает у мужчин. Основное клиническое проявление ЦПС — нейрогенная (каудогенная) перемежающаяся хромота, которая возникает в виде боли, онемения и слабости в ногах при ходьбе или длительном стоянии, но проходит, когда пациент садится или останавливается и наклоняется вперед (сгибание в поясничном отделе позвоночника). Диагноз ЦПС подтверждается данными магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая выявляет сужение позвоночного канала и позволяет исключить специфические причины поясничной боли. Важно отметить, что ЦПС по данным МРТ часто встречается в пожилом возрасте, поэтому его выявление при отсутствии клинических проявлений не требует немедленного обсуждения перспективы хирургического лечения. Болевой синдром у пациентов с ЦПС по данным МРТ может носить скелетно-мышечный характер. Поэтому диагноз ЦПС должен включать в себя специфические клинические проявления и стеноз по данным МРТ. Пациентам с отсутствием клинических проявлений ЦПС, остеопорозом и тяжелой сопутствующей соматической патологией рекомендуется только консервативная терапия. Современное консервативное лечение ЦПС включает образовательную программу, лечебные упражнения (кинезиотерапию), психологические методы терапии (когнитивно-поведенческую терапию) при эмоциональных нарушениях, мануальную терапию, фармакотерапию. Комплексное консервативное лечение при ЦПС позволяет уменьшить боль, улучшить состояние пациентов и в ряде случаев увеличить дистанцию ходьбы.

Ключевые слова: центральный поясничный стеноз; кинезиотерапия; мануальная терапия; нестероидные противовоспалительные препараты; иглорефлексотерапия; когнитивно-поведенческая терапия; хирургическое лечение.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Давыдов ОС, Чурюканов МВ, Головачева ВА, Евзиков ГЮ, Исайкин АИ, Бахтадзе МА. Центральный поясничный стеноз. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-4-10

Central lumbar stenosis. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RASP)

Parfenov V.A.¹, Davydov O.S.², Churyukanov M.V.^{1,3}, Golovacheva V.A.¹, Evzikov G. Yu.¹, Isaikin A.I.¹, Bakhtadze M.A.^{2,4}

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;

²Research Institute for General Pathology and Pathophysiology, Moscow; ³Academician B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow; ⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia;

³2, Abrikosovskiy Lane, Moscow 119991, Russia; ⁴1, Ostrovityanova St., Build. 4–5, Moscow 117997, Russia

Narrowing of the central spinal canal in the lumbar spine (central lumbar stenosis, CLS) is one of the most common causes of lumbar pain, disability and spinal surgery in the elderly. The most common is acquired degenerative CLS, in which the main role play lumen-narrow-

ing medial intervertebral disc herniating with ossification phenomena and marginal bone proliferation on the sides of the vertebral bodies — osteophytes, hypertrophy of the facet joints with their medial displacement, hypertrophy of the yellow ligament. The development of CLS can also be a consequence of spondylolisthesis, postoperative changes, rheumatic diseases and other causes. Both the compression of the cauda equine roots due to narrowing of the spinal canal and their ischemia, caused by compression of the radicular vessels and venous congestion play an important role in the pathogenesis of CLS. CLS develops in elderly age and occurs predominantly in men. The main clinical manifestation of CLS is neurogenic (caudogenic) intermittent claudication, which manifests as pain, numbness and weakness in the legs when the patient walks or stands for a long time but subsides when the patient sits or stands and bends forwards (flexion in the lumbar spine). The diagnosis of CLS is confirmed by magnetic resonance imaging (MRI), which shows a narrowing of the spinal canal and makes it possible to rule out specific causes of lumbar pain. It is important to note that, according to MRI, CLS often occurs at an older age, so its detection in the absence of clinical manifestations does not require an immediate discussion of the prospects of surgical treatment. Pain in patients with CLS according to MRI may be musculoskeletal in nature. Therefore, the diagnosis of CLS should include specific clinical manifestations and stenosis on MRI. In patients without clinical manifestations of CLS, osteoporosis and severe concomitant somatic diseases, only conservative therapy is recommended. Modern conservative treatment of CLS includes an educational program, therapeutic exercises (kinesiotherapy), psychological therapy methods for emotional disorders (cognitive-behavioral therapy), manual therapy and pharmacotherapy. Complex conservative treatment of CLS can reduce pain, improve the patient's condition and in some cases increase the patient's walking distance.

Keywords: central lumbar stenosis; kinesiotherapy; manual therapy; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; acupuncture; cognitive behavioral therapy; surgical treatment.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Davydov OS, Churyukanov MV, Golovacheva VA, Evzikov GYu, Isaikin AI, Bakhtadze MA. Central lumbar stenosis. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RASP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(6):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-4-10

Поясничная боль занимает одно из первых мест по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья; с ней связаны значительные социально-экономические потери общества, обусловленные временной утратой трудоспособности [1].

Поясничный стеноз — сужение центрального позвоночного канала (центральный поясничный стеноз — ЦПС) или межпозвоночного отверстия (латеральный стеноз) — одна из частых причин поясничной боли в пожилом возрасте [2–6]. Распространенность ЦПС увеличивается с возрастом, частота клинически значимого ЦПС составляет 1,9% в возрасте 40–49 лет, 4,8% в 50–59 лет, 5,5% в возрасте 60–69 лет и 10,8% в возрасте 70–79 лет [7]. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) признаки ЦПС выявляются примерно у половины людей пожилого возраста, однако у большинства (80%) из них не отмечается значимых клинических проявлений этого заболевания [5]. Пациентам, которые имеют легкие клинические проявления или выраженные проявления на фоне остеопороза и тяжелой сопутствующей соматической патологии либо отказываются от операции, рекомендуется проведение только консервативной терапии. Лечебные мероприятия направлены на улучшение качества жизни пациентов, увеличение дистанции ходьбы, а также на профилактику прогрессирования ЦПС. Рекомендации по консервативному ведению пациентов с ЦПС были подготовлены зарубежными экспертами [8–10], но они недостаточно известны в нашей стране. Внимание врачей акцентируется преимущественно на хирургических методах лечения [11, 12]. Это послужило основанием для написания данной статьи, подготовленной экспертами Российского общества по изучению боли (РОИБ) и направленной на обсуждение консервативных методов терапии. Ранее экспертами РОИБ были уже опубликованы рекомендации по ведению острой неспецифической боли в нижней части спины (НБНЧС) [13], хронической НБНЧС [14], дис-

когенной пояснично-крестцовой радикулопатии [15] и цервикалгии [16].

Причины и факторы риска развития

ЦПС может быть приобретенным и врожденным. Приобретенный стеноз обнаруживается значительно чаще врожденного. Наиболее часто встречается приобретенный дегенеративный ЦПС, в развитии которого ведущее значение имеют суживающие просвет позвоночного канала срединные оссифицированные грыжи межпозвоночных дисков в сочетании с деформирующим спондилезом, гипертрофия фасеточных суставов в сочетании с их медиальным смещением, гипертрофия желтой связки [2–6]. Обычно приобретенное сужение позвоночного канала дегенеративной природы возникает на нижнем поясничном уровне и может быть полисегментарным. ЦПС может также возникнуть вследствие спондилолистеза (дегенеративного, посттравматического или ятрогенного). В качестве других причин поясничного стеноза отмечают ревматические заболевания, эпидуральный липоматоз, болезнь Педжета, ахондроплазию и т. д.

Наряду с механической компрессией интрадуральных структур в патогенезе ЦПС большое значение имеет ишемия корешков конского хвоста, возникающая в результате сдавления корешковых сосудов и венозного застоя [2–6]. При разгибании и ходьбе клинические проявления ЦПС обычно усугубляются. Принято считать, что это вызвано повышением давления в канале. При сгибании позвоночника в поясничном отделе проявления ЦПС уменьшаются, что связано с уменьшением давления в канале.

В отличие от ЦПС, в развитии латерального поясничного стеноза имеют значение артропатия фасеточных суставов с формированием остеофитов, направленных в просвет латеральных каналов и межпозвоночных отверстий, а также латеральные оссифицированные грыжи межпозвоночных дисков, приводящие к стойкому сдавлению спинномозгового корешка [2–6].

Клиническая картина, течение, обследование и диагностика

Симптомы ЦПС, как правило, развиваются в возрасте старше 50 лет и постепенно нарастают, чаще встречаются у мужчин [2–6]. Ограничение передвижения из-за боли в спине и ногах (симптом нейрогенной хромоты) представляет собой наиболее частую причину обращения пациентов с ЦПС за медицинской консультацией. Боль обычно двусторонняя, нечетко локализованная, часто носит характер парестезий. При ходьбе она появляется в пояснице, распространяясь по мере продолжения ходьбы вниз, или, наоборот, возникает сначала в стопах, поднимаясь вверх. Для уменьшения боли пациенту обычно требуется не только остановиться, но и наклониться вперед, присесть (согнуть ноги в тазобедренных и коленных суставах). Многие пациенты передвигаются, сгибая позвоночник и коленные суставы для уменьшения боли. Пациенты часто отмечают быстрое появление или усиление боли в спине и ногах, онемение и слабость в них при подъеме по лестнице. У большинства больных феномен перемежающейся хромоты возникает на фоне уже длительно существующей боли в спине. По мере прогрессирования заболевания дистанция ходьбы постепенно сокращается и при выраженной клинической картине составляет 10–15 м. Пациенты часто испытывают боль и онемение в ногах, если вынуждены длительно стоять (постуральный вариант «перемежающейся каудогенной хромоты»). В редких случаях наблюдаются нарушения функции тазовых органов [2–6].

Неврологическое исследование в покое обычно не выявляет значимых нарушений, если ЦПС не сочетается с дискогенной поясничной радикулопатией или латеральным стенозом. Движения в поясничном отделе обычно не ограничены. При спондилолистезе часто определяется наличие гиперлордоза. На поздних стадиях заболевания у больных можно выявить клинические проявления нижнего вялого парализа и расстройства чувствительности преимущественно в дистальных отделах ног.

У большинства (80%) больных заболевание медленно прогрессирует, в остальных случаях течение стабильное или симптомы постепенно регрессируют. Причины возможного регресса симптоматики при сохранении сужения канала до настоящего времени не ясны.

Для диагностики ЦПС используют нагрузочную («маршевую») пробу на расстояние до 500 м, оценивая при ней появление боли, парестезий, нарушений чувствительности и парезов, угасание рефлексов и регресс этих симптомов, когда пациент останавливается, наклоняется вперед, садится либо ложится [4]. Можно использовать разгибательный (экстензионный) тест, при котором в ряде случаев возможно появление неврологической симптоматики при форсированном разгибании спины.

Диагноз ЦПС основывается на клинических данных и результатах нейровизуализации поясничного отдела позвоночника, которые подтверждают наличие стеноза и исключают наличие других специфических причин поясничной боли [2–6]. МРТ признана лучшим неинвазивным методом оценки степени сужения канала. Если МРТ противопоказана, рекомендуется выполнение компьютерной томографии (КТ) и КТ-миелографии [17].

Использование МРТ позволяет оценить размеры канала с визуализацией костных и мягкотканых структур

в трех плоскостях и определить степень их участия в формировании стеноза. Наиболее понятным и простым для оценки является переднезадний размер канала, который в норме должен составлять не менее 15 мм. Размер канала от 14 до 10 мм расценивается как относительный стеноз, менее 10 мм — как абсолютный стеноз. Важно оценить площадь поперечного сечения канала. На поясничном уровне она должна составлять не менее 100 мм². Уменьшение площади до 75 мм² расценивается как относительный стеноз, менее 75 мм² — как абсолютный стеноз. МРТ в T2-режиме представляется наиболее иллюстративным вариантом исследования и позволяет получить визуальную картину стеноза, близкую к миелографической.

Функциональная спондилография со сгибанием и разгибанием в дополнение к МРТ и КТ позволяет выявить нестабильность пораженного сегмента и определить лечебную тактику с учетом этого факта.

Дифференциальная диагностика ЦПС наиболее часто проводится с сосудистой перемежающейся хромотой, вызванной стенозирующим (преимущественно атеросклеротическим) поражением магистральных артерий ног [2–6]. Для дифференцирования вертеброгенного и ишемического происхождения перемежающейся хромоты можно использовать велосипедную пробу, при которой кручение педалей вызывает характерную боль при артериальном стенозе, а при поясничном стенозе, когда пациент сгибает туловище для удерживания ручек велотренажера при кручении педалей, боль не возникает. Это связывают с тем, что сгибание туловища увеличивает просвет канала и уменьшает внутриканальное давление. Для диагностики стеноза магистральных сосудов ног при подозрении на синдром Лериша используется дуплексное или триплексное ультразвуковое сканирование. В неясных случаях используют также электронейромиографию для исключения полиневропатии и других поражений периферической нервной системы.

Лечение

Хирургическое лечение ЦПС представляет собой одно из наиболее частых спинальных оперативных вмешательств у пациентов пожилого возраста. Однако значительному числу пациентов с ЦПС экстренное оперативное лечение не требуется [2–6, 8, 18].

Консервативная терапия рекомендуется следующим пациентам.

1. Пациенты с болью в спине и признаками ЦПС по данным МРТ, но без клинических проявлений перемежающейся хромоты. У таких пациентов боль может иметь скелетно-мышечную природу, например вследствие поражения фасеточных суставов, крестцово-подвздошного сочленения.
2. Пациенты с клиническими и нейровизуализационными проявлениями ЦПС, но при этом с высоким риском операционных осложнений вследствие тяжелой сопутствующей соматической патологии.
3. Пациенты с клиническими и нейровизуализационными проявлениями ЦПС на фоне выраженного остеопороза. Таким пациентам требуется длительная терапия остеопороза до проведения хирургического лечения.

При консервативной терапии наиболее эффективен комплексный (мультимодальный) подход, который включает образовательную программу для пациентов, лечебные уп-

ражнения (кинезиотерапию), мануальную терапию и психологические методы воздействия (когнитивно-поведенческую терапию) [9, 10, 19, 20]. После комплексного курса стационарной или амбулаторной терапии пациентам следует регулярно выполнять дома лечебные упражнения, что может привести к стойкому уменьшению выраженности боли и улучшению функциональных возможностей пациента. В части случаев лечение позволяет значимо увеличить дистанцию ходьбы, уменьшив главное клиническое проявление ЦПС.

Психологические методы терапии (когнитивно-поведенческая терапия) могут улучшить результаты комплексного лечения, особенно у пациентов с выраженными эмоциональными нарушениями, «болевым поведением» [9, 21].

В настоящее время нет рандомизированных исследований, которые показали бы эффективность при ЦПС образовательной программы, включающей информирование о причинах заболевания, прогнозе его течения, методах терапии и рекомендации сохранять двигательную активность. Однако эти методы эффективны при хронической неспецифической боли в спине при комбинации с кинезиотерапией [22]. Кинезиотерапия также эффективна при хронической скелетно-мышечной боли в спине и дискогенной поясничной радикулопатии [14, 15], которая отмечается у многих пациентов с ЦПС.

В ходе лечения требуется контроль специалиста, который постепенно увеличивает нагрузки, использует психологические методы терапии [23]. После курса терапии под контролем специалиста целесообразны регулярные умеренные физические нагрузки, особенно при согнутом корпусе, позволяющем исключить провокацию симптомов каудогенной хромоты (например, использование велотренажера). Лечебные упражнения в пожилом возрасте могут улучшить подвижность в поясничном и других отделах позвоночника, повысить выносливость, улучшить настроение [24]. Комбинация лечебных упражнений и мануальной терапии более эффективна, чем только лечебные упражнения [25]. Мануальная терапия рекомендуется экспертами по ведению пациентов с ЦПС [2, 3, 5, 6], однако ее эффективность как ведущего метода лечения без использования методов кинезиотерапии остается дискуссионной [26].

Значение медикаментозной терапии в лечении пациентов с ЦПС до настоящего времени четко не определено. Габапентин и прегабалин могут привести к незначительному снижению боли, но не улучшают функциональное состояние пациентов с ЦПС. Прием препаратов сопровождается частыми нежелательными явлениями, поэтому их использование остается дискуссионным, но оно возможно для достижения кратковременного противоболевого эффекта [27]. Многие эксперты не рекомендуют применение габапентина и прегабалина при ЦПС [8–10].

Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ЦПС не доказана [28], но они представляют собой наиболее часто назначаемые средства для снятия боли [5]. Их применение обоснованно, если боль и функциональные нарушения у пациента с ЦПС вызваны не только стенозом, но также неспецифическими причинами (фасеточный синдром, дисфункция крестцово-под-

вздошного сочленения и т. д.). При наличии сочетанной неспецифической поясничной боли НПВП способны уменьшить ее и улучшить функциональное состояние пациентов. Однако отдаленные эффекты длительного приема НПВП при ЦПС малоизучены [28]. В настоящее время не установлено достоверное преимущество какого-либо одного НПВП перед другими в отношении облегчения боли в спине [29, 30].

Препараты, содержащие опиоиды, могут оказать существенный краткосрочный противоболевой эффект при ЦПС, однако возможны существенные побочные эффекты и развитие зависимости [29], поэтому их применение не рекомендуется. Препараты на основе опиоидов (ненаркотические опиоидные анальгетики), например трамадол, могут применяться для кратковременного купирования высокоинтенсивной боли, если не эффективны другие методы обезболивания.

Парацетамол не рекомендуется при ЦПС, поскольку отмечена его неэффективность при боли в спине [31].

Ношение корсета позволяет незначительно уменьшить боль и улучшить ходьбу у некоторых пациентов, однако нет доказательств его эффективности, если не установлен факт нестабильности пораженных или примыкающих к ним сегментов [2–6, 18].

Иглорефлексотерапия широко используется при ЦПС, особенно в Китае; имеются данные, что ее использование при ЦПС позволяет уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациентов [32, 33]. Наиболее обоснованно использование иглорефлексотерапии вместе с образовательной программой и лечебными упражнениями.

Массаж мышц спины не является эффективным методом при ЦПС и не рекомендуется экспертами разных стран. Возможно использование массажа в комплексной терапии с кинезиотерапией и мануальной терапией. Различные методы физиотерапевтического лечения (электростимуляция, применение лазера, ультразвуковое лечение) не рекомендуются при ЦПС, так как нет доказательств их эффективности.

При ЦПС не доказана эффективность антидепрессантов, однако их применение, особенно дулоксетина, имеет определенное обоснование с учетом положительного эффекта дулоксетина у пациентов с хронической неспецифической поясничной болью [34]. Вероятно, прием антидепрессантов более эффективен, если у пациента с ЦПС имеется депрессивное расстройство.

Эпидуральное введение анестетиков (лидокаин) оказывает кратковременный обезболивающий эффект, эпидуральное введение глюкокортикоидов (ГК) может оказать более продолжительный эффект, но не приводит к длительному обезболивающему действию, не улучшает функциональное состояние пациентов в отдаленном периоде [9, 10, 19]. Нет убедительных доказательств того, что при эпидуральном введении комбинация «анестетик + ГК» лучше, чем введение одного анестетика [35]. Эпидуральное введение ГК не должно быть частым (не более 4 раз в год), оно связано с риском инфекционных осложнений, гипергликемии, остеопороза [36]. Отсутствие существенного эффекта от эпидурального введения ГК при ЦПС, вероятно, вызвано тем, что в патогенезе заболевания преобладает роль компрессии и ишемии, а не воспаления. Возможно, эффект от

эпидурального введения ГК наступит у пациентов, у которых боль и функциональные нарушения вызваны не только ЦПС, но и поражением фасеточных суставов и крестцово-подвздошного сочленения.

Консервативная терапия при ЦПС менее эффективна, чем при дискогенной компрессионной радикулопатии, так как вызывающие сужение канала патологические изменения (дискоостеофитные комплексы, гипертрофия желтой связки и фасеточных суставов) не могут регрессировать, в отличие от грыжи межпозвоночного диска.

Рекомендации по консервативному лечению пациентов с ЦПС

Recommendations for conservative treatment of patients with CLS

Метод	Уровень доказательности эффективности	Рекомендация
Информирование о причинах заболевания, прогнозе, методах терапии, рекомендация сохранять двигательную активность	Низкий	Использовать
Лечебные упражнения	Средний	«
Мануальная терапия в комбинации с другими методами (лечебными упражнениями)	«	«
Эпидуральное введение анестетиков и ГК	Низкий	Использовать не более 4 раз в год при отсутствии осложнений
НПВП внутрь	«	Использовать при сочетанной скелетно-мышечной боли
Прегабалин, габапентин	«	Использовать при наличии невропатической боли
Миорелаксанты	«	Использовать в комбинации с НПВП при сочетанной скелетно-мышечной поясничной боли
Психологические методы (когнитивно-поведенческая терапия, терапия осознанности)	«	Использовать в комбинации с образовательной программой, лечебными упражнениями
Иглорефлексотерапия	«	Использовать в комплексной консервативной терапии
Опиоидные препараты	«	Не использовать из-за опасности развития побочных эффектов, зависимости
Массаж мышц спины	Нет убедительных доказательств эффективности	Не использовать
Вытяжение	То же	« «
Ношение поясничного корсета	« «	Не использовать, если нет ортопедических показаний
Методы электротерапии, ультразвуковой терапии	« «	Не использовать

Рекомендации по консервативному лечению ЦПС представлены в таблице. В настоящее время нет методов лечения, которые бы доказали высокую эффективность. Наиболее изучены лечебные упражнения и мануальная терапия в комбинации с лечебными упражнениями, однако их отдаленный эффект мало изучен, поэтому их эффективность имеет среднюю степень доказательности. Многие методы (информирование пациентов, образовательная программа, психологические методы) представляются обоснованными, но отсутствуют большие рандомизированные исследования, метаанализы по их эффективности, поэтому уровень их доказательности остается низким.

Хирургическое вмешательство в большинстве случаев значительно уменьшает боль, улучшает ежедневную активность и качество жизни. Установка стабилизирующих систем при ЦПС обычно проводится при наличии нестабильности позвоночно-двигательного сегмента на оперируемом уровне. Однако нет убедительных доказательств того, что установка стабилизирующей системы улучшает результаты декомпрессии [37].

Преимущество хирургического лечения ЦПС над консервативным в отношении уменьшения боли и улучшения функционального состояния было отмечено в опубликованном в 2011 г. системном анализе рандомизированных исследований [38], многих клинических исследованиях [39–42]. В Кокрейновском обзоре, опубликованном в 2016 г. и посвященном сравнению хирургического и консервативного лечения ЦПС, отмечается, что преимущество хирургического метода не столь значительно в отношении снижения боли и улучшения функционального состояния, частота осложнений операции колеблется в диапазоне от 10 до 24%, поэтому пациент перед направлением на операцию должен быть проинформирован об эффективности хирургического лечения, возможностях консервативного лечения и риске осложнений после операции [18].

Профилактика

Методы профилактики ЦПС малоизученны, однако для профилактики боли в спине большое значение имеют избегание чрезмерных физических нагрузок (подъем тяжестей, ношение тяжелой сумки в одной руке и т. п.), переохлаждения; исключение длительных статических нагрузок (длительное сидение, пребывание в неудобном положении и др.); регу-

лярная физическая активность: занятия лечебной гимнастикой, плавание, пешие прогулки.

Эффективны образовательные программы: избегание чрезмерных нагрузок, длительного пребывания в статических и неудобных позах, правильные способы подъема тяжестей и т. п. Целесообразны программы гимнастики на рабочем месте, эргономичной организации рабочего места у офисных работников. При этом следует учитывать индивидуальные предпочтения работников.

Заключение

В настоящее время разработаны эффективные методы диагностики и лечения ЦПС. Использование в реальной практике рекомендаций экспертов по боли в спине существенно снижает повторные обращения пациентов, объем необоснованных обследований и назначаемых лекарственных средств. Внедрение в реальную практику научно обоснованных рекомендаций может существенно улучшить ведение пациентов с ЦПС в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: *Lancet*. 2020 Nov 14;396(10262):1562. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32226-1
- Katz JN, Harris MB. Clinical practice. Lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med*. 2008 Feb 21;358(8):818–25. doi: 10.1056/NEJMcп0708097
- Jensen RK, Jensen TS, Koes B, Hartvigsen J. Prevalence of lumbar spinal stenosis in general and clinical populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J*. 2020 Sep;29(9):2143–63. doi: 10.1007/s00586-020-06339-1. Epub 2020 Feb 24.
- 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.)].
- Walter KL, O'Toole JE. Lumbar Spinal Stenosis. *JAMA*. 2022 Jul 19;328(3):310. doi: 10.1001/jama.2022.6137
- Katz JN, Zimmerman ZE, Mass H, Makhni MC. Diagnosis and Management of Lumbar Spinal Stenosis: A Review. *JAMA*. 2022 May 3;327(17):1688–99. doi: 10.1001/jama.2022.5921
- Yabuki S, Fukumori N, Takegami M, et al. Prevalence of lumbar spinal stenosis, using the diagnostic support tool, and correlated factors in Japan: a population-based study. *J Orthop Sci*. 2013 Nov;18(6):893–900. doi: 10.1007/s00776-013-0455-5. Epub 2013 Aug 21. Erratum in: *J Orthop Sci*. 2013 Nov;18(6):901.
- Rousing R, Jensen RK, Fruensgaard S, et al. Danish national clinical guidelines for surgical and nonsurgical treatment of patients with lumbar spinal stenosis. *Eur Spine J*. 2019 Jun;28(6):1386–96. doi: 10.1007/s00586-019-05987-2. Epub 2019 May 16.
- Ammendolia C, Hofkirchner C, Plener J, et al. Non-operative treatment for lumbar spinal stenosis with neurogenic claudication: an updated systematic review. *BMJ Open*. 2022 Jan 19;12(1):e057724. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057724
- Bussieres A, Cancelliere C, Ammendolia C, et al. Non-Surgical Interventions for Lumbar Spinal Stenosis Leading To Neurogenic Claudication: A Clinical Practice Guideline. *J Pain*. 2021 Sep;22(9):1015–39. doi: 10.1016/j.jpain.2021.03.147. Epub 2021 Apr 12.
- Яриков АВ, Смирнов ИИ, Перлмуттер ОА и др. Стеноз позвоночного канала поясничного отдела позвоночника. *Клиническая практика*. 2020;11(3):50–60. doi: 10.17816/clinpract34032
- [Yarikov AV, Smirnov II, Perlmutter OA, et al. Stenosis of the Vertebral Canal of the Lumbar Spine. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice*. 2020;11(3):50–60. doi: 10.17816/clinpract34032 (In Russ.)].
- Никитин АС, Камчатнов ПР. Нейрогенная перемежающаяся хромота у больных с поясничным дегенеративным стенозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):7–11. doi: 10.17116/jnevro20211210517
- [Nikitin AS, Kamchatnov PR. Neurogenic intermittent claudication in patients with degenerative lumbar stenosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5):7–11. doi: 10.17116/jnevro20211210517 (In Russ.)].
- 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.)].
- 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). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7–16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
- Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(2S):7–16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):15–24. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-15-24
- [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):15–24. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-15-24 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Неспецифическая боль в шее (цервикалгия). Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):4–12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12
- [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Non-specific neck pain (cervicalgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):4–12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12 (In Russ.)].
- Alsaleh K, Ho D, Rosas-Arellano MP, et al. Radiographic assessment of degenerative lumbar spinal stenosis: is MRI superior to CT? *Eur Spine J*. 2017 Feb;26(2):362–7. doi: 10.1007/s00586-016-4724-9. Epub 2016 Sep 23.
- Zaina F, Tomkins-Lane C, Carragee E, Negrini S. Surgical versus non-surgical treatment for lumbar spinal stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 29;2016(1):CD010264. doi: 10.1002/14651858.CD010264.pub2
- Jacobi S, Beynon A, Dombrowski SU, et al. Effectiveness of Conservative Nonpharmacologic Therapies for Pain, Disability, Physical Capacity, and Physical Activity Behavior in Patients With Degenerative Lumbar Spinal Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021 Nov;102(11):2247–60.e7. doi: 10.1016/j.apmr.2021.03.033. Epub 2021 Apr 29.
- Ammendolia C, Cote P, Southerst D, et al. Comprehensive Nonsurgical Treatment Versus Self-directed Care to Improve Walking Ability in Lumbar Spinal Stenosis: A Randomized Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018 Dec;99(12):2408–

- 19.e2. doi: 10.1016/j.apmr.2018.05.014. Epub 2018 Jun 20.
21. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 2;2014(9):CD000963. doi: 10.1002/14651858.CD000963.pub3
22. Hernandez-Lucas P, Leiros-Rodriguez R, Lopez-Barreiro J, Garcia-Soidan JL. Is the combination of exercise therapy and health education more effective than usual medical care in the prevention of non-specific back pain? A systematic review with meta-analysis. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):3107-16. doi: 10.1080/07853890.2022.2140453
23. Comer C, Williamson E, McIlroy S, et al. Exercise treatments for lumbar spinal stenosis: A systematic review and intervention component analysis of randomised controlled trials. *Clin Rehabil*. 2024 Mar;38(3):361-74. doi: 10.1177/02692155231201048. Epub 2023 Sep 16.
24. Di Lorito C, Long A, Byrne A, et al. Exercise interventions for older adults: A systematic review of meta-analyses. *J Sport Health Sci*. 2021 Jan;10(1):29-47. doi: 10.1016/j.jshs.2020.06.003. Epub 2020 Jun 7.
25. Schneider MJ, Ammendolia C, Murphy DR, et al. Comparative Clinical Effectiveness of Nonsurgical Treatment Methods in Patients With Lumbar Spinal Stenosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2019 Jan 4;2(1):e186828. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2018.6828
26. National Guideline Centre (UK). Evidence review for manual therapy for chronic primary pain: Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: treatment of all chronic pain and management of chronic primary pain: Evidence review I. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Apr. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33939359/>
27. Martinez T, Mariscal G, de la Rubia Orti JE, Barrios C. Efficacy and safety of pregabalin and gabapentin in spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023 Nov 29;14:1249478. doi: 10.3389/fphar.2023.1249478
28. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1269-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210597. Epub 2017 Feb 2.
29. Pinto RZ, Maher CG, Ferreira ML, et al. Drugs for relief of pain in patients with sciatica: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Feb 13;344:e497. doi: 10.1136/bmj.e497
30. Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJA, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Sciatica: An Updated Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017 Apr 15;42(8):586-94. doi: 10.1097/BRS.0000000000002092
31. 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
32. Kim KH, Kim TH, Lee BR, et al. Acupuncture for lumbar spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2013 Oct;21(5):535-56. doi: 10.1016/j.ctim.2013.08.007. Epub 2013 Aug 20.
33. Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, et al; Acupuncture Trialists' Collaboration. Acupuncture for Chronic Pain: Update of an Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Pain*. 2018 May;19(5):455-74. doi: 10.1016/j.jpain.2017.11.005. Epub 2017 Dec 2.
34. Skljarevski V, Zhang S, Desai D, et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain*. 2010 Dec;11(12):1282-90. doi: 10.1016/j.jpain.2010.03.002. Epub 2010 May 15.
35. Meng H, Fei Q, Wang B, et al. Epidural injections with or without steroids in managing chronic low back pain secondary to lumbar spinal stenosis: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Aug 13;9:4657-67. doi: 10.2147/DDDT.S85524
36. Manchikanti L, Cash KA, McManus CD, et al. Lumbar interlaminar epidural injections in central spinal stenosis: preliminary results of a randomized, double-blind, active control trial. *Pain Physician*. 2012 Jan-Feb;15(1):51-63.
37. Machado GC, Ferreira PH, Harris IA, et al. Effectiveness of surgery for lumbar spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Mar 30;10(3):e0122800. doi: 10.1371/journal.pone.0122800
38. Kovacs FM, Urrutia G, Alarcon JD. Surgery versus conservative treatment for symptomatic lumbar spinal stenosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011 Sep 15;36(20):E1335-51. doi: 10.1097/BRS.0b013e31820c97b1
39. Atlas SJ, Keller RB, Robson D, et al. Surgical and nonsurgical management of lumbar spinal stenosis: four-year outcomes from the maine lumbar spine study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Mar 1;25(5):556-62. doi: 10.1097/00007632-200003010-00005
40. Malmivaara A, Sätis P, Heliövaara M, et al; Finnish Lumbar Spinal Research Group. Surgical or nonoperative treatment for lumbar spinal stenosis? A randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007 Jan 1;32(1):1-8. doi: 10.1097/01.brs.0000251014.81875.6d
41. Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et al. Surgical versus nonoperative treatment for lumbar spinal stenosis four-year results of the Spine Patient Outcomes Research Trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010 Jun 15;35(14):1329-38. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181e0f04d
42. Delitto A, Piva SR, Moore CG, et al. Surgery versus nonsurgical treatment of lumbar spinal stenosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015 Apr 7;162(7):465-73. doi: 10.7326/M14-1420

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.08.2024/01.11.2024/02.11.2024

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.

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

Давыдов О.С. <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>

Чурюканов М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6542-1963>

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

Евзиков Г.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-6715-6021>

Исайкин А.И. <https://orcid.org/0000-0003-4950-144X>

Бахтадзе М.А. <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>

Маски инсульта и транзиторной ишемической атаки



Кулеш А.А.¹, Дёмин Д.А.²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь;

²ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань

¹Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²Россия, 414011, Астрахань, ул. Покровская Роша, 4

У 1,4–6,5% пациентов, поступающих в приемное отделение с подозрением на инсульт, выявляется другое заболевание (маска инсульта). Установление природы неврологического эпизода (инсульт или его маска) определяет дальнейшее ведение пациента как в диагностическом, так и в терапевтическом аспекте. Ошибка чревата задержкой терапии основного заболевания — инсульта, эпилепсии, энцефалопатии Вернике и пр. При этом дифференциальная диагностика остается преимущественно клинической задачей, решению которой в какой-то степени способствуют инструментальные методы исследования. В настоящей статье представлены подходы к дифференциации инсульта, транзиторной ишемической атаки и их основных масок: метаболических энцефалопатий, мигрени, эпилептических приступов, периферических вестибулярных заболеваний, а также функционального неврологического расстройства.

Ключевые слова: инсульт; транзиторная ишемическая атака; маски; мигрень; эпилепсия.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Дёмин ДА. Маски инсульта и транзиторной ишемической атаки. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):11–20. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-11-20

Stroke and transient ischemic attack mimickers

Kulesh A.A.¹, Demin D.A.²

¹Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm;

²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, Astrakhan

¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ²4, Pokrovskaya Rosha St., Astrakhan 414011, Russia

In 1.4–6.5% of patients admitted to the emergency department with suspected stroke, another condition is diagnosed (stroke mimicker, SM). Type of neurological event (stroke or SM) determines further patient management, both in terms of diagnostics and treatment. An error leads to a delay in the treatment of the underlying disease — stroke, epilepsy, Wernicke's encephalopathy, etc. At the same time, differential diagnosis remains primarily a clinical task, facilitated to some extent by instrumental research methods. This article presents approaches to the differentiation of stroke, transient ischemic attack and their mimickers: metabolic encephalopathies, migraine, epileptic seizures, peripheral vestibular diseases and functional neurological disorders.

Keywords: stroke; transient ischemic attack; masks; migraine; epilepsy.

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

For reference: Kulesh AA, Demin DA. Stroke and transient ischemic attack mimickers. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(6):11–20. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-11-20

Первая задача, которую нужно решить врачу-неврологу при поступлении в приемное отделение пациента с подозрением на инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), — определить, имеет данный эпизод сосудистую природу или нет. В первом случае запускается строго регламентированный процесс диагностики (включая инвазивные методы) и лечения (в том числе реперфузионная терапия), который, как правило, не имеет обратного хода. Так, в силу ряда административных и экономических причин, проведение тромболизиса обязывает к постановке диагноза «инсульт» даже в случае, если дальнейшее обследование и наблюдение за пациентом не подтверждает первичный диагноз. Это влечет за собой гипердиагностику инсульта, повышение нагрузки на профильные отделения и снижение качества оказания медицинской помощи. Если же при первом обследовании эпизод трактуется как несосудистый,

то необходима диагностика конкретного заболевания, которое имитировало инсульт [1]. В нашей стране у многих пациентов, направляемых в стационар с диагнозом «инсульт», в действительности имеются другие заболевания: периферическая вестибулопатия, мигрень, эпилепсия, метаболическая энцефалопатия и др. [2]. Однако часто истинный диагноз не устанавливается и затраченные на первичное обследование (КТ-ангиография, КТ-перфузия, МРТ) средства возмещаются за счет более «дорогостоящего» диагноза «инсульт». В результате пациент не получает лечения существующего заболевания, что в ряде случаев (например, при энцефалопатии Вернике или эпилепсии) может привести к негативным клиническим последствиям.

В настоящей статье мы представили подходы к дифференциальной диагностике инсульта, ТИА и их основных масок.

Эпидемиология

В крупных центрах у 1,4–6,5% от числа всех пациентов, поступающих с диагнозом «инсульт», наблюдаются его маски [3, 4]. В систематическом обзоре L.M. Gibson и W. Whiteley [5] (29 исследований; n=8839) каждый четвертый пациент с подозрением на инсульт имел другой диагноз, однако не все пациенты госпитализировались в специализированные инсультные центры. Наиболее частым имитатором инсульта были эпилептические приступы. Согласно исследованию NOR-TEST, у молодых пациентов с подозрением на инсульт в 1/3 случаев наблюдается его маска, чаще всего — мигрень [6]. В группе пациентов, которым проведен системный тромболизис, маски инсульта отмечены в 3,5% (регистр GWTG-Stroke, США; n = 72 582) — 4,1% случаев (международный регистр SITS; n = 10 436), при этом наиболее часто в роли имитатора в обоих регистрах выступали функциональное неврологическое расстройство, мигрень и эпилептические приступы [7, 8]. По данным отечественных исследований, наиболее частыми масками ишемического инсульта или ТИА являются периферические вестибулопатии, энцефалопатия Вернике и дисциркуляторная энцефалопатия (9%) [9].

Метаболические энцефалопатии

Первый этап диагностики масок инсульта — догоспитальный. Всем пациентам с подозрением на инсульт необходима оценка уровня глюкозы крови, так как **гипогликемия** может вызывать не только глобальную церебральную дисфункцию, но и фокальный дефицит (гемипарез, афазия, атаксия и др.). Помимо клинической имитации инсульта, возможна и радиологическая: при гипогликемии могут наблюдаться гиподенсивная зона на КТ (не соответствует сосудистому бассейну, сопровождается отеком) и позитивные на диффузионно-взвешенных изображениях очаги (в коре, субкортикальном белом веществе, базальных ганглиях, валике мозолистого тела; регрессируют при коррекции уровня глюкозы крови) [10, 11].

Гипергликемия также может имитировать инсульт при развитии диабетической стрიაпатии — редкого осложнения сахарного диабета, признаками которого являются острая гемихорея-гемибаллизм, гипертензивность полосатого тела на КТ и его гиперинтенсивность на МРТ-T1. Синдром чаще наблюдается при плохом контроле сахарного диабета 2-го типа у женщин пожилого возраста [12].

К метаболическим церебральным поражениям также относится **энцефалопатия Вернике**. Ее следует подозревать у пациентов с жалобами на головокружение и/или неустойчивость, двоение или при развитии острых/подострых когнитивных нарушений при наличии состояний, predisposing к дефициту тиамина. К ним относятся: злоупотребление алкоголем, нутритивная недостаточность, неукротимая рвота беременных, опухоли, химиотерапия, заболевания органов желудочно-кишечного тракта и операции на них, нервная анорексия и др. На наличие энцефалопатии Вернике указывают симметричный горизонтальный вызванный взором нистагм (в том числе в сочетании с вертикальным нистагмом), двусторонний положительный импульсный тест поворота головы (проба Хальмаги), туловищная атаксия, дисметрия, нарушение функции отводящего нерва (возможно, двустороннее), межъядерная офтальмоплегия, парез зрения, полная наруж-

ная офтальмоплегия без птоза, антероградная амнезия [13–15]. Для постановки диагноза используются критерии Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS) 2010 г. [16]. Важное диагностическое значение имеет положительный ответ на высокоинтенсивную парентеральную терапию тиамином. КТ малоинформативна в дифференциальной диагностике, изменения на МРТ могут отсутствовать у каждого второго пациента, особенно при раннем назначении тиамина. Типичные симметричные зоны изменения МР-сигнала наблюдаются в перивентрикулярных областях таламусов (симптом «хоккейной клюшки»), гипоталамуса, сосцевидных тел, в околоводопроводной зоне и дне IV желудочка (рис. 1).

К другим токсико-метаболическим поражениям, способным имитировать инсульт, относятся: **почечная (уремическая), печеночная, сепсис-ассоциированная энцефалопатия**. Их диагностика требует комплексного клинического, радиологического и лабораторного обследования. Также оценка общесоматического статуса необходима для выявления **синдрома MICROS** (metabolic insult causing re-expression of old stroke), при котором у пациентов возникает повторное появление / ухудшение симптомов ранее перенесенного инсульта в условиях текущей соматической патологии (чаще — инфекции) [17].

Мигрень

Мигрень с аурой. У 2,2% пациентов, поступивших с диагнозом «инсульт», выявляется его маска в форме мигрени (в когорте пациентов, которым проведен тромболизис, — у 0,5%) [18]. На долю мигрени приходится один из десяти всех случаев масок инсульта [19], при этом наиболее распространенными типами ауры мигрени являются сенсорная и стволовая (в том числе вестибулярная) [20].

Основные клинические отличия мигрени от инсульта/ТИА заложены в диагностических критериях данного типа цефалгии [21] и представлены в табл. 1 с комментариями (выделены курсивом). Важно отметить: пациенты часто испытывают трудности с описанием симптомов ауры, что требует структурированного опроса со стороны врача [22–24].

Серьезные дифференциально-диагностические трудности могут возникнуть при **гемиплегической мигрени** — редкой форме мигрени, при которой возникает односторонняя слабость в конечностях. Приступы чаще дебютируют в подростковом возрасте [25]. Важно, что двигательные симптомы не бывают единственным типом ауры: как правило, возникает зрительная, сенсорная и далее — моторная аура (при этом слабость чаще начинается с кисти) [26, 27]. Почти у половины пациентов парез сохраняется более 60 мин, выходя за стандартный временной диапазон ауры. Мигренозная головная боль обычно возникает во время ауры, может быть контра- или ипсилатеральна парезу [28]. Также мигренозная головная боль в сочетании с неврологическим дефицитом может наблюдаться при **синдроме HaNDL** (transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis). Для данного заболевания характерны инфекционный продром, очаговый дефицит (чаще гемипарез, гемигипестезия, афазия) и цефалгия, а при ликвородиагностике — лимфоцитарный плеоцитоз [29].

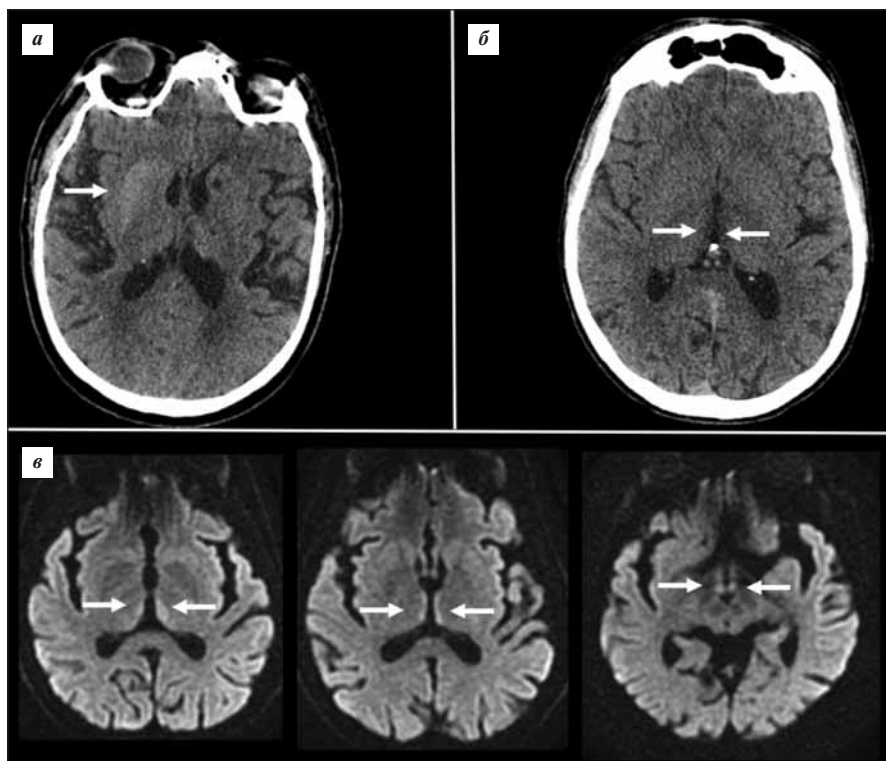


Рис. 1. Клинические примеры метаболической энцефалопатии, имитирующей инсульт (МРТ-изображения).

а — пациент 38 лет с сахарным диабетом 2-го типа. В день поступления у пациента возникли непроизвольные движения в левых конечностях. При поступлении — гемихорея слева. Гликемия 26 ммоль/л. При проведении КТ головного мозга визуализирована гиперденсивная зона в области правого полосатого тела (скорлупа и головка хвостатого ядра), характерная для диабетической стриатопатии. По мере нормализации гликемии симптоматика регрессировала;

б — пациент 39 лет, злоупотребляющий алкоголем, в последнее время из-за тошноты стал ограничивать себя в приеме пищи. В течение недели ухудшились когнитивные функции, ходьба, появилась апатия, а за день до поступления — двоение. В неврологическом статусе — ограничение движений глаз во все стороны (симптом «замороженных» глаз), туловищная атаксия и выраженные когнитивные нарушения. На КТ головного мозга визуализированы гиподенсивные зоны вдоль стенок III желудочка. Установлен диагноз энцефалопатии Вернике, назначена парентеральная терапия тиамином;

в — пациент 47 лет, ежедневно употребляет пивные напитки. За день до поступления у пациента возникли головокружение и неустойчивость при ходьбе. В неврологическом статусе — интенсивный симметричный горизонтальный индуцированный взором нистагм и туловищная атаксия. На КТ головного мозга — без патологии. Установлен диагноз энцефалопатии Вернике, назначен тиамин. На 3-и сутки выполнена МРТ головного мозга, визуализированы зоны повышения МР-сигнала по T2-ВИ с ограничением диффузии вокруг III желудочка (гипоталамусы и ядра таламуса, симптом «хоккейной клюшки»), а также от сосцевидных тел

Fig. 1. Clinical examples of metabolic encephalopathy mimicking stroke (MRI images). *a* — a 38-year-old patient with type 2 diabetes mellitus. On the day of admission, the patient developed involuntary movements in the left limbs. On admission — hemichorea on the left side. Blood glucose level — 26 mmol/L. CT scan of the brain revealed a hyperdense area in the right striatum (putamen and head of the caudate nucleus), characteristic of diabetic striatopathy. As glucose level in the blood normalized, the symptoms regressed;

б — a 39-year-old patient, alcohol abuser, recently began to restrict his food intake due to nausea. Within a week, cognitive and walking function deteriorated, apathy appeared, and double vision developed the day before admission. The neurological status is characterized by restricted eye movements in all directions (frozen eyes symptom), truncal ataxia and severe cognitive impairment. CT of the brain revealed hypodense zones along the walls of the third ventricle. A diagnosis of Wernicke's encephalopathy was made and parenteral therapy with thiamine was prescribed;

в — a 47-year-old patient who drinks beer daily. The day before admission, the patient developed dizziness and unsteadiness when walking. Neurological status is marked by symmetrical horizontal gaze nystagmus and truncal ataxia. CT scan of the brain showed no pathology. Wernicke's encephalopathy was diagnosed and thiamine was prescribed. On day 3, an MRI of the brain was performed, revealing areas of increased MR signal on T2-WI with diffusion restriction around the third ventricle (hypothalamus and thalamic nuclei, "hockey stick symptom") and from the mammillary bodies

При мигрени с аурой у одного-двух из трех пациентов выявляется фокальная гипоперфузия по данным КТ- или МР-перфузии, она часто наблюдается в «задних» отделах мозга, выходит за границу сосудистого бассейна (может охватывать все полушарие) и имеет менее выраженное увеличение среднего времени транзита контрастного агента, чем при артериальной ишемии, с минимальным снижением объема мозгового кровотока [30, 31]. Это отражает патогенез мигренозной ауры: кортикальная распространяющаяся депрессия обычно сопровождается кратковременной церебральной гиперперфузией (с позитивными клиническими симптомами) и последующей легкой гипоперфузией (может быть задокументирована при КТ- и МР-перфузии; рис. 2).

Вестибулярная мигрень (ВМ) является самым частым спонтанным эпизодическим вестибулярным расстройством с чрезвычайно вариабельной клинической картиной [32–34]. Трудности дифференциации с инсультом возникают при развитии у пациента с ВМ острого головокружения, имеющего центральные характеристики (разнонаправленный горизонтальный вызванный взором нистагм, вертикальный нистагм, отрицательный импульсный тест поворота головы) [35–37]. У 40% пациентов в момент приступа головокружения нет головной боли, но она может развиваться в ближайшие дни (часто затылочной локализации, без классических черт мигрени) [38–40]. Помимо головокружения пациенты часто жалуются на непереносимость движений головой, тошноту, фото- и фонофобию, шум (часто двусторонний), чувство заложенности в ушах, невыраженное снижение слуха; может наблюдаться зрительная или иная аура [41–44]. Важно, что при наличии двух и более стволых симптомов ауры (вестибулярное головокружение, шум в ушах, гипоакузия, дизартрия, диплопия, атаксия, сниженный уровень сознания с показателем по Шкале комы Глазго ≤ 13) диагностируется базилярная мигрень, а наличие гемипареза классифицирует мигрень как гемиплегическую [45]. Часто спонтанному головокружению сопутствует атипичный позиционный нистагм: меньшей амплитуды и большей длительности, чем при обычном доброкачественном

позиционном головокружении [46]. Наибольшая проблема дифференциальной диагностики заключается в том, что ВМ является преимущественно заболеванием людей среднего возраста, когда начинают накапливаться сердечно-сосудистые факторы риска и формироваться заболевания [47]. Данные некоторых исследований и ежедневный клинический опыт показывают, что заболевание может иметь высокую распространенность и в пожилом возрасте [48]. Ключом к диагнозу является динамика клинической картины (изменение характеристик нистагма или его спонтанный регресс, появление головной боли), однако при поступлении пациента эти подсказки еще недоступны. С учетом ненадежности методов дифференциальной диагностики, на наш взгляд, пациент с подозрением на ВМ в первые сутки заболевания должен вестись с синдромальным диагнозом «острый вестибулярный синдром в развитии», что подразумевает использование по показаниям как внутривенного тромболизиса, так и всего арсенала ранней вторичной профилактики. Дальнейшая постановка диагноза проводится с использованием диагностических критериев Общества Барани [49].

Эпилептические приступы и постиктальный дефицит

Постиктальные негативные симптомы (этот термин более предпочтителен, чем «парез Тодда», так как спектр проявлений не ограничивается моторной слабостью) наблюдаются у 3,1% пациентов, поступающих с диагнозом «инсульт», и у 5% пациентов, получивших тромболизис [50]. Могут наблюдаться гемипарез, гемигипестезия, афазия, неглект, парез взора и другие симптомы. Постиктальный дефицит чаще возникает при структурной (в том числе постинсультной) эпилепсии, ее наличие в анамнезе облегчает диагностику. Длительность постприступных негативных симптомов обычно кратковременная (до 30 мин), но они могут сохраняться часами, что требует принятия решений по проведению тромболизиса [51, 52]. Электроэнцефалография как метод дифференциации малодоступна в условиях оказания экстренной помощи, и она имеет ограничения — фокальное замедление и периодические эпилептиформные графоэлементы могут регистрироваться при обоих сценариях [53]. Важная задача электроэнцефалографии — выявление продолжающегося иктального паттерна.

Наиболее надежный метод дифференциальной диагностики — нейровизуализация. Нативная КТ может выявить ранние ишемические признаки при инсульте или потенциальную причину эпилепсии (например, ранее перенесенный инсульт или опухоль). Выявление острой окклюзии церебральной артерии на КТ-ангиографии подтвердит диагноз инсульта. При постиктальном дефиците КТ-перфузия демонстрирует зону гипоперфузии (при этом изменения

Таблица 1. Дифференциальная диагностика мигрени и острого нарушения мозгового кровообращения
Table 1. Differential diagnosis of migraine and cerebrovascular accident

Признак	Мигрень с аурой	Инсульт/ТИА
Распространение симптомов	Один и более симптомов ауры постепенно нарастает в течение ≥ 5 мин. <i>Наблюдается «марш по топографии»: зрительные симптомы постепенно распространяются по полю зрения; парестезии начинаются обычно с кисти и затем постепенно распространяются на всю половину тела</i>	Характерно острое развитие симптомов, однако может наблюдаться постепенное, и/или ступенчатое, и/или флуктуирующее течение инсульта
Последовательность развития симптомов	Два и более симптомов ауры возникают последовательно. <i>Наблюдается «марш по сосудистым территориям»: сначала развиваются зрительные симптомы, затем сенсорные, далее — дисфазия (по ходу распространения корковой депрессии от затылочной области к лобной)</i>	Характерно одномоментное возникновение симптомов (например, афазии и гемипареза)
Длительность симптомов	Каждый отдельный симптом ауры продолжается 5–60 мин	Большинство случаев ТИА также регрессируют в течение 1 ч, поэтому длительность симптомов не имеет дифференциально-диагностической значимости
Локализация симптомов	Один и более из симптомов ауры является односторонним	Для инсульта/ТИА также характерны односторонние симптомы, реже — билатеральные нарушения (при ишемическом событии в задней циркуляции), поэтому сторонность не является дифференциально-диагностическим признаком
Характер симптомов	Один и более из симптомов ауры является позитивным. <i>Для мигрени характерны позитивные симптомы: зрительные — зигзаги, мерцания, вспышки; сенсорные — парестезии</i>	Характерны негативные симптомы, т. е. симптомы выпадения (гемианопсия, гемигипестезия, гемипарез, афазия, неглект). <i>Позитивные симптомы наблюдаются редко (например, фотопсии без явной гемианопсии, парестезии, гиперкинезы)</i>
Сопутствующая головная боль	Аура сопровождается головной болью или головная боль возникает в течение 60 мин после ауры. <i>Цефалгия соответствует критериям мигрени. Головная боль может отсутствовать (типичная аура без головной боли), что еще больше усложняет диагностику</i>	Головная боль может сопутствовать ТИА (в 1 из 10 случаев) или инсульту (в 1 из 4 случаев), при этом характерно развитие нового для пациента вида цефалгии (сходная с мигренью головная боль напряжения)

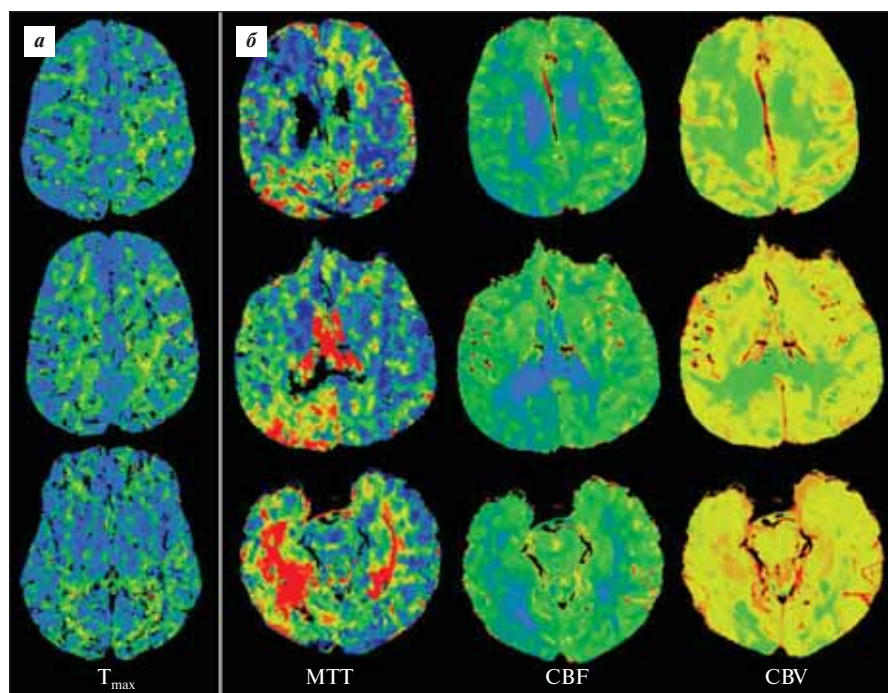


Рис. 2. Клинические примеры масок инсульта, идентификация которых облегчается при помощи КТ-перфузии¹.

а — пациент 30 лет, у которого последовательно появились нечеткость зрения, онемение в правой руке и правой половине лица, нарушилась речь (стало трудно подбирать слова). Данный приступ длился около 10 мин, после чего развилась ноющая головная боль в лобно-височных областях, больше слева. Неврологический статус при поступлении в норме. Выполнена КТ головного мозга (норма), КТ-ангиография (норма) и КТ-перфузия. На картах T_{max} наблюдались зоны невыраженной гипоперфузии в кортикальных отделах лобной, теменной и затылочной долей левого полушария, не соответствующие границам артериальных бассейнов. При расспросе пациент сообщил, что периодически его беспокоят боли в левой половине головы, сопровождающиеся светобоязнью и тошнотой (в части приступов отмечались позитивные зрительные симптомы, предшествующие цефалгии). Установлен диагноз «мигрень с аурой»; **б** — пациент 70 лет, у которого через 3 дня после алкогольного эксцесса развился генерализованный эпилептический приступ, после чего появилась слабость в левых конечностях. На момент поступления наблюдались выраженный левосторонний гемипарез и психомоторное возбуждение. Выполнена КТ головного мозга (норма), КТ-ангиография (крупные артерии проходимы) и КТ-перфузия. На картах МТТ наблюдались зоны гипоперфузии в кортикальных отделах теменной, затылочной и височных долей левого полушария, не соответствующие границам артериальных бассейнов. Данный перфузионный паттерн расценен как постиктальный, принято решение не проводить внутривенный тромболитиз. Введены вальпроевая кислота и тиамин. На следующее утро неврологический дефицит полностью регрессировал.

На контрольной МРТ головного мозга инфаркта не визуализировано

Fig. 2. Clinical examples of stroke masks whose recognition is facilitated by CT-perfusion. **а** — a 30-year-old patient who developed constant blurred vision, numbness in the right hand and right side of the face, and speech disturbances (it became difficult to find words). This attack lasted about 10 minutes, after which an excruciating headache developed in the frontal-temporal area, more on the left side. Neurological status on admission was normal. CT of the brain (normal), CT angiography (normal) and CT perfusion were performed. T_{max} maps showed areas of mild hypoperfusion in the cortical areas of the frontal, parietal and occipital lobes of the left hemisphere, which did not correspond to the borders of the arterial basins. On questioning, the patient stated that he was regularly troubled by pain in the left side of the head accompanied by photophobia and nausea (positive visual symptoms preceding cephalgia were noted in some attacks). The diagnosis of "migraine" was made; **б** — a 70-year-old patient who developed a generalized epileptic seizure 3 days after excess alcohol consumption, followed by left limb weakness. At the time of admission, severe left-sided hemiparesis and psychomotor agitation were observed. A CT of the brain (normal), CT angiography (large arteries are patent) and CT perfusion were performed. MTT maps showed hypoperfusion zones in the cortical regions of the parietal, occipital and temporal lobes of the left hemisphere that did not correspond to the borders of the arterial basins. This perfusion pattern was categorized as postictal and it was decided not to perform intravenous thrombolysis. Valproic acid and thiamine were administered. The neurological deficit completely regressed the next morning. No infarction was recognizable on the control MRI of the brain

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

менее выражены, чем при артериальной ишемии), выходящую за границу сосудистого бассейна с вовлечением коры и субкортикальной области (см. рис. 2). При иктальном состоянии может быть выявлен паттерн гиперперфузии, ограничивающийся корой. Почти у половины пациентов с постприступным состоянием к моменту проведения КТ-перфузии изменения не выявляются [54]. В случае выполнения диффузионно-взвешенной МРТ при поступлении пациента она позволяет выявить признаки острой ишемии в ранние сроки инсульта; при постиктальном дефиците диффузионно-взвешенная МРТ обычно не выявляет патологии, однако редко могут быть обнаружены зоны переходящей гиперинтенсивности (в коре, имеющие гирляндоподобную форму; в гиппокампе, таламусе) [55].

Периферическая вестибулопатия

В нашей стране редко диагностируются доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, болезнь Меньера, вестибулярный нейронит и ВМ, что отражает недостаточную осведомленность врачей об этих заболеваниях [56]. На догоспитальном этапе для острого вестибулярного синдрома характерен цереброваскулярный уклон. По данным отечественного исследования, у 71% пациентов с острым головокружением, поступающих в стационар с подозрением на инсульт, выявляют периферические вестибулопатии, и только у одного из 10 пациентов причиной головокружения является сосудистое событие [57]. К «вестибулярным имитаторам» инсульта относятся доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярный нейронит и болезнь Меньера [2].

Для вестибулярного нейронита типичен односторонний горизонтально-торсионный нистагм, усиливающийся при устранении зрительной фиксации и подчиняющийся закону Александра [56, 58, 59]. Нистагм должен сочетаться с положительной пробой Хальмаги (импульсный тест): сторона, при повороте в которую возникает корригирующая саккада, совпадает с направлением медленной фазы нистагма [60]. При вестибулярном нейроните не нарушается слух, нет шума в ушах и симптомов поражения

ствола головного мозга [58, 61]. Для дифференциации вестибулярного нейронита и инсульта используется клинический алгоритм HINTS+.

Наибольшие трудности возникают при дифференциации ТИА и спонтанного рецидивирующего головокружения, основными причинами которого являются ВМ и болезнь Меньера. Диагноз болезни Меньера основывается на наличии двух и более приступов вестибулярного головокружения длительностью от 20 мин до 12 ч, нейросенсорной тугоухости на низкие и средние частоты в одном ухе, колеблящихся по интенсивности слуховых нарушений, таких как шум, ощущение распирания, заложенности в ухе, а также отсутствии данных о других причинах головокружения [62]. Вероятность ТИА как причины головокружения повышают такие факторы, как высокий сердечно-сосудистый риск у пациента, наличие фибрилляции предсердий, выраженная неустойчивость во время приступа, а также головная и/или шейная боль. При подозрении на ТИА целесообразно выполнить минимальное инструментальное обследование, включающее КТ головного мозга и КТ-ангиографию или диффузионно-взвешенную МРТ и МРТ-ангиографию. В сомнительных ситуациях дополнительную информацию можно получить при использовании перфузионной КТ [63].

Функциональное неврологическое расстройство

Под функциональным неврологическим расстройством (ФНР) понимают произвольное изменение моторных, сенсорных и других функций, при котором клиническая картина не соответствует имеющемуся неврологическому заболеванию [64]. ФНР составляет 15% в структуре масок инсульта и является причиной 2% обращений в стационар с симптомами острого цереброваскулярного синдрома [65].

Основой диагностики ФНР является демонстрация клинических особенностей внутренней несогласованности и/или в меньшей степени несоответствия известным закономерностям структурного неврологического заболевания. Это достигается путем поиска позитивных симптомов, однако никакие клинические признаки в отдельности не должны рассматриваться как надежное подтверждение ФНР [66] (табл. 2, рис. 3).

Наличие стрессового фактора, предшествующего развитию симптомов, не является обязательным. Широко известный симптом «la belle indifference» («прекрасное равнодушие») не позволяет надежно маркировать ФНР [67]. Также не существует надежных социально-демографических и поведенческих особенностей пациентов с ФНР.

Наиболее частым проявлением ФНР, требующим дифференциации с инсультом, является гемипарез, хотя возможны любые комбинации парезов [68]. Часто при на-

Таблица 2.

Позитивные симптомы ФНР

Table 2.

Positive symptoms of a functional neurological disorder

Тест	Описание	Надежность
Симптом Гувера (Hoover)	Слабость произвольного разгибания бедра, которая разрешается при произвольном сгибании противоположного бедра с сопротивлением. Малоинформативен при двусторонней слабости	+++
Чрезмерная активация подкожной мышцы шеи	Сокращение одной стороны платизмы, создающее эффект прозопагеа. Асимметрия лица регрессирует, когда пациент показывает зубы	++
Симптом отведения бедра (Sopoo)	Восстановление силы отведения паретичной ноги при контралатеральном отведении с сопротивлением	++
Коллапсирующая слабость	Сила изначально нормальная, а затем снижается при сопротивлении	++
Волочение паретичной ноги («метущая» походка)	Паретичная нога волочится за телом («метет»), часто с внутренней или наружной ротацией бедра и без циркумбукции бедра	++
Опускание руки без пронации	Изолированное опускание руки без сопутствующей пронации	+
Глобальный паттерн слабости	Слабость, в равной степени выраженная в сгибателях и разгибателях, проксимальных и дистальных мышцах	+
Моторная непоследовательность	Неспособность выполнить одно движение при возможности использовать те же мышцы для другого движения (например, нарушение тыльного сгибания стопы при возможности встать на пятки)	+



Рис. 3. Позитивные симптомы ФНР.

а — количественный тест Гувера; б — коллапсирующая слабость в руке

Fig. 3. Positive symptoms of a functional neurological disorder.

а — quantitative Hoover test; б — collapsing weakness in the arm

личии жалоб на слабость в одной конечности объективно обнаруживается небольшой парез ипсилатеральной конечности [69]. В процессе наблюдения за пациентом важно выявить несоответствие между произвольными (нарушены) и автоматическими (не нарушены) движениями. Пациент часто жалуется, что «конечность ему не принадлежит»; обычно слабость сочетается с нарушением чувствительности [70]. Несмотря на высокую диагностическую ценность таких признаков, как симптом Гювера или опускание руки без пронации, их следует интерпретировать с осторожностью, особенно при малой выраженности. Следует помнить, что сходный характер симптомов может наблюдаться при синдроме игнорирования и апраксии. К особенностям функционального нарушения ходьбы можно отнести следующие: способность поддерживать равновесие, «ходьба по льду», «метущая» походка, подгибание коленей, ходьба «пыхтя и отдуваясь», улучшение походки при отвлечении когнитивным стимулом [71].

Функциональные сенсорные симптомы варьируют от боли и «покалывания» до онемения [72]. Оценка чувствительности чревата субъективизмом как со стороны пациента, так и со стороны врача. Особенности чувствительных нарушений, позволяющих надежно судить об их функциональном или структурном характере, не существует, а предложенные диагностические тесты (например, оценка вибрационной чувствительности по обе стороны грудины) не являются высокоспецифичными. Традиционно приписываемый ФНР паттерн нарушения чувствительности строго по средней линии наблюдается и при структурном поражении (чаще при чисто сенсорных лакунарных инсультах с поражением таламуса) [73].

Важно помнить, что ФНР может развиваться в дополнение к основному структурному заболеванию, в частности инсульту («функциональное наложение»), что серьезно усложняет диагностику.

Другие состояния, имитирующие инсульт

К редким маскам инсульта относятся *синдром задней обратимой энцефалопатии* (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES), *синдром обратимой церебральной вазоконстрикции* (reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS), *демиелинизирующие заболевания* (рассеянный склероз, заболевания спектра оптиконевромиелита), *опухоли и инфекционные заболевания головного мозга* (абсцесс, энце-

фалит, в частности герпетический), *транзиторная глобальная амнезия, миелопатии, периферические невропатии* (в том числе периферические вестибулярные синдромы), синкопальные состояния и др. [74, 75].

Терапевтическая тактика

В случае если диагностические сомнения остаются и затрудняют принятие решения по лечению пациента, возможны следующие стратегии. Во-первых, дополнение КТ проведением МРТ головного мозга. М. S. Goyal и соавт. предложили следующий алгоритм дообследования в условиях дефицита времени: «Спросите себя — выполнил бы я тромболизис, если бы МРТ была недоступна? Если “да”, то не нужно тратить время на дообследование, проводите тромболизис. Если “нет” и доступна возможность короткого протокола МРТ, то выполните дополнительное визуализационное исследование» [76]. Однако данная опция не подходит при подозрении на инсульт в вертебробазилярном бассейне (например, при дифференциации с ВМ), так как МРТ может быть ложноотрицательной при ишемическом событии. Во-вторых, можно выполнить системный тромболизис, несмотря на вероятность маски инсульта. В регистре SITS частота внутримозговых кровоизлияний составила 5,1% против 1,2% (клинически явных — 0,5% против 0%) при инсульте и его масках соответственно [8]. В регистре GWTG-Stroke клинически явные кровоизлияния возникли при инсульте в 3,5%, при его масках — в 0,4% случаев. Таким образом, учитывая высокую безопасность тромболизиса при масках инсульта, при диагностических сомнениях стоит выполнить тромболитическую терапию.

Заключение

Таким образом, о существовании ангионеврологии как отдельной дисциплины можно говорить лишь условно. Каждый врач-невролог, оказывающий экстренную помощь пациентам с подозрением на инсульт, должен на высоком уровне владеть приемами дифференциальной диагностики с совершенно разными заболеваниями — мигренью, эпилепсией, энцефалопатией Вернике, ФНР и пр. Залогом эффективной первичной диагностики, а значит качественного лечения, в каждом конкретном неврологическом отделении является императив постановки правильного диагноза и борьба с диагностической инерцией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Huff JS. Stroke mimics and chameleons. *Emerg Med Clin North Am.* 2002 Aug;20(3):583-95. doi: 10.1016/s0733-8627(02)00012-3
2. Парфенов ВА. Некоторые аспекты диагностики и лечения ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2010;2(1):13-8. doi: 10.14412/2074-2711-2010-64 [Parfenov VA. Some aspects of the diagnosis and treatment of ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2010;2(1):13-18. doi: 10.14412/2074-2711-2010-64 (In Russ.).]
3. Förster A, Griebel M, Wolf ME, et al. How to identify stroke mimics in patients eligible for intravenous thrombolysis? *J Neurol.* 2012 Jul;259(7):1347-53. doi: 10.1007/s00415-011-6354-9. Epub 2012 Jan 10.
4. Arto V, Putaala J, Strbian D, et al; Helsinki Stroke Thrombolysis Registry Group. Stroke mimics and intravenous thrombolysis. *Ann Emerg Med.* 2012 Jan;59(1):27-32. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.09.011. Epub 2011 Oct 14.
5. Gibson LM, Whiteley W. The differential diagnosis of suspected stroke: a systematic review. *J R Coll Physicians Edinb.* 2013;43(2):114-8. doi: 10.4997/JRCPE.2013.205
6. Jacobsen E, Logallo N, Kvistad CE, et al. Characteristics and predictors of stroke mimics in young patients in the norwegian tenecteplase stroke trial (NOR-TEST). *BMC Neurol.* 2023 Nov 15;23(1):406. doi: 10.1186/s12883-023-03425-x
7. Ali-Ahmed F, Federspiel JJ, Liang L, et al. Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Stroke Mimics. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019 Aug;12(8):e005609. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005609. Epub 2019 Aug 15.

8. Keselman B, Cooray C, Vanhooren G, et al. Intravenous thrombolysis in stroke mimics: results from the SITS International Stroke Thrombolysis Register. *Eur J Neurol*. 2019 Aug;26(8):1091-7. doi: 10.1111/ene.13944. Epub 2019 Mar 25. Erratum in: *Eur J Neurol*. 2019 Dec;26(12):1497. doi: 10.1111/ene.14103
9. Воронцов ММ, Хатькова СЕ, Парфенов ВА. Маски ишемического инсульта. *Клиническая геронтология*. 2009;15(10):55-9. [Vorontsov MM, Khatkova SE, Parfenov VA. Masks of ischemic stroke. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2009;15(10):55-9 (In Russ.)].
10. Yong AW, Morris Z, Shuler K, et al. Acute symptomatic hypoglycaemia mimicking ischaemic stroke on imaging: a systemic review. *BMC Neurol*. 2012 Nov 21;12:139. doi: 10.1186/1471-2377-12-139
11. Katoh M, Yoshino M, Aoki T, et al. Localized reversible high signal intensities on diffusion-weighted MRI in hypoglycemia: A study of 70 cases. *Asian J Neurosurg*. 2016 Oct-Dec;11(4):412-5. doi: 10.4103/1793-5482.144196
12. Chua CB, Sun CK, Hsu CW, et al. "Diabetic striatopathy": clinical presentations, controversy, pathogenesis, treatments, and outcomes. *Sci Rep*. 2020 Jan 31;10(1):1594. doi: 10.1038/s41598-020-58555-w
13. Кулеш АА, Демин ДА, Кайлева НА. Энцефалопатия Вернике. *Российский неврологический журнал*. 2024. В печати. [Kulesh AA, Demin DA, Kaileva NA. Wernicke's encephalopathy. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal*. 2024. In press (In Russ.)].
14. Sinha S, Kataria A, Kolla BP, et al. Wernicke Encephalopathy—Clinical Pearls. *Mayo Clin Proc*. 2019 Jun;94(6):1065-72. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.02.018.
15. Strupp M, Kim JS, Murofushi T, et al. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria Consensus document of the Classification Committee of the Barany Society. *J Vestib Res*. 2017;27(4):177-89. doi: 10.3233/VES-170619
16. Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, et al; EFNS. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*. 2010 Dec;17(12):1408-18. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x
17. Kameda T, Okada S, Furuya K, et al. Metabolic insult causing re-expression of old stroke (MICROS) presenting as stroke mimics. *Rinsho Shinkeigaku*. 2020 Jan 30;60(1):27-31. doi: 10.5692/clinicalneuro.001334 (In Jap.).
18. Vroomen PC, Buddingh MK, Luijckx GJ, De Keyser J. The incidence of stroke mimics among stroke department admissions in relation to age group. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008 Nov-Dec;17(6):418-22. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2008.06.007
19. Terrin A, Toldo G, Ermani M, et al. When migraine mimics stroke: A systematic review. *Cephalalgia*. 2018 Dec;38(14):2068-78. doi: 10.1177/0333102418767999
20. Park JJ, Kim SJ, Kim HY, et al. Migraine with Aura as a Stroke Mimic. *Can J Neurol Sci*. 2020 Mar;47(2):242-4. doi: 10.1017/cjn.2019.316
21. Lebedeva ER, Gurary NM, Gilev DV, Olesen J. Prospective testing of ICHD-3 beta diagnostic criteria for migraine with aura and migraine with typical aura in patients with transient ischemic attacks. *Cephalalgia*. 2018 Mar;38(3):561-7. doi: 10.1177/0333102417702121. Epub 2017 Apr 3.
22. Scutelnic A, Kreis LA, Beyeler M, et al. Migraine aura-like symptoms at onset of stroke and stroke-like symptoms in migraine with aura. *Front Neurol*. 2022 Sep 14;13:1004058. doi: 10.3389/fneur.2022.1004058. Erratum in: *Front Neurol*. 2023 Mar 13;14:1178144. doi: 10.3389/fneur.2023.1178144
23. Лебедева ЕР, Гурарий НМ, Оlesen Ес. Мигрень и другие виды головной боли при транзиторных ишемических атаках. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 3):38-45. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-38-45 [Lebedeva ER, Gurary NM, Olesen J. Migraine and other headaches in transient ischemic attacks. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):38-45. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-38-45 (In Russ.)].
24. Oliveira FAA, Dourado-Filho MG, Rocha-Filho PAS. Acute headache attributed to ischemic stroke: assessment of its characteristics and associated factors. *Arg Neuropsiquiatr*. 2023 Mar;81(3):225-32. doi: 10.1055/s-0043-1763487. Epub 2023 Apr 14.
25. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2011 May;10(5):457-70. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70048-5. Epub 2011 Mar 30.
26. Thomsen LL, Eriksen MK, Roemer SF, et al. A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *Brain*. 2002 Jun;125(Pt 6):1379-91. doi: 10.1093/brain/awf132
27. Otlivanchik O, Liberman AL. Migraine as a Stroke Mimic and as a Stroke Chameleon. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Jul 29;23(9):63. doi: 10.1007/s11916-019-0801-1
28. Young WB, Gangal KS, Aponte RJ, Kaiser RS. Migraine with unilateral motor symptoms: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Jun;78(6):600-4. doi: 10.1136/jnnp.2006.100214. Epub 2006 Oct 20.
29. Кулеш АА, Старикова НЛ, Дробаха ВЕ и др. Синдром транзиторной головной боли с неврологическим дефицитом и лимфоцитозом в цереброспинальной жидкости (HaNDL): описание трех пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):65-72. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-65-72
- [Kulesh AA, Starikova NL, Drobakha VE, et al. The syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL): a description of three patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):65-72. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-65-72 (In Russ.)].
30. Strambo D, Nannoni S, Rebordao L, et al. Computed tomographic perfusion abnormalities in acute migraine with aura: Characteristics and comparison with transient ischemic attack. *Eur Stroke J*. 2022 Dec;7(4):431-8. doi: 10.1177/23969873221114256. Epub 2022 Jul 22.
31. Floery D, Vosko MR, Fellner FA, et al. Acute-onset migrainous aura mimicking acute stroke: MR perfusion imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Sep;33(8):1546-52. doi: 10.3174/ajnr.A3020. Epub 2012 Apr 19.
32. Teggi R, Colombo B, Cugnata F, et al. Phenotypes and clinical subgroups in vestibular migraine: a cross-sectional study with cluster analysis. *Neurol Sci*. 2024 Mar;45(3):1209-16. doi: 10.1007/s10072-023-07116-w. Epub 2023 Oct 16.
33. Edlow JA, Carpenter C, Akhter M, et al. Guidelines for reasonable and appropriate care in the emergency department 3 (GRACE-3): Acute dizziness and vertigo in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2023 May;30(5):442-86. doi: 10.1111/acem.14728
34. Кулеш АА, Парфенов ВА. Вестибулярная мигрень: эпидемиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-4-11 [Kulesh AA, Parfenov VA. Vestibular migraine: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-4-11 (In Russ.)].
35. Young AS, Nham B, Bradshaw AP, et al. Clinical, oculographic, and vestibular test characteristics of vestibular migraine. *Cephalalgia*. 2021 Sep;41(10):1039-52. doi: 10.1177/03331024211006042. Epub 2021 May 2.
36. Li Y, Wang Y, Chen M, et al. Eye Movement Abnormalities During Different Periods in Patients with Vestibular Migraine. *J Pain Res*. 2023 Oct 26;16:3583-90. doi: 10.2147/JPR.S422255
37. 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 neurologicheskiy zhurnal*. 2021;26(4):50-9. doi: 10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59 (In Russ.)].

38. Lempert T, von Brevern M. Vestibular Migraine. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):695-706. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.003. Epub 2019 Aug 20.
39. Celebisoy N, Kisabay Ak A, Özdemir HN, et al. Vestibular migraine, demographic and clinical features of 415 patients: A multi-center study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022 Apr;215:107201. doi: 10.1016/j.clineuro.2022.107201. Epub 2022 Mar 8.
40. Wattiez AS, O'Shea SA, Ten Eyck P, et al. Patients With Vestibular Migraine are More Likely to Have Occipital Headaches than those With Migraine Without Vestibular Symptoms. *Headache*. 2020 Sep;60(8):1581-91. doi: 10.1111/head.13898. Epub 2020 Jul 25.
41. Beh SC, Masrouf S, Smith SV, Friedman DI. The Spectrum of Vestibular Migraine: Clinical Features, Triggers, and Examination Findings. *Headache*. 2019 May;59(5):727-40. doi: 10.1111/head.13484. Epub 2019 Feb 8.
42. Celebisoy N, Ak AK, Atac C, et al. Comparison of clinical features in patients with vestibular migraine and migraine. *J Neurol*. 2023 Jul;270(7):3567-73. doi: 10.1007/s00415-023-11677-3. Epub 2023 Apr 12.
43. Gambacorta V, Ricci G, D'Orazio A, et al. Evaluation of Cochlear Symptoms in Migraine Patients without Vestibular Migraine and/or Meniere's Disease. *Audiol Res*. 2023 Dec 6;13(6):967-77. doi: 10.3390/audiolres13060084
44. Zou X, He J, Zhou M, et al. Photophobia and Visual Triggers in Vestibular Migraine. *Neurol Ther*. 2024 Aug;13(4):1191-201. doi: 10.1007/s40120-024-00631-8. Epub 2024 May 31.
45. 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
46. Polensek SH, Tusa RJ. Nystagmus during attacks of vestibular migraine: an aid in diagnosis. *Audiol Neurotol*. 2010;15(4):241-6. doi: 10.1159/000255440. Epub 2009 Nov 5.
47. Teggi R, Colombo B, Albera R, et al. Clinical Features of Headache in Patients With Diagnosis of Definite Vestibular Migraine: The VM-Phenotypes Projects. *Front Neurol*. 2018 Jun 5;9:395. doi: 10.3389/fneur.2018.00395. Erratum in: *Front Neurol*. 2020 Jan 24;10:1374. doi: 10.3389/fneur.2019.01374
48. Sogebi OA, Ariba AJ, Otulana TO, Osalusi BS. Vestibular disorders in elderly patients: characteristics, causes and consequences. *Pan Afr Med J*. 2014 Oct 15;19:146. doi: 10.11604/pamj.2014.19.146.3146
49. Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: Diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2022;32(1):1-6. doi: 10.3233/VES-201644
50. Tsvigoulis G, Alexandrov AV, Chang J, et al. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in stroke mimics: a 6-year, single-care center study and a pooled analysis of reported series. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1771-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609339. Epub 2011 Apr 14.
51. Gallmetzer P, Leutmezer F, Serles W, et al. Postictal paresis in focal epilepsies – incidence, duration, and causes: a video-EEG monitoring study. *Neurology*. 2004 Jun 22;62(12):2160-4. doi: 10.1212/wnl.62.12.2160
52. Kim SJ, Kim DW, Kim HY, et al. Seizure in code stroke: Stroke mimic and initial manifestation of stroke. *Am J Emerg Med*. 2019 Oct;37(10):1871-5. doi: 10.1016/j.ajem.2018.12.051. Epub 2018 Dec 27.
53. Brigo F, Lattanzi S. Poststroke seizures as stroke mimics: Clinical assessment and management. *Epilepsy Behav*. 2020 Mar;104(Pt B):106297. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.04.050. Epub 2019 Jul 11.
54. Gugger JJ, Llinas RH, Kaplan PW. The role of CT perfusion in the evaluation of seizures, the post-ictal state, and status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2020 Jan;159:106256. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.106256. Epub 2019 Dec 12.
55. Hübers A, Thoma K, Schocke M, et al. Acute DWI Reductions In Patients After Single Epileptic Seizures – More Common Than Assumed. *Front Neurol*. 2018 Jul 25;9:550. doi: 10.3389/fneur.2018.00550
56. Антоненко ЛМ, Парфенов ВА. Вестибулярное головокружение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):125-30. doi: 10.17116/jnevro2020120061125 [Antonenko LM, Parfenov VA. Vestibular vertigo. *Zhurnal 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.)].
57. Шевченко ЕВ, Рамазанов ГР, Петриков СС. Причины головокружения у больных с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2018;7(3):217-21. doi: 10.23934/2223-9022-2018-7-3-217-221 [Shevchenko EV, Ramazanov GR, Petrikov SS. Causes of Dizziness in Patients with Suspected Stroke. *Zhurnal imeni N.V. Sklifosovskogo "Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'" = Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2018;7(3):217-21. doi: 10.23934/2223-9022-2018-7-3-217-221 (In Russ.)].
58. Монак АА, Кулеш АА, Парфенов ВА, Астанин ПА. Дифференциальный диагноз инсульта и вестибулярного нейронита в неотложной неврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022;16(3):25-33. doi: 10.54101/ACEN.2022.3.3 [Monak AA, Kulesh AA, Parfenov VA, Astanin PA. Differential diagnosis of stroke and vestibular neuritis in emergency neurology. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022;16(3):25-33. doi: 10.54101/ACEN.2022.3.3 (In Russ.)].
59. Strupp M, Bisdorff A, Furman J, et al. Acute unilateral vestibulopathy/vestibular neuritis: Diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2022;32(5):389-406. doi: 10.3233/VES-220201
60. Кулеш АА, Демин ДА, Виноградов ОИ. Дифференциальная диагностика ишемического инсульта в артериях вертебробазилярной системы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):13-9. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-13-19 [Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Differential diagnosis of ischemic stroke in the arteries of the vertebrobasilar system. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):13-9. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-13-19 (In Russ.)].
61. Парфенов ВА, Кулеш АА, Демин ДА и др. Вестибулярное головокружение при инсульте и вестибулярном нейроните. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(12-2):41-9. doi: 10.17116/jnevro202112112241 [Parfenov VA, Kulesh AA, Demin DA, et al. Vestibular vertigo in stroke and vestibular neuronitis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(12-2):41-9. doi: 10.17116/jnevro202112112241 (In Russ.)].
62. Парфенов ВА. Болезнь Меньера и хронические цереброваскулярные заболевания. *Медицинский Совет*. 2021;(19):35-40. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-35-40 [Parfenov VA. Meniere's disease and chronic cerebrovascular diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):35-40. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-35-40 (In Russ.)].
63. Кулеш АА. Транзиторная ишемическая атака в вертебробазилярном бассейне как причина изолированного головокружения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):16-23. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-16-23 [Kulesh AA. Transient ischemic attack in the vertebrobasilar vascular territory as a cause of isolated vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):16-23. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-16-23 (In Russ.)].
64. Finkelstein SA, Cortel-LeBlanc MA, Cortel-LeBlanc A, Stone J. Functional neurological disorder in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2021 Jun;28(6):685-96. doi: 10.1111/acem.14263. Epub 2021 May 6.
65. Jones AT, O'Connell NK, David AS. Epidemiology of functional stroke mimic patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2020 Jan;27(1):18-26. doi: 10.1111/ene.14069. Epub 2019 Sep 18.

66. Carson A, Hallett M, Stone J. Assessment of patients with functional neurologic disorders. In: Hallett M, Stone J, Carson A, eds. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 139. Amsterdam: Elsevier B.V.; 2016. P. 169–88.
67. Stone J, Smyth R, Carson A, et al. La belle indifference in conversion symptoms and hysteria: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2006 Mar;188:204–9. doi: 10.1192/bjp.188.3.204
68. Gargalas S, Weeks R, Khan-Bourne N, et al. Incidence and outcome of functional stroke mimics admitted to a hyperacute stroke unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Jan;88(1):2–6. doi: 10.1136/jnnp-2015-311114. Epub 2015 Aug 28.
69. Stone J, Aybek S. Functional limb weakness and paralysis. In: Hallett M, Stone J, Carson A, eds. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 139. Amsterdam: Elsevier B.V.; 2016. P. 213–28.
70. Bennett K, Diamond C, Hoeritzauer I, et al. A practical review of functional neurological disorder (FND) for the general physician. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan;21(1):28–36. doi: 10.7861/clinmed.2020-0987
71. Hallett M, Aybek S, Dworetzky BA, et al. Functional neurological disorder: new subtypes and shared mechanisms. *Lancet Neurol*. 2022 Jun;21(6):537–50. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00422-1. Epub 2022 Apr 14. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2022 Jun;21(6):e6.
72. Stone J, Vermeulen M. Functional sensory symptoms. In: Hallett M, Stone J, Carson A, eds. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 139. Amsterdam: Elsevier B.V.; 2016. P. 271–28.
73. Popkirov S, Stone J, Buchan AM. Functional Neurological Disorder: A Common and Treatable Stroke Mimic. *Stroke*. 2020 May;51(5):1629–35. doi: 10.1161/STROKEA-HA.120.029076. Epub 2020 Apr 16.
74. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol*. 2015 Sep;14(9):914–25. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00111-8. Epub 2015 Jul 13. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2015 Sep;14(9):874. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00195-7
75. H Buck B, Akhtar N, Alrohani A, et al. Stroke mimics: incidence, aetiology, clinical features and treatment. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):420–36. doi: 10.1080/07853890.2021
76. Goyal MS, Hoff BG, Williams J, et al. Streamlined Hyperacute Magnetic Resonance Imaging Protocol Identifies Tissue-Type Plasminogen Activator-Eligible Stroke Patients When Clinical Impression Is Stroke Mimic. *Stroke*. 2016 Apr;47(4):1012–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011913. Epub 2016 Feb 18.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.08.2024/17.11.2024/18.11.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

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

Дёмин Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>

Эффективность когнитивно-поведенческой терапии при хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли: проспективное рандомизированное исследование



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

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) рекомендуется в комплексной терапии хронической мигрени (ХМ) и лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ), однако рандомизированных исследований, посвященных оценке ее эффективности, пока мало. **Цель** исследования — оценить эффективность междисциплинарной программы, включающей КПТ, в лечении 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). Со всеми пациентами проводилась клиническая беседа и выполнялось тестирование с помощью клиничко-психологических методик. Пациенты были рандомизированы в две группы: 1-я группа получала стандартное лечение (фармакотерапию — профилактическую и для купирования мигрени; рекомендации по образу жизни; детоксикационную терапию ЛИГБ) и КПТ, 2-я группа — только стандартное лечение. У всех пациентов оценивались клиничко-психологические показатели: до лечения, на 3, 6, 12 и 18-м месяце после начала лечения.

Результаты. Через 3 мес терапии в 1-й группе наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение: снижение частоты головной боли, частоты и кратности приема обезболивающих препаратов (ОП), показателей по Шкале катастрофизации боли, Шкале личностной и ситуативной тревоги Спилбергера–Ханина, Шкале депрессии Центра эпидемиологических исследований, Лидскому опроснику зависимости (ЛОЗ), Шкале оценки влияния мигрени на повседневную активность ($p < 0,05$). Через 6, 12 и 18 мес терапии достигнутые улучшения сохранились. Через 3 мес терапии во 2-й группе наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение только по четырем параметрам: снижение частоты головной боли, частоты и кратности приема ОП, показателей по ЛОЗ и Шкале влияния мигрени на повседневную активность. Однако через 6, 12 и 18 мес терапии во 2-й группе достигнутые улучшения не сохранились. Через 3 мес терапии клинического эффекта (снижение частоты головной боли на 50% и более) в 1-й группе достигли 74% пациентов, во 2-й группе — 45% ($p < 0,001$). Через 18 мес терапии клинический эффект в 1-й группе отмечен у 79% пациентов, во 2-й группе — у 33% пациентов ($p < 0,001$).

Заключение. Применение КПТ в комплексной терапии пациентов с ХМ и ЛИГБ эффективно и позволяет достигнуть стойких отдаленных положительных результатов.

Ключевые слова: хроническая мигрень; лекарственно-индуцированная головная боль; лечение; когнитивно-поведенческая терапия; междисциплинарный подход.

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

Для ссылки: Головачева ВА, Головачева АА. Эффективность когнитивно-поведенческой терапии при хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли: проспективное рандомизированное исследование. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):21–27. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-21-27

Efficacy of cognitive behavioral therapy in chronic migraine and medication overuse headache: a prospective randomized trial 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

Cognitive behavioral therapy (CBT) is recommended in the complex therapy of chronic migraine (CM) and medication overuse headache (MOH), but there are few randomized trials to evaluate its efficacy.

Objective: to investigate the efficacy of an interdisciplinary program with CBT in the treatment of 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). All patients were clinically interviewed and tested with clinical and psychological methods. Patients were randomized into two groups: group 1 received standard treatment (pharmacotherapy — preventive and for migraine relief; lifestyle recommendations; detoxification therapy in MOH) and CBT, group 2 received only standard treatment. In all patients clinical and psychological parameters were assessed before treatment, and 3, 6, 12 and 18 months after the start of treatment.

Results. After 3 months of treatment, a statistically significant improvement ($p < 0.05$) was observed in group 1: reduction in headache frequency, frequency of taking painkillers (PC), scores on the Pain Catastrophizing Scale, the Spielberger–Khanin Personal and Situational Anxiety Scale, Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale, Leeds Dependence Questionnaire (LDQ) and the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire ($p < 0.05$). The improvement achieved was maintained after 6, 12 and 18 months of therapy. After 3 months of therapy, in group 2 a statistically significant improvement ($p < 0.05$) was observed for four parameters only: decrease of headache frequency, frequency of PC use, scores on the LDQ and MIDAS Questionnaire. However, after 6, 12 and 18 months of therapy in group 2, the achieved improvement was not maintained. After 3 months of therapy, the clinical effect (reduction in headache frequency by 50% or more) was achieved in 74% of patients in group 1 and in 45% in group 2 ($p < 0.001$). After 18 months of therapy, the clinical effect was observed in 79% of patients in group 1 and in 33% of patients in group 2 ($p < 0.001$).

Conclusion. The use of CBT in the complex therapy of patients with CM and MOH is effective and makes it possible to achieve stable positive long-term results.

Keywords: chronic migraine; medication overuse headache; treatment; cognitive behavioral therapy; interdisciplinary approach.

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

For reference: Golovacheva VA, Golovacheva AA. Efficacy of cognitive behavioral therapy in chronic migraine and medication overuse headache: a prospective randomized trial. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(6):21–27. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-21-27

Распространенность хронической мигрени (ХМ) в разных странах мира составляет 0,5–5,1%, лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) — 0,5–7,2% [1]. На сегодняшний день ЛИГБ и ХМ относятся к головным болям (ГБ), связанным с самыми высокими финансовыми затратами для системы здравоохранения, включающими прямые и непрямые расходы. В 2019 г. были опубликованы данные, демонстрирующие, что в странах Европы экономические затраты на одного пациента с мигренью в среднем составляют 1222 евро в год [95% доверительный интервал (ДИ) 1055–1389], с ЛИГБ — 3561 евро в год (95% ДИ 2487–4635), а на пациентов с другими формами ГБ — менее 300 евро в год (95% ДИ 99–407) [2]. ХМ и ЛИГБ наиболее часто страдают люди репродуктивного, трудоспособного возраста — от 18 до 49 лет. Женщины страдают этими заболеваниями в 3 раза чаще, чем мужчины. ХМ занимает шестое место среди ведущих причин нетрудоспособности взрослого населения, а в сочетании с ЛИГБ достигает третьего места [3]. В России распространенность этих социально и экономически значимых заболеваний среди взрослого населения выше, чем в других странах, и составляет 6,8% для ХМ и 7,6% для ЛИГБ [4].

Во всем мире для лечения ХМ и ЛИГБ не разработано единого терапевтического подхода, продолжают обсуждаться и изучаться эффективные лекарственные и нелекарственные методы лечения ХМ, форматы дезинтоксикационной терапии при ЛИГБ [5–8]. В лечении эпизодической мигрени (ЭМ) доказана эффективность большого количества препаратов из различных фармакологических групп [7]. В уменьшении частоты ГБ при ХМ показали значимую эффективность только ботулотоксин типа А (БТА), моноклональные антитела (мАТ) к кальцитонин-ген-связанному пептиду и его рецепторам, а также топирамат [6, 9]. У пациентов с ХМ в сочетании с ЛИГБ перечисленные препараты демонстрируют значимо меньшую эффективность [10]. Для лечения самой ЛИГБ не существует достоверно эффективной фармакотерапии. Единственным методом с доказанной эффективностью лечения ЛИГБ считается отмена обезболивающих препаратов (ОП), злоупотребление которыми привело к формированию этой формы ГБ [5, 8]. Однако отмена ОП часто становится трудным для реализации

процессом, так как у пациентов с ЛИГБ развивается выраженный синдром «отмены» и сохраняется зависимость от них [5]. Становится очевидным, что для лечения пациентов с ХМ и сочетанной ЛИГБ фармакотерапии недостаточно.

В лечении пациентов с ХМ и ЛИГБ перспективен междисциплинарный подход, включающий применение когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) и стандартной терапии — профилактической фармакотерапии мигрени и дезинтоксикационной терапии ЛИГБ. Однако рандомизированных исследований по оценке эффективности КПТ в комплексной терапии ХМ и ЛИГБ пока немного.

Цель исследования — оценить эффективность междисциплинарной программы, включающей КПТ, в лечении пациентов с ХМ и ЛИГБ.

Материал и методы. В исследование было включено 156 пациентов (61 мужчина и 95 женщин, средний возраст — $34,1 \pm 8,9$ года). В 1-ю группу было рандомизировано 80 пациентов (33 мужчины и 47 женщин, средний возраст — $35,1 \pm 8,2$ года), во 2-ю группу — 76 пациентов (28 мужчин и 48 женщин, средний возраст — $33,7 \pm 9,5$ года). Исходно (до лечения) пациенты 1-й и 2-й групп статистически значимо не различались по социально-демографическим и клинико-психологическим характеристикам.

Протокол данного проспективного рандомизированного контролируемого исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета.

Критерии включения пациентов в исследование: 1) пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании; 2) возраст пациента от 18 до 65 лет включительно; 3) мужской или женский пол; 4) диагноз ХМ в сочетании с ЛИГБ; 5) пациент проходит амбулаторное или стационарное лечение в Клинике нервных болезней Сеченовского Университета.

Критерии невключения пациентов в исследование: 1) беременность или кормление грудью; 2) наличие соматического, эндокринного или другого неврологического заболевания в стадии обострения или декомпенсации, которое превосходит по своей выраженности ХМ и ЛИГБ; 3) наличие тяжелого инфекционного заболевания; 4) наличие психического расстройства психотического регистра, требующего госпитализации в психиатрический стационар.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1) беременность или кормление грудью; 2) обострение или дебют соматического, эндокринного или другого неврологического заболевания, которое превосходит по своей выраженности ХМ и ЛИГБ; 3) нежелание пациента продолжать участие в исследовании.

Диагностика ХМ и ЛИГБ проводилась на основании диагностических критериев Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) и исключения вторичной ГБ [11]. До начала лечения со всеми пациентами, включенными в исследование, проводились клиническая беседа и тестирование. В клинической беседе определялись социально-демографические и клинко-психологические характеристики пациентов. Для оценки интенсивности ГБ применялась числовая рейтинговая шкала (ЧРШ) [12]. Уровни личностной и ситуативной тревоги оценивались с помощью Шкалы личностной и ситуативной тревоги Спилбергера–Ханина (ШЛСТ) [13], симптомы депрессии — с помощью Шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований (ШДЦЭИ) [14], представления пациентов о боли — с помощью Шкалы катастрофизации боли (ШКБ) [15]. Для оценки зависимости от ОП использовался Лидский опросник зависимости (ЛОЗ) [16]. Влияние ХМ на повседневную активность оценивали по Шкале оценки влияния мигрени на повседневную активность (ШОВМПА) [17]. Всем пациентам предлагалось вести дневник ГБ в течение 18 мес.

Все пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы с помощью метода случайных чисел в две терапевтические группы.

Пациенты, рандомизированные в 1-ю группу, получали междисциплинарную программу лечения, включающую КПТ и стандартную терапию мигрени и ЛИГБ. Исследуемая междисциплинарная программа была разработана на основании клинических рекомендаций по лечению мигрени и ЛИГБ, результатов ранее опубликованных зарубежных клинических исследований по КПТ и междисциплинарным программам при мигрени, ХМ, а также собственного клинического опыта [5–8, 18–31].

КПТ проводилась в виде 10 индивидуальных сессий по 90 мин. КПТ была направлена на лечение ХМ и ЛИГБ. Содержание сессий КПТ представлено ниже.

Структура программы КПТ для лечения пациентов с ХМ и ЛИГБ

1. Информирование о ГБ, злоупотреблении ОП, факторах хронизации мигрени. Мотивирование пациента к предлагаемому лечению. Формулирование целей и этапов их достижения.
2. Рекомендации по образу жизни, сну, активности, питанию. Рекомендации по приему ОП при ГБ и отмене ОП, употребляемых в избытке.
3. Поведенческая активизация (повышение физической активности в течение дня, лечебная гимнастика).
4. Ведение дневников самонаблюдения и выполнение домашних заданий.

5. Формирование представлений о взаимосвязи негативных, катастрофичных мыслей (например, «ГБ никогда не пройдет», «ГБ опасно терпеть»), негативных эмоций (таких как тревога, раздражительность, грусть), неприятных физических ощущений (ГБ, тошнота, головокружение и др.) и дезадаптивного поведения (например, гиперкомпенсация — «прием ОП заранее, до развития ГБ»; избегание — «замена занятия по лечебной гимнастике на просмотр сериала по интернету в телефоне»).
6. Техники релаксации, упражнения по майндфулнесс.
7. Когнитивная реструктуризация негативных автоматических мыслей о ГБ (изменение с помощью различных психологических техник негативных представлений о ГБ на альтернативные и более реалистичные).
8. Когнитивная реструктуризация негативных автоматических мыслей о теле и здоровье.
9. Обучение навыкам по управлению такими модифицируемыми триггерами мигрени, как неблагоприятный режим сна, неправильное питание, неадекватный двигательный режим, избыточный прием ОП, эмоциональное перенапряжение, эмоциональная реактивность.
10. Обучение способам преодоления стресса (поведенческие стратегии и функциональные способы мышления).

Пациенты, рандомизированные во 2-ю группу, получали стандартное лечение, включающее стандартную терапию мигрени и ЛИГБ, образовательную беседу о ГБ. Стандартное лечение мигрени состояло из профилактической лекарственной терапии мигрени, лекарственной терапии для купирования мигрени, рекомендаций по образу жизни. Лекарственная терапия назначалась с учетом клинических рекомендаций, предшествующего опыта лечения пациента, сопутствующих заболеваний, возможных побочных эффектов [6, 7]. Профилактическая фармакотерапия мигрени проводилась в течение 12 мес. Стандартное лечение ЛИГБ — дезинтоксикационная терапия — включала следующие методы: 1) отмену ОП, принимаемых ранее пациентом в избыточном количестве; 2) терапию для облегчения симптомов отмены ОП (до 7 дней) — противорвотную терапию (метоклопрамид 10 мг 2–3 раза в день), терапию для ГБ «отмены» (альтернативный ненаркотический ОП, которым ранее пациент не злоупотреблял). При ЛИГБ, связанной с избыточным приемом рецептурных ОП или с приемом высоких доз ОП, в случаях рецидива ЛИГБ или опыта безуспешного отказа от избыточного приема ОП проводилась терапия дексаметазоном (8 мг на 250 мл физиологического раствора 1 раз в день в течение 5 дней) [5, 8].

Оценка клинической эффективности лечения. Эффективность проводимого лечения оценивалась на 3, 6, 12 и 18-м месяце наблюдения по следующим параметрам: частота ГБ (число дней с ГБ в месяц), влияние мигрени на повседневную активность по ШОВМПА, частота приема ОП (число дней в месяц с ОП), кратность приема ОП (число доз

ОП в месяц), зависимость от ОП по ЛОЗ, эмоциональное состояние по ШДЦЭИ и ШЛСТ, катастрофизация боли по ШКБ. Клинический эффект (КЭ) в лечении ХМ и ЛИГБ считался достигнутым, если частота ГБ уменьшилась на 50% и более.

Статистический анализ данных. Данные, полученные в результате клинической беседы и тестирования, кодировались и включались в таблицу Excel. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 12. Нормальность распределения пациентов в выборке по возрасту оценивали по d-критерию Холмогорова–Смирнова и по критерию χ^2 . Выборка пациентов, включенных в исследование, по возрасту соответствовала нормальному распределению. Для статистического анализа и сравнения социально-демографических и клинико-психологических параметров в двух группах использовались t-критерий Стьюдента для несвязанных и связанных выборок, логистическая регрессия, порядковая логистическая регрессия, тест Пирсона (χ^2), дисперсионный анализ (ANOVA). Различия между группами по бинарным признакам считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При сравнении двух групп по бинарным признакам рассчитывалось отношение шансов (OR) с 95% ДИ при $p < 0,001$.

Результаты. Как видно из данных, представленных в таблице, на фоне проводимого лечения в 1-й группе наблюдалось статистически значимое улучшение всех клинико-психологических показателей (кроме интенсивности головной боли по ЧРШ) в течение всего периода наблюдения за пациентами. Во 2-й группе отмечалось статистически значимое улучшение только четырех показателей на 3-м месяце наблюдения: частоты ГБ, частоты и кратности приема ОП, влияния мигрени на повседневную активность по ШОВМПА. С 6-го месяца наблюдения во 2-й группе все клинико-психологические показатели (кроме интенсивности ГБ по ЧРШ) ухудшились до значений, которые статистически значимо не отличались от исходных показателей до начала лечения. Число пациентов, достигших КЭ в отношении ХМ и ЛИГБ, было статистически значимо больше в 1-й группе, чем во 2-й, на 6, 12 и 18-м месяце наблюдения.

Обсуждение. В настоящем исследовании продемонстрирована эффективность междисциплинарной программы, включающей КПТ, в лечении пациентов с ХМ и ЛИГБ. Клиническая эффективность в лечении ХМ и ЛИГБ была достигнута у большинства (74%) пациентов к 3-му месяцу наблюдения. Длительное наблюдение (в течение 18 мес) позволило показать не просто стойкое сохранение эффекта у этих пациентов, но и увеличение доли пациентов, достигших КЭ, до 79%. Продемонстрировано, что междисциплинарная программа, включающая КПТ, значимо превосходит стандартное лечение ХМ и ЛИГБ как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

КПТ — психологический метод, доказавший свою эффективность и широко применяемый в странах Европы и в США в психиатрической практике для лечения тревожных расстройств и депрессии, в неврологической практике — для лечения инсомнии, фибромиалгии, хронических болевых синдромов [32]. Но в нашей стране применение данного метода ограничено в психиатрической практике и не используется в неврологической практике. Это говорит

о недостаточной информированности врачей, пациентов о возможностях КПТ и об отсутствии подготовленных специалистов по КПТ для работы с неврологическими пациентами. Также в нашей стране отсутствуют государственные, университетские междисциплинарные клиники для лечения пациентов с хронической болью, в которых было бы возможно внедрение и широкое практическое применение КПТ.

Патогенетическая обоснованность применения КПТ у пациентов с ХМ и ЛИГБ связана с закономерностями ее влияния на данную категорию пациентов в контексте трансформации ЭМ в ХМ. Этот процесс происходит под воздействием факторов хронизации, таких как ожирение, злоупотребление ОП, чрезмерное употребление кофе, нарушение качества ночного сна, инсомния, наличие актуальной стрессовой ситуации, повышенная тревога, катастрофизация боли, депрессия, боль других локализаций, особенности черт личности (перфекционизм, повышенная эмоциональная реактивность, нейротизм, сниженная стрессоустойчивость) [33–35]. Психические нарушения (различные виды тревожных расстройств и зависимостей, депрессия, расстройства личности) у пациентов с ХМ встречаются значимо чаще, чем у пациентов с ЭМ и в общей популяции [36, 37]. Перечисленные факторы и нарушения провоцируют и поддерживают хроническое течение мигрени, поэтому выявление и коррекция этих факторов и нарушений — важная часть терапевтического процесса, способствующая обратной трансформации ХМ в ЭМ [18–23]. С помощью КПТ удастся воздействовать на все перечисленные факторы и нарушения, поддерживающие хроническое течение мигрени. В КПТ ХМ выделяют два основных направления: поведенческие методы, направленные на активизацию пациента, на индивидуальную профилактику приступов мигрени и умение справляться с ними, и работа с негативным мышлением в отношении болезни и жизненных перспектив пациента [19–23]. В проведенном нами исследовании было показано, что на фоне междисциплинарного лечения, включающего КПТ, статистически значимо снижались не только показатели, отражающие частоту, длительность и выраженность ГБ, но и показатели тревоги, депрессии, катастрофизации боли, зависимости от ОП, а на фоне стандартного лечения данные показатели не менялись. Вероятно, с нормализацией представлений о ГБ, применением поведенческих стратегий в отношении боли и ОП, улучшением эмоционального состояния на фоне КПТ связано длительное подержание достигнутого КЭ.

КПТ рекомендуется в лечении пациентов с ЭМ [7]. Ранее проведенные зарубежные клинические исследования показали эффективность КПТ при ХМ [24–30]. Впервые эффективность КПТ при ХМ показал T.W. Knapp в исследовании, опубликованном в 1982 г. и включавшем всего 16 пациентов с периодом наблюдения 1 год [38]. Авторы дальнейших исследований также подтверждали эффективность КПТ в уменьшении частоты ГБ у пациентов с ХМ, отмечали улучшение эмоционального состояния пациентов [24, 25, 26–30, 39]. Однако все ранее проводимые зарубежные исследования имели те или иные ограничения: малое число включенных пациентов, короткий период наблюдения за пациентами, отсутствие рандомизации и контрольной группы, неоднородность группы по диагнозу (включались паци-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

*Динамика клинико-психологических характеристик пациентов с ХМ и ЛИГБ на фоне лечения
Dynamics of clinical and psychological characteristics of patients with CM and MOH during treatment*

Показатели	1-я группа					2-я группа				
	до лечения	3-й	6-й	12-й	18-й	до лечения	3-й	6-й	12-й	18-й
Частота ГБ (число дней в месяц), M±SD	22,5±6,88	10,8±5,65 ^a	8,4±5,43 ^a	7,2±7,21 ^a	7,1±6,52 ^a	23,8±7,12	11,6±9,42 ^b	18,7±10,52	18,2±7,84	19,4±8,42
Интенсивность ГБ по ЧРШ, M±SD	9,2±0,6	8,1±1,5	8,3±0,9	8,2±1,2	8,1±1,4	9,3±0,6	8,8±1,2	8,4±1,5	8,9±0,8	9,2±0,5
Частота приема ОП (число дней в месяц), M±SD	20,6±8,87	7,6±4,71 ^a	6,2±4,12 ^a	5,2±4,75 ^a	5,3±4,62 ^a	22,7±6,74	9,6±8,72 ^b	13,9±9,45	16,2±8,36	17,3±8,52
Кратность приема ОП (число доз* в месяц), M±SD	89,7±82,5	16,3±10,4 ^a	11,5±10,7 ^a	9,5±8,7 ^a	8,5±9,7 ^a	92,7±86,2	36,7±30,8 ^b	50,4±38,5	62,7±54,2	68,4±53,6
Зависимость от ОП по ЛОЗ, M±SD	16,7±7,1	6,42±5,86 ^a	5,23±4,46 ^a	5,35±3,12 ^a	4,64±3,24 ^a	17,9±8,34	8,42±7,86 ^b	10,32±8,42	12,56±10,82	13,51±9,27
Влияние мигрени на повседневную активность по ШОВМПА, M±SD	56,7±34,26	12,5±8,34 ^a	10,6±5,46 ^a	7,1±4,72 ^a	6,2±5,22 ^a	50,4±30,75	20,4±17,4 ^b	26,4±19,6	32,5±23,7	39,5±20,3
Катастрофизация боли по ШКБ, M±SD	21,5±9,67	6,2±4,14 ^a	5,8±4,21 ^a	4,8±4,25 ^a	4,1±5,12 ^a	23,1±10,35	13,6±9,52	15,4±8,34	17,7±9,23	17,4±8,23
Депрессия по ШДЦЭИ, M±SD	27,2±8,2	6,1±5,45 ^a	6,5±4,76 ^a	5,2±4,26 ^a	5,4±4,35 ^a	25,4±9,28	15,1±9,42	18,7±8,56	19,4±10,25	18,2±9,23
Ситуативная тревога по ШЛСТ, M±SD	53,4±9,51	24,4±10,65 ^a	23,5±8,65 ^a	22,1±8,57 ^a	23,5±7,35 ^a	49,2±10,65	34,5±11,64	36,7±10,58	37,2±9,88	37,4±10,69
Личностная тревога по ШЛСТ, M±SD	50,1±11,23	26,1±9,27 ^a	25,3±8,42 ^a	27,8±6,75 ^a	25,4±8,36 ^a	48,7±13,75	35,6±12,35	36,2±10,42	35,7±11,35	39,2±12,26
Пациенты с КЭ, n (%)	—	59 (74) ¹	63 (79) ²	63 (79) ³	63 (79) ⁴	—	34 (45) ¹	31 (41) ²	25 (33) ³	25 (33) ⁴

Примечания. *1 доза = 1 терапевтическая доза ОП.

Статистически значимые различия ($p < 0,05$) между значениями параметра после и до лечения: ^a — в 1-й группе; ^b — во 2-й группе.

Статистически значимые различия ($p < 0,001$ при 95% ДИ) по числу пациентов, достигших КЭ, между 1-й и 2-й группами: ¹ — на 3-м месяце лечения; ² — на 6-м месяце лечения; ³ — на 12-м месяце лечения; ⁴ — на 18-м месяце лечения.

енты с разной частотой мигрени и/или с другими видами ГБ) и/или отсутствие данных о числе пациентов, достигших КЭ — уменьшения частоты ГБ в месяц на 50% и более. В связи с недостаточным количеством рандомизированных контролируемых исследований по КПТ при ХМ систематические обзоры и метаанализы по эффективности КПТ при ХМ отсутствуют, а опубликованные — посвящены изучению эффективности психологических методов в целом при мигрени или мигрени и ГБ напряжения, КПТ при мигрени различной частоты или первичной ГБ в целом [24, 26–29]. Данные публикации показывают эффективность психологических методов (в частности, КПТ) в уменьшении частоты ГБ,

влияния ГБ на повседневную активность, тревоги и депрессии у пациентов с мигренью, что было подтверждено и в проведенном нами исследовании.

В нашей стране клиническое изучение эффективности КПТ при ХМ ограничено, имеются российские публикации только наших собственных клинических исследований и наблюдений [18–23, 31]. Представленное исследование — это первое отечественное исследование по оценке эффективности междисциплинарного лечения, включающего КПТ, у пациентов с ХМ в сочетании с ЛИГБ. Преимущество настоящего исследования — однородность включенных пациентов по диагнозу ХМ и ЛИГБ, достаточный объем вы-

борки, наличие рандомизации и группы сравнения, длительный период наблюдения (18 мес), оценка числа пациентов, достигших КЭ по ХМ и ЛИГБ в соответствии с общепринятыми критериями.

Ограничениями исследования являются его выполнение в одном центре, проведение КПП одним специалистом, поэтому требуется многоцентровое исследование с проведением КПП разными специалистами.

Заключение. В лечении пациентов с ХМ и ЛИГБ междисциплинарная программа, включающая КПП, значительно превосходит стандартное лечение по клинической эффективности в краткосрочной и долгосрочной перспективе. С помощью междисциплинарной программы удастся значительно улучшить эмоциональное состояние, повседневную активность и представления о боли, снизить зависимость от ОП у данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hagen K, Stovner LJ, Zwart JA. Time trends of major headache diagnoses and predictive factors. Data from three Nord-Trøndelag health surveys. *J Headache Pain*. 2020;21(1):24. doi: 10.1186/s10194-020-01095-5
- Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. 2012 May;19(5):703-11. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x. Epub 2011 Dec 5.
- Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen RH, et al. Headache disorders are third cause of disability worldwide. *J Headache Pain*. 2015;16:58. doi: 10.1186/s10194-015-0544-2. Epub 2015 Jun 25.
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al; Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a country-wide survey. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(5):373-81. doi: 10.1177/0333102412438977. Epub 2012 Mar 6.
- 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
- Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, et al; Italian chronic migraine group. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *J Headache Pain*. 2019 Aug 30;20(1):92. doi: 10.1186/s10194-019-1038-4
- Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14
- Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 (In Russ.).
- 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. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 (In Russ.).
- Frank F, Ulmer H, Sidoroff V, Broessner G. CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2021 Oct;41(11-12):1222-39. doi: 10.1177/03331024211018137. Epub 2021 Jun 15.
- Giri S, Tronvik E, Linde M, et al. Randomized controlled studies evaluating Topiramate, Botulinum toxin type A, and mAbs targeting CGRP in patients with chronic migraine and medication overuse headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023 Apr;43(4):3331024231156922. doi: 10.1177/03331024231156922
- 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
- 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
- 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
- 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.
- 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.
- 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
- 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
- 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.).
- 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, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-74-80 (In Russ.).
- Головачева ВА, Головачева АА. Лечение хронической мигрени и боли в шее с помощью когнитивно-поведенческой терапии. Клинический случай. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):852-57. 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.).
- Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА. Терапия при хронической мигрени: междисциплинарный подход. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1528-32. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201247
- Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Chronic migraine treatment: multidisciplinary approach. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1528-32. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201247 (In Russ.).

22. 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.)].
23. 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.)].
24. Bae JY, Sung HK, Kwon NY, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Migraine Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Dec 28;58(1):44. doi: 10.3390/medicina58010044
25. Seng EK, Singer AB, Metts C, et al. Does Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Migraine Reduce Migraine-Related Disability in People with Episodic and Chronic Migraine? A Phase 2b Pilot Randomized Clinical Trial. *Headache*. 2019 Oct;59(9):1448-67. doi: 10.1111/head.13657. Epub 2019 Sep 26.
26. Harris P, Loveman E, Clegg A, et al. Systematic review of cognitive behavioural therapy for the management of headaches and migraines in adults. *Br J Pain*. 2015 Nov;9(4):213-24. doi: 10.1177/2049463715578291
27. Probyn K, Bowers H, Mistry D, et al; CHES team. Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: a systematic review including analysis of intervention components. *BMJ Open*. 2017 Aug 11;7(8):e016670. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016670
28. Lee HJ, Lee JH, Cho EY, et al. Efficacy of psychological treatment for headache disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2019 Feb 14;20(1):17. doi: 10.1186/s10194-019-0965-4
29. Sharpe L, Dudeney J, Williams ACC, et al. Psychological therapies for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jul 2;7(7):CD012295. doi: 10.1002/14651858.CD012295.pub2
30. Onur OS, Ertem DH, Karsidag C, et al. An open/pilot trial of cognitive behavioral therapy in Turkish patients with refractory chronic migraine. *Cogn Neurodyn*. 2019 Apr;13(2):183-9. doi: 10.1007/s11571-019-09519-y. Epub 2019 Jan 12.
31. Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ, Парфенов ВА. Когнитивно-поведенческая терапия при хронической мигрени и сочетанной хронической инсомнии: проспективное рандомизированное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(5-2):110-7. doi: 10.17116/jnevro2024124052110 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG, Parfenov VA. Cognitive behavioral therapy in the treatment of patients with chronic migraine and concomitant chronic insomnia: a prospective, randomized trial. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(5-2):110-7. doi: 10.17116/jnevro2024124052110 (In Russ.)].
32. Beck AT. A 60-Year Evolution of Cognitive Theory and Therapy. *Perspect Psychol Sci*. 2019 Jan;14(1):16-20. doi: 10.1177/1745691618804187
33. Torres-Ferrus M, Ursitti F, Alpuente A, et al; School of Advanced Studies of European Headache Federation (EHF-SAS). From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *J Headache Pain*. 2020 Apr 29;21(1):42. doi: 10.1186/s10194-020-01111-8
34. 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.)].
35. Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ, Володарская ЕА. «Внутренняя картина болезни» у пациентов с хронической мигренью: когнитивные, эмоциональные и поведенческие аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):28-35. 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, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):28-35. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-28-35 (In Russ.)].
36. Головачева ВА, Головачева АА, Романов ДВ, Володарская ЕА. Психические расстройства, социальные и демографические характеристики пациентов с хронической и эпизодической мигренью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(1):94-101. doi: 10.17116/jnevro202412401194 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Romanov DV, Volodarskaya EA. Mental disorders, social and demographic characteristics of patients with chronic and episodic migraine. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(1):94-101. doi: 10.17116/jnevro202412401194 (In Russ.)].
37. Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol*. 2013 Aug;260(8):1960-9. doi: 10.1007/s00415-012-6725-x. Epub 2012 Nov 7.
38. Knapp TW. Treating migraine by training in temporal artery vasoconstriction and/or cognitive behavioral coping: a one-year follow-up. *J Psychosom Res*. 1982;26(5):551-7. doi: 10.1016/0022-3999(82)90096-4
39. Smitherman TA, Walters AB, Davis RE, et al. Randomized Controlled Pilot Trial of Behavioral Insomnia Treatment for Chronic Migraine With Comorbid Insomnia. *Headache*. 2016 Feb;56(2):276-91. doi: 10.1111/head.12760. Epub 2016 Jan 27.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.08.2024/15.11.2024/16.11.2024

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>

Нейротренинг методом биологической обратной связи в коррекции эмоциональных изменений при ранней церебральной микроангиопатии



Новикова Е.С.¹, Добрынина Л.А.¹, Добрушина О.Р.¹, Афанасьев М.А.¹,
Волик А.В.¹, Гнедовская Е.В.¹, Арина Г.А.², Аристова В.В.^{1,2}, Казанцева Д.А.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ²факультет психологии

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²Россия, 125009, Москва, ул. Моховая, 11, стр. 9

Церебральная микроангиопатия (ЦМА), ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска, имеет высокую распространенность и высокую социальную значимость. Психоэмоциональные изменения относятся к ранним проявлениям ЦМА и нуждаются в поиске методов их коррекции.

Цель исследования — оценить и сопоставить эффективность биологической обратной связи (БОС) по инфранизким частотам и альфа-волнам в коррекции эмоциональных изменений у больных ранней ЦМА.

Материал и методы. В исследование был включен 71 пациент (85% — женщины; средний возраст — $52,8 \pm 6,3$ года) с ранней ЦМА и 21 здоровый доброволец (71% — женщины; средний возраст — $53,2 \pm 4,8$ года). Пациенты были рандомизированы методом конвертов с двойным слепым плацебо-контролем в три группы: БОС-нейротренинга по инфранизким частотам ($n=25$), по альфа-волнам ($n=22$), имитации БОС по показателям электроэнцефалографии (плацебо; $n=24$). Проводилось 15 индивидуальных занятий по 30 мин 2–5 раз в неделю. У всех участников оценивались клинические проявления, данные МРТ головного мозга, психоэмоциональный статус до, сразу после окончания курса БОС и спустя 6–8 нед.

Результаты. Пациенты с ранней ЦМА характеризуются средним уровнем ситуативной и высоким уровнем личностной тревожности, легкой выраженностью симптомов депрессии и средним уровнем алекситимии. БОС-нейротренинги по инфранизким частотам и альфа-волнам были сопоставимы по эффективности в снижении личностной тревожности. Тренинг по альфа-волнам дополнительно показал влияние на снижение ситуативной тревожности в отсроченном периоде. Тренинг по инфранизким частотам, кроме того, снижал уровень депрессии. Плацебо-тренинг не оказывал влияния на изученные показатели.

Заключение. У пациентов с ранней ЦМА БОС-нейротренинг по инфранизким частотам и альфа-волнам может быть одним из методов коррекции ассоциированных с ЦМА эмоциональных изменений.

Ключевые слова: ранняя церебральная микроангиопатия; биологическая обратная связь по показателям электроэнцефалографии; нейротренинг по инфранизким частотам; нейротренинг по альфа-волнам; эмоциональная регуляция.

Контакты: Евгения Сергеевна Новикова; mzhaka88@mail.ru

Для ссылки: Новикова ЕС, Добрынина ЛА, Добрушина ОР, Афанасьев МА, Волик АВ, Гнедовская ЕВ, Арина ГА, Аристова ВВ, Казанцева ДА. Нейротренинг методом биологической обратной связи в коррекции эмоциональных изменений при ранней церебральной микроангиопатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):28–35. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-28-35

Biofeedback neurotraining in the correction of emotional changes in early cerebral small vessel disease

Novikova E.S.¹, Dobrynina L.A.¹, Dobrushina O.R.¹, Afanasev M.A.¹,

Volik A.V.¹, Gnedovskaya E.V.¹, Arina G.A.², Aristova V.V.^{1,2}, Kazantseva D.A.^{1,2}

¹Research Centre of Neurology, Moscow; ²Faculty of Psychology, Lomonosov Moscow State University, Moscow

¹80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ²11, Mohovaya St., Build. 9, Moscow 125009, Russia

Cerebral small vessel disease (CSVD) associated with age and vascular risk factors has a high prevalence and social significance. Psychoemotional changes are an early manifestation of CSVD that require methods for their correction.

Objective: to evaluate and compare the efficacy of biofeedback (BF) at infra-low frequencies and alpha waves frequencies in correcting emotional changes in patients with early CSVD.

Material and methods. The study included 71 patients (85% women; mean age 52.8 ± 6.3 years) with early CSVD and 21 healthy volunteers (71% women; mean age 53.2 ± 4.8 years). Patients were randomized into three groups using the envelope method with double-blind placebo control: BF-neurotraining at infra-low frequencies ($n=25$), alpha waves ($n=22$) and imitation of BF based on electroencephalography parameters (placebo; $n=24$). Fifteen 30-minute individual sessions were conducted 2–5 times per week. Clinical symptoms, brain MRI data and psychoemotional status were assessed in all participants before and immediately after the BF course and 6–8 weeks later.

Results. Patients with early-stage CSVD were characterized by a medium level of situational and a high level of personal anxiety, mild symptoms of depression and an medium level of alexithymia. Infra-low frequencies and alpha waves BF-neurotrainings were comparable in terms of

their efficacy in reducing personal anxiety. Alpha waves training also showed an effect in reducing situational anxiety in the long term. Infra-low frequencies training also reduced the level of depression. Placebo training had no effect on the parameters studied.

Conclusion. *In patients with early CSVD, BF-neurotraining at infra-low frequencies and alpha waves may be one of the methods for correcting the emotional changes associated with CSVD.*

Keywords: *early cerebral small vessel disease; biofeedback based on electroencephalography parameters; infra-low frequency neurotraining; alpha waves neurotraining; emotional regulation.*

Contact: *Evgeniya Sergeevna Novikova; mzheka88@mail.ru*

For reference: *Novikova ES, Dobrynina LA, Dobrushina OR, Afanasyev MA, Volik AV, Gnedovskaya EV, Arina GA, Aristova VV, Kazantseva DA. Biofeedback neurotraining in the correction of emotional changes in early cerebral small vessel disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(6):28–35. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-28-35*

Церебральная микроангиопатия (ЦМА), ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска, имеет высокую распространенность и вносит весомый вклад в инвалидизацию, смертность и снижение качества жизни населения [1, 2].

Изучение и коррекция ранних проявлений ЦМА является крайне актуальной задачей ангионеврологии. Еще в середине XX в., задолго до внедрения нейровизуализации в клиническую практику, отечественными неврологами было предложено выделение ранних стадий цереброваскулярной патологии, которые были обозначены как «начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга» (НПНКМ). Согласно «Классификации сосудистых поражений головного и спинного мозга» (1971), к НПНКМ относили синдром, включающий признаки основного сосудистого заболевания и частые (не реже одного раза в неделю на протяжении последних 3 мес) жалобы на головную боль, головокружение, шум в голове, нарушение памяти и снижение работоспособности [3]. Авторы отмечали, что в клинической картине таких пациентов часто наблюдались раздражительность, слезливость, немотивированное чувство страха, тревоги. Был сделан вывод, что именно эти нарушения способствуют развитию гемодинамических сдвигов, приводящих к формированию сосудистой патологии мозга [4, 5].

В настоящее время изучение ранних проявлений ЦМА основывается на уточнении сосудистых факторов риска, ведущим среди которых является нетяжелая артериальная гипертензия (АГ), клинических и субклинических изменений при наличии невыраженных (начальных) МРТ-признаков ЦМА [6–8]. Изучение ранних проявлений ЦМА с позиций клинко-нейровизуализационных сопоставлений позволило нам сформулировать предварительные **критерии** ранней возраст-зависимой ЦМА:

1) **клинические** — субъективные или умеренные когнитивные нарушения (КН); субклиническая или клинически выраженная тревога и депрессия; отсутствие лакунарных синдромов, нарушений ходьбы и функции тазовых органов;

2) **нейровизуализационные** — очаговая или частично сливная гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ); бессимптомные единичные лакуны; расширенные периваскулярные пространства; отсутствие микрокровоизлияний и атрофии.

Психоэмоциональные изменения являются одними из первых маркеров ранней ЦМА [6, 9, 10]. В развитии данных проявлений при ранней ЦМА основная роль отводится как макроструктурным изменениям (ГИБВ, асимптомные лакуны), так и микроструктурным, выявляемым при диф-

фузионной МРТ и приводящим к повреждению структурных и функциональных связей головного мозга, а также иммунной дисрегуляции с дефицитом нейромедиаторов, повреждению гиппокампа и т. д. Так, ранее было установлено, что у пациентов с АГ 1–2-й степени имеющиеся субклиническая депрессия и тревога связана с определяемыми на МРТ микроструктурными изменениями, оцениваемыми по измеряемому коэффициенту диффузии в гиппокампе, таламусе и глубоких отделах головного мозга [6]. Учитывая высокий вклад хронического асептического воспаления в развитие ранней ЦМА и эндотелиального повреждения [11], одним из рассматриваемых механизмов развития психоэмоциональных отклонений является относительный антагонизм провоспалительных цитокинов и моноаминовых нейромедиаторов со снижением уровней серотонина и триптофана, катаболиты которого способствуют повреждению гиппокампа [12]. В работе Л.А. Добрыниной и соавт. [6] было показано, что характерные для раннего сосудистого процесса психоэмоциональные нарушения могут опосредоваться стресс-индуцированным нейровоспалением, значение которого доказано для клинической депрессии [13].

С другой стороны, в последние десятилетия активно изучается роль психосоциальных факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Доказано, что именно эмоциональная регуляция опосредует связь между хроническим стрессом и сердечно-сосудистым риском [15]. Известно, что алекситимичные индивидуумы, характеризующиеся трудностями осознания и регуляции эмоций, имеют более высокий риск сосудистых заболеваний и депрессии [16]. Н.Н. Петровой и Л.Л. Леонидовой [17] показано, что пациенты с хронической недостаточностью мозгового кровообращения склонны к алекситимии и ее уровень связан с выраженностью депрессии.

Связь психоэмоциональных факторов с повреждением мозга при ранней ЦМА была подтверждена в ходе пилотного исследования О.Р. Добрушиной и соавт. [18]. Исследование установило, что более высокая способность к пониманию и анализу эмоций связана с меньшим риском микроструктурного повреждения белого вещества [18]. Результаты исследования имеют высокую практическую значимость, поскольку описание психосоматических сосудистых факторов риска открывает новые возможности для профилактики ЦМА с использованием психологических или психофизиологических тренингов [19]. Учитывая роль психосоциальных и стрессовых факторов в развитии ЦМА, оправданно использовать виды терапии, направленные на снижение тревожно-депрессивных симптомов и воспри-

ятие стресса, для предупреждения развития и прогрессирования заболевания. Данные взаимоотношения обосновывают поиск методов профилактики и лечения ранней ЦМА с позиций воздействия на психоэмоциональные реакции и в целом на эмоциональный интеллект.

Установленная при ранней ЦМА связь психоэмоциональных изменений с факторами стресс-индукции и структурно-функциональной перестройкой мозга обосновывает возможность использования методов функциональной нейрокоррекции. В единичных работах была показана эффективность использования БОС-нейротренинга при эмоциональных нарушениях, в том числе у людей старшего возраста [20, 21]. Исследований по оценке и сопоставлению эффективности БОС-нейротренинга по альфа-волнам и инфранизким частотам в коррекции психоэмоциональных изменений у пациентов с ЦМА, верифицированной по диагностическим МРТ-признакам, ранее не проводилось.

Цель исследования — оценить и сопоставить эффективность БОС по инфранизким частотам и альфа-волнам в коррекции эмоциональных изменений у больных ранней ЦМА.

Материал и методы. В исследование было включено две группы: основная — пациенты с ранней ЦМА и контрольная — здоровые добровольцы.

Критерии включения в основную группу:

- 1) возраст 40–60 лет;
- 2) МРТ-изменения, соответствующие ранней ЦМА: T2/FLAIR — ГИБВ стадии Fazekas 1 или 2, асимптомные единичные лакуны, расширенные периваскулярные пространства, отсутствие микрокровоизлияний и атрофии;
- 3) субъективные или умеренные КН;
- 4) субклиническая или клинически выраженная тревога и депрессия;
- 5) отсутствие лечения психотропными препаратами в течение как минимум 3 мес;
- 6) подписанное информированное согласие на проведение исследования и обработку персональных данных.

Критерии не включения:

- 1) МРТ-изменения, отличные от критериев включения;
- 2) амнестический тип КН; деменция;
- 3) АГ 3-й степени и вторичная АГ;
- 4) перенесенные нарушения мозгового кровообращения, в том числе преходящие;
- 5) тяжелая депрессия, другие психические заболевания;
- 6) эпилепсия;
- 7) декомпенсированная и тяжелая соматическая и эндокринная патология;
- 8) острое инфекционное заболевание.

Основную группу составил 71 пациент (женщин — 85%; средний возраст — $52,8 \pm 6,3$ года) с ранней ЦМА. Исследование было построено по типу двойного слепого с плацебо-контролем. Рандомизация осуществлялась методом слепых конвертов. Из пациентов основной группы было сформировано три подгруппы БОС-нейротренинга: по инфранизким частотам ($n=25$), альфа-волнам ($n=22$), имитации БОС по показателям электроэнцефалографии (плацебо; $n=24$). Курс БОС-нейротренинга включал 15 за-

нятий по 30 мин с частотой от 2 до 5 раз в неделю. Контрольную группу составил 21 здоровый доброволец (женщин — 71%; средний возраст — $53,2 \pm 4,8$ года) без клинических и МРТ-признаков сосудистой и дегенеративной патологии головного мозга.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Научный центр неврологии» (протокол № 1-3/20 от 12.02.2020). Все испытуемые подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Протокол обследования для всех участников включал оценку классических сосудистых факторов риска, общеклинических и неврологических проявлений, психоэмоционального профиля, проведение МРТ головного мозга. Психоэмоциональное тестирование выполнялись до курса БОС-нейротренинга, сразу после его окончания и через 6–8 нед.

Психоэмоциональный профиль оценивался по тестам, прошедшим валидацию у пациентов терапевтического профиля (табл. 1).

Нейротренинги проводились в индивидуальном кабинете с отсутствием отвлекающих стимулов, в удобном кресле перед экраном телевизора. БОС-нейротренинг по инфранизким частотам и в группе плацебо проводили на аппарате NEUROAMP II, интегрированном с программным комплексом Cygnet (BEE Medic GmbH, Швейцария). Для проведения процедуры два электроэнцефалографических электрода накладывали в правой височной и теменной областях (монтаж электродов T4–P4) и фиксировали с по-

Таблица 1. Оценка психоэмоционального профиля: используемые тесты и их нормативные значения

Table 1. Assessment of psycho-emotional profile: tests used and their normal values

Тест	Нормативные показатели
Опросник Спилбергера–Ханина (личностная тревожность, ситуативная тревожность)	Уровень тревожности: низкий — менее 30 баллов средний — от 31 до 45 баллов высокий — более 46 баллов
Шкала депрессии Бека	Отсутствие депрессии — 0–9 баллов Легкая депрессия (субдепрессия) — 10–15 баллов Умеренная депрессия — 16–19 баллов Выраженная депрессия — 20–29 баллов Тяжелая депрессия — 30–63 балла
Опросник соматизированных расстройств (SOMS2)	Соматоформное расстройство диагностируется при значениях: >20 баллов для мужчин >25 баллов для женщин
Торонтская шкала алекситимии (Toronto Alexithymia Scale, TAS-20)	Уровень алекситимии: низкий — 20–39 баллов средний — 40–63 балла высокий — 64–100 баллов
Краткий опросник тревоги о здоровье (Short Health Anxiety Inventory, SHAI)	Среднее значение у здоровых лиц — 12–15 баллов Ипохондрическое расстройство — более 20 баллов

мощью электроэнцефалографической пасты Ten 20. Пассивный электрод накладывали на лоб. Пациент сидел перед монитором с различными визуальными образами (движение ракеты в трубе, прогулка по осеннему лесу, старинному замку и т. д.), скорость движения и яркость изображения регулировались в реальном времени формой волны электроэнцефалографического сигнала, ограниченного полосой инфранизких частот. БОС-нейротренинг по альфа-волнам проводился на аппарате «Колибри-Кинезис» («Нейротех», Россия). Для проведения процедуры электроэнцефалографический электрод накладывали на правую затылочную область (монтаж электродов О2). Под электроды вводилось две-три капли электродного геля «Унимакс» («Гельтек», Россия). Частотный диапазон составлял 9–12 Гц (с индивидуальной коррекцией в зависимости от доминирующей частоты альфа-ритма).

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, версия 23.0; IBM Corp., США). Основными параметрами описательной статистики для категориальных и порядковых переменных были частота и процентная доля, для количественных переменных — среднее и стандартное отклонение или медиана и квартили. Качественные показатели по уровням группирующихся переменных сравнивали при помощи критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Количественные несвязанные показатели сравнивали при помощи критерия Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса, апостериорные попарные сравнения проводили с помощью критерия Манна–Уитни с последующим введением поправки Бонферрони на множественность сравнений. Для сравнения связанных выборок по количественно-

му признаку использовали критерий Вилкоксона или Фридмана. Во всех случаях использовались двусторонние статистические критерии. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$. В отношении показателей с установленными значимыми различиями, с учетом поправки на множественные сравнения, проводились межгрупповые сопоставления ($p < 0,017$).

Результаты. Характеристики основной и контрольной групп представлены в табл. 2. Пациенты с ранней ЦМА не отличались от участников контрольной группы по возрасту, полу, наличию сосудистых факторов риска, выраженности соматических жалоб (SOMS2) и тревоги о здоровье (SHAI). Результаты в обоих случаях не выходили за пределы нормальных значений. У пациентов основной группы были выявлены более высокие показатели тревожности (средний уровень ситуативной и высокий уровень личностной тревожности), легкая выраженность симптомов депрессии, средний уровень алекситимии. Межгрупповое сравнение пациентов трех подгрупп нейротренинга показало отсутствие значимых различий по возрасту, полу, факторам риска и психоэмоциональному статусу.

Сравнение результатов тестов в динамике показало значимое улучшение ряда показателей по сравнению с фоновым уровнем. Тест Спилбергера–Ханина на ситуативную тревожность показал значимое улучшение в группе нейротренинга по альфа-волнам в отсроченном периоде. Тест Спилбергера–Ханина на личностную тревожность установил значимое улучшение в группах БОС по инфранизким частотам и альфа-волнам после нейротренинга, с сохранением показателей в течение 1,5 мес с момента окончания курса (рис. 1).

Выраженность симптомов депрессии значимо снизилась после БОС-терапии по инфранизким частотам с сохранением эффекта через 1,5 мес после курса (рис. 2).

Достоверной динамики по уровню алекситимии не было выявлено ни в одной из исследуемых групп (рис. 3).

Показатель выраженности соматических жалоб значимо снизился в группе тренинга по инфранизким частотам после курса БОС с сохранением результата через 1,5 мес. В группе тренинга по альфа-волнам данный показатель значимо снизился только в отсроченном периоде (рис. 4).

Снижение выраженности тревоги о здоровье регистрировалось в группах БОС-тренинга по инфранизким частотам и альфа-волнам как после окончания курса, так и в отсроченном периоде (рис. 5).

Обсуждение. В настоящем исследовании проводились оценка и сопоставление эффективности использования БОС-нейротренинга по инфранизким частотам и альфа-волнам для коррекции эмоциональных изменений при ранней ЦМА. По результатам предваряющего нейротренинг тести-

Таблица 2. Характеристики пациентов с ранней ЦМА и лиц контрольной группы

Table 2. Characteristics of patients with early CSVD and controls

Показатель	ЦМА (n=71)	Контроль (n=21)	p
Возраст, M±SD	52,8±6,3	53,2±4,8	1,0
Пол (число женщин), n (%)	60 (85)	15 (71)	0,2
АГ 1–2-й степени, n (%)	43 (61)	10 (48)	0,3
Сахарный диабет, n (%)	3 (4)	0	1,0
Патология щитовидной железы (эутиреоз), n (%)	7 (10)	0	0,3
Курение, n (%)	18 (25)	5 (24)	1,0
Ожирение (ИМТ >30 кг/м²), n (%)	16 (23)	4 (19)	1,0
MPT-изменения: ГИБВ стадии Fazekas 1–2, n (%)	71 (100)	0	0,0001
Тест Спилбергера–Ханина, баллы, M±SD:			
ситуативная тревожность	38,1±10,6	26,4±3	<0,001
личностная тревожность	49,8±9,3	31,8±3,1	<0,001
Шкала депрессии Бека, баллы, M±SD	10±7,0	6,0±3,4	0,02
TAS20, баллы, M±SD	49,4±11,6	38,5±9,8	<0,001
SOMS2, баллы, M±SD	13,1±6,2	14,1±2,6	0,3
SHAI, баллы, M±SD	13,8±6,7	10,9±4,4	0,1

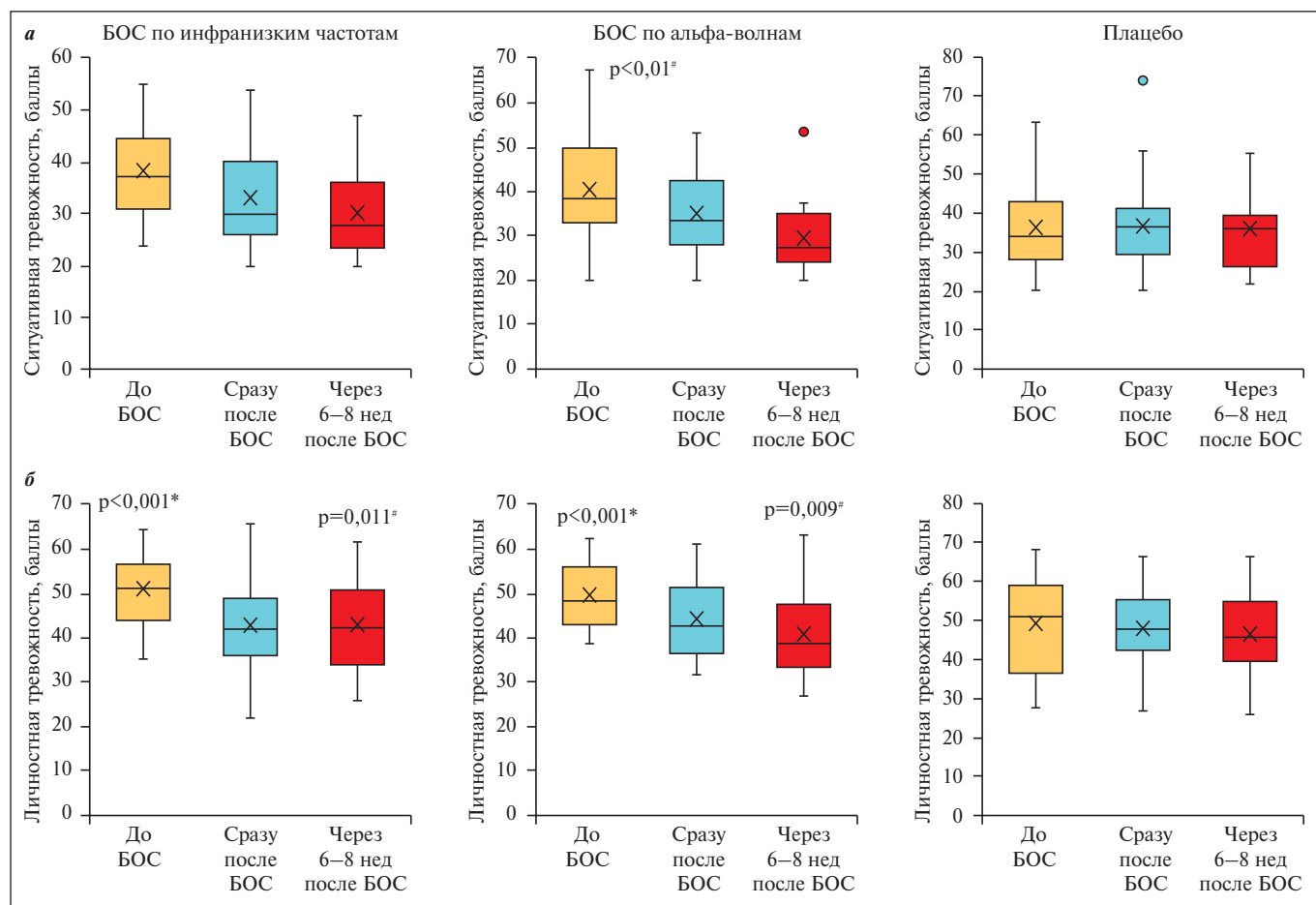


Рис. 1. Результаты теста Spielberger–Ханина:

ситуативная (а) и личностная (б) тревожность до курса нейротренинга, сразу после него и через 6–8 нед.

* – статистически значимые различия до и сразу после БОС;

* – статистически значимые различия до и через 6–8 нед после БОС (здесь и на рис. 2–5)

Fig. 1. Results of the Spielberger-Khanin test,

situational (a) and personal anxiety (б) before the course of neurotraining, immediately after it and after 6–8 weeks.

* – statistically significant differences before and immediately after BF;

* – statistically significant differences before and 6–8 weeks after BF (here and in Fig. 2–5)

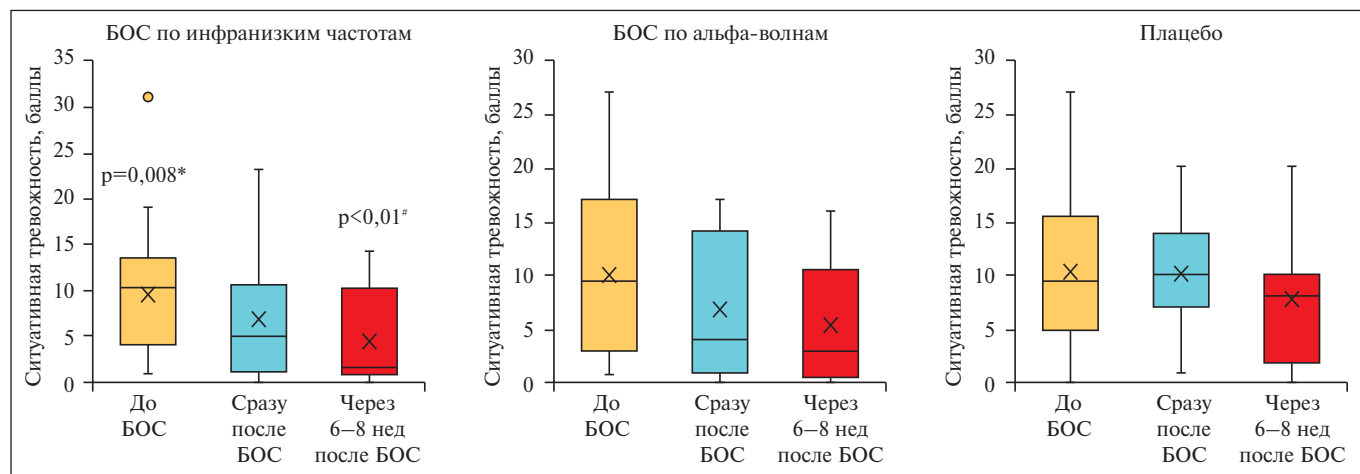


Рис. 2. Результаты оценки по Шкале депрессии Бека до курса нейротренинга, сразу после него и через 6–8 нед

Fig. 2. Results of assessment on the Beck Depression Inventory before the course of neurotraining, immediately after it and after 6–8 weeks

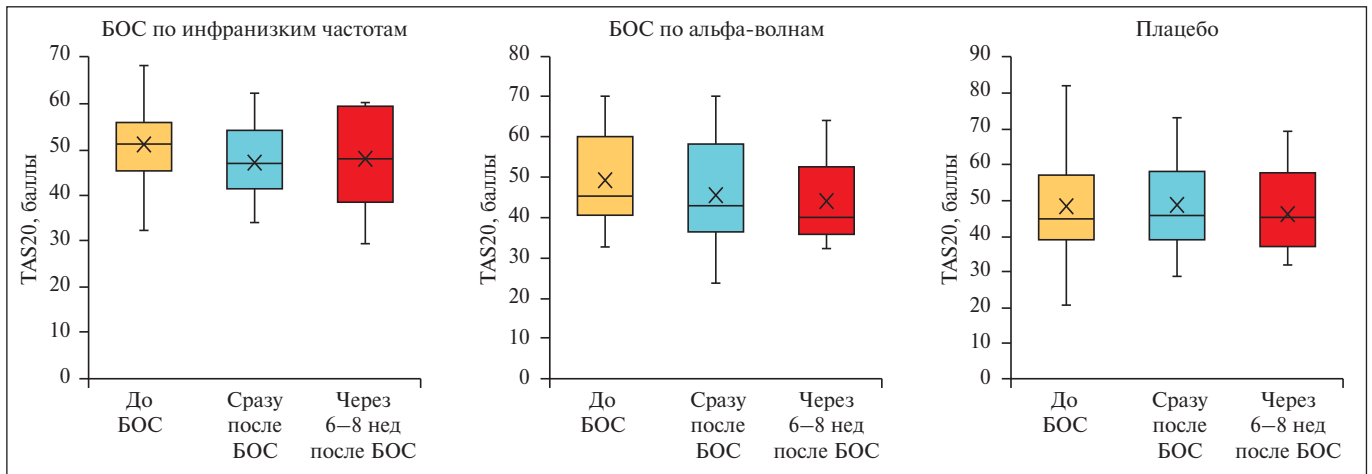


Рис. 3. Результаты оценки по Торонтской шкале алекситимии (TAS20) до курса нейротренинга, сразу после него и через 6–8 нед
Fig. 3. Results on the Toronto Alexithymia Scale (TAS20) before the course of neurotraining, immediately after it and after 6–8 weeks

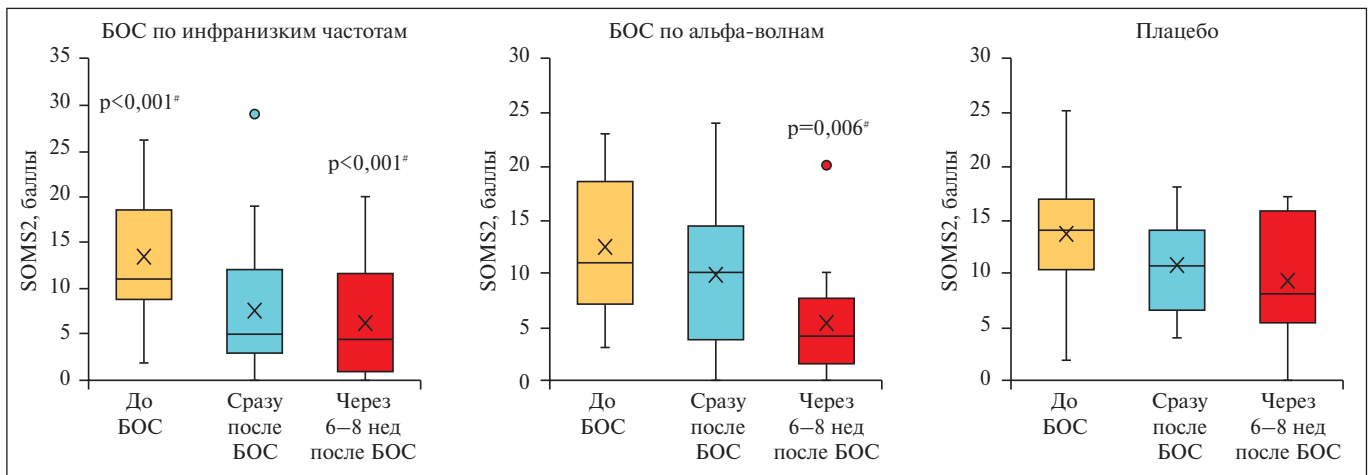


Рис. 4. Результаты оценки по Опроснику соматизированных расстройств (SOMS2) до курса нейротренинга, сразу после него и через 6–8 нед

Fig. 4. Results on the Somatization Disorders Questionnaire (SOMS2) before the course of neurotraining, immediately after it and after 6–8 weeks

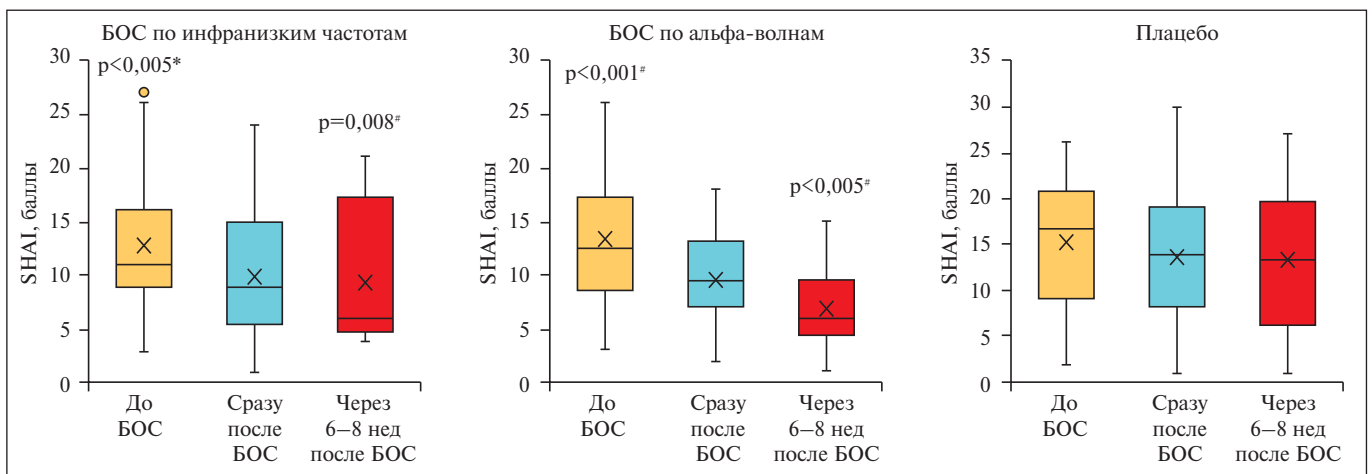


Рис. 5. Результаты оценки по шкале Краткого опросника тревоги о здоровье (SHAI) до курса нейротренинга, сразу после него и через 6–8 нед

Fig. 5. Results of assessment on the Short Health Anxiety Scale (SHAI) before the course of neurotraining, immediately after it and after 6–8 weeks

рования, для пациентов данной группы были характерны среднего уровня ситуативная и высокого уровня личностная тревожность, легкой выраженности симптомы депрессии и среднего уровня алекситимии.

По влиянию на психоэмоциональные показатели БОС-нейротренинга по инфранизким частотам и альфа-волнам были сопоставимы по эффективности в отношении снижения личностной тревожности, которая была изначально повышена в группе пациентов с ранней ЦМА. Тренинг по альфа-волнам дополнительно показал влияние на снижение ситуативной тревожности в отсроченном периоде. Проведенное исследование установило эффективность тренинга по инфранизким частотам в снижении выраженности симптомов депрессии, тогда как альфа-тренинг не оказал значимого влияния. Результаты проведенного нами исследования по эффективности БОС-нейротренинга по альфа-волнам при ЦМА мы сопоставили с данными, полученными А.М. Гендуговой [22] при проведении альфа-тренинга в группе больных с ранними формами хронической цереброваскулярной патологии, диагностированными по наличию сосудистых факторов риска, но не идентифицированными по ангионейровизуализационным изменениям. В исследовании А.М. Гендуговой проведенный БОС-нейротренинг по альфа-волнам показал снижение выраженности

депрессии, личностной и ситуативной тревожности, показателей алекситимии. В нашей работе подтвердилось влияние альфа-тренинга на тревожность, однако изменения выраженности депрессии и алекситимии в группе с ранней ЦМА не выявлено. Результаты влияния БОС-нейротренинга по инфранизким частотам на психоэмоциональную сферу в группе больных с ранней ЦМА согласуются с рядом работ, где также показано уменьшение депрессии и тревоги при установленном депрессивном посттравматическом стрессовом расстройстве у добровольцев 40–65 лет [20, 23, 24].

Заключение. Полученные в ходе исследования данные доказывают эффективность метода БОС-нейротренинга по инфранизким частотам и альфа-волнам в коррекции эмоциональных изменений у пациентов с ранней ЦМА. Эффективность метода в профилактике прогрессирования заболевания вследствие доказанного воздействия на психоэмоциональные реакции, являющиеся фактором риска ЦМА, нуждается в изучении в ходе дальнейших исследований. Исходя из полученных данных, БОС-нейротренинг по инфранизким частотам может быть предпочтителен для пациентов с ранней ЦМА с наличием тревожно-депрессивных симптомов, а нейротренинг по альфа-волнам — при преобладании тревоги без значимых признаков депрессии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-Пресс; 2017. 123 с. Доступно по ссылке: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/viewFile/841/732> [Parfenov VA. Discirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders. Moscow: IMA-Press; 2017. 123 p. Available at: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/viewFile/841/732> (In Russ.)].
2. 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.
3. Шмидт ЕВ, Максудов ГА. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1985;(9):1281–8. [Shmidt EV. Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord. *Zhurnal nevropatologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neuropathology and Psychiatry*. 1985;(9):1281–8 (In Russ.)].
4. Гусев ЕИ, Бурд ГС, Нифонтова ЛА и др. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1983;(1):3–10. [Gusev EI, Burd GS, Nifontova LA, et al. Initial manifestations of insufficient cerebral blood supply. *Zhurnal nevropatologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neuropathology and Psychiatry*. 1983;(1):3–10 (In Russ.)].
5. Манвелов ЛС. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (этиология, патогенез, клиника и диагностика). *Лечащий врач*. 1999;(5). Доступно по ссылке: <https://www.lvrach.ru/1999/05/4527774?ysclid=lx9921k3cg255791079> [Manvelov LS. Initial manifestations of cerebral blood supply insufficiency (etiology, pathogenesis, clinical picture and diagnostics). *Lechashchiy vrach*. 1999;(5). Available at: <https://www.lvrach.ru/1999/05/4527774?ysclid=lx9921k3cg255791079> (In Russ.)].
6. Добрынина ЛА, Гнедовская ЕВ, Сергеева АН и др. Субклинические церебральные проявления и поражение головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016;10(3):33–9. Доступно по ссылке: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/53> [Dobrynina LA, Gnedovskaya EV, Sergeeva AN, et al. Subclinical cerebral manifestations and changes of brain associated with newly diagnosed asymptomatic arterial hypertension. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2016;10(3):33–9. Available at: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/53> (In Russ.)].
7. Seki M, Yoshizawa H, Hosoya M, Kitagawa K. Neuropsychological Profile of Early Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease. *Cerebrovasc Dis*. 2022;51(5):600–7. doi: 10.1159/000522438. Epub 2022 Apr 4.
8. Quinque EM, Arelin K, Dukart J, et al. Identifying the neural correlates of executive functions in early cerebral microangiopathy: a combined VBM and DTI study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012 Oct;32(10):1869–78. doi: 10.1038/jcbfm.2012.96. Epub 2012 Jul 11.
9. Межмидинова СК, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Тревожно-депрессивные и мотивационные расстройства при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):40–6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-40-46 [Mezhmidinova SK, Zakharov VV, Vakhnina NV. Depression, anxiety and motivation in arterial hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):40–6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-40-46 (In Russ.)].
10. Brookes RL, Herbert V, Lawrence AJ, et al. Depression in small-vessel disease relates to white matter ultrastructural damage, not disability. *Neurology*. 2014 Oct 14;83(16):1417–23. doi: 10.1212/WNL.0000000000000882. Epub 2014 Sep 17.
11. Pacinella G, Ciaccio AM, Tuttolomondo A. Endothelial Dysfunction and Chronic Inflammation: The Cornerstones of Vascular Alterations in Age-Related Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 11;23(24):15722. doi: 10.3390/ijms232415722

12. Maes M, Leonard BE, Myint AM, et al. The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Apr 29;35(3):702-21. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.12.017. Epub 2010 Dec 23.
13. Kim YK, Na KS, Myint AM, Leonard BE. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Jan 4;64:277-84. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.008. Epub 2015 Jun 23.
14. Greaney JL, Surachman A, Saunders EFH, et al. Greater Daily Psychosocial Stress Exposure is Associated With Increased Norepinephrine-Induced Vasoconstriction in Young Adults. *J Am Heart Assoc*. 2020 May 5;9(9):e015697. doi: 10.1161/JAHA.119.015697. Epub 2020 Apr 28.
15. Roy B, Riley C, Sinha R. Emotion regulation moderates the association between chronic stress and cardiovascular disease risk in humans: a cross-sectional study. *Stress*. 2018 Nov;21(6):548-55. doi: 10.1080/10253890.2018.1490724. Epub 2018 Aug 7.
16. Casagrande M, Mingarelli A, Guarino A, et al. Alexithymia: A facet of uncontrolled hypertension. *Int J Psychophysiol*. 2019 Dec;146:180-9. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2019.09.006. Epub 2019 Oct 19.
17. Петрова НН, Леонидова ЛЛ. Алекситимия у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2008;11(3):32-43. Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/n/aleksitimiya-u-bolnyh-s-hronicheskoy-nedostatochnostyu-mozgovogo-krovoobrascheniya?ysclid=lv94q2ucge906599193> [Petrova NN, Leonidova LL. Alexithymia in patients with chronic cerebral circulatory insufficiency. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2008;11(3):32-43. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/aleksitimiya-u-bolnyh-s-hronicheskoy-nedostatochnostyu-mozgovogo-krovoobrascheniya?ysclid=lv94q2ucge906599193> (In Russ.)].
18. Dobrushina OR, Arina GA, Dobrynina LA, et al. The ability to understand emotions is associated with interoception-related insular activation and white matter integrity during aging. *Psychophysiology*. 2020 May;57(5):e13537. doi: 10.1111/psyp.13537. Epub 2020 Jan 29.
19. Shahbazi S, Heidari M, Sureshjani EH, Rezaei P. Effects of problem-solving skill training on emotional intelligence of nursing students: An experimental study. *J Educ Health Promot*. 2018 Dec 28;7:156. doi: 10.4103/jehp.jehp_50_18
20. Dobrushina OR, Dobrynina LA, Arina GA, et al. Enhancing Brain Connectivity With Infra-Low Frequency Neurofeedback During Aging: A Pilot Study. *Front Hum Neurosci*. 2022 May 30;16:891547. doi: 10.3389/fnhum.2022.891547
21. Fernandez-Alvarez J, Grassi M, Colombo D, et al. Efficacy of bio- and neurofeedback for depression: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2022 Jan;52(2):201-16. doi: 10.1017/S0033291721004396. Epub 2021 Nov 15.
22. Гендугова АМ. БОС-тренинг при ранних формах хронической цереброваскулярной патологии: Дисс. ... канд. мед. наук. 14.00.13. Москва; 2008. 117 с. [Gendugova AM. Biofeedback training in early forms of chronic cerebrovascular pathology: Diss. ... Cand. of Medicine. 14.00.13. Moscow; 2008. 117 p. (In Russ.)].
23. Grin-Yatsenko VA, Othmer O, Ponomarev VA, et al. Infra-low frequency neurofeedback in depression: three case studies. *NeuroRegulation*. 2018;5(1):30-42. doi: 10.15540/nr.5.1.30
24. Bekker M, Balt K, Bipath P, et al. The effect of infra-slow fluctuation neurofeedback training on a cohort of insomnia participants. *NeuroRegulation*. 2021;8(3):137-48. doi: 10.15540/nr.8.3.137

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.08.2024/29.10.2024/30.10.2024

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.

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.

Новикова Е.С. <https://orcid.org/0000-0001-5236-7259>
 Добрынина Л.А. <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>
 Добрушина О.Р. <https://orcid.org/0000-0002-9493-4212>
 Афанасьев М.А. <https://orcid.org/0000-0001-5552-3074>
 Волик А.В. <https://orcid.org/0000-0003-0590-5530>
 Гнедовская Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>
 Арина Г.А. <https://orcid.org/0000-0003-1321-9354>
 Аристов В.В. <https://orcid.org/0000-0003-1145-0739>
 Казанцева Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-4642-6723>

Характеристика психического состояния и репродуктивной функции в динамике у психически больных женщин с бесплодием

Николаевская А.О.¹, Тювина Н.А.², Тюльпин Ю.Г.³, Жилиева Ю.Г.³

¹Кафедра психиатрии и психосоматики и ³кафедра внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск; ²кафедра психиатрии и наркологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
^{1,3}Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3; ²Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Женщины, страдающие психическими расстройствами, в течение жизни сталкиваются с проблемой наступления беременности и реализации своих репродуктивных прав. Наличие психического расстройства во многом определяет наступление, течение и исход беременности. Ухудшение психического состояния часто сопровождается нарушением менструальной и репродуктивной функции, а улучшение способствует ее восстановлению.

Цель исследования — проанализировать отдельные показатели репродуктивной функции у женщин с различными психическими расстройствами и бесплодием в динамике по данным катamnестического обследования.

Материал и методы. В исследование включено 120 женщин с различными психическими заболеваниями и бесплодием, которые наблюдались в течение 2 лет у психиатра и гинеколога с проведением лечения имеющихся расстройств.

Результаты. У психически больных женщин в 70% случаев наблюдается первичное бесплодие, при этом преобладает идиопатическое бесплодие (63,3%), особенно в рамках вторичного бесплодия (77,8%; $p < 0,05$). Лечение бесплодия гинекологами и психических расстройств психиатрами приводит к нормализации менструального цикла и наступлению беременности. Беременность обычно протекает с акушерскими и соматическими осложнениями (задержка развития плода и невынашивание беременности, выкидыши, плацентарные нарушения, гипертензия, отеки, нарушения жирового обмена, гестационный сахарный диабет). Репродуктивная функция больше всего страдает у больных шизофренией и аффективными расстройствами: они составляют 80,8% от наблюдающихся с бесплодием. Самая низкая фертильность — у больных параноидной шизофренией: беременность наступила у 12,9% пациенток, ни одна не завершилась родами. При шизоаффективном расстройстве забеременели 43,75% женщин, но роды наступили только у 20%. При биполярном аффективном расстройстве (БАР) I типа беременность наступила у 87,5% пациенток (из них родами она завершилась у 57,1%), при БАР II типа — у 43,75% (из них родов — 42,8%), при рекуррентном депрессивном расстройстве — у 60% (из них родов — 50%). При этих расстройствах длительность бесплодия коррелирует с продолжительностью болезни ($p < 0,05$). При невротических расстройствах репродуктивная функция страдает в меньшей степени: беременности наступали при выздоровлении или значительном улучшении состояния в 75–100% случаев, но роды — только в 66,7%. Родоразрешение преимущественно проводилось путем кесарева сечения.

Заключение. Репродуктивная функция у психически больных женщин во многом зависит от характера психического расстройства, особенностей его течения, эффективности психофармакотерапии, качества ремиссии, уровня социальной и семейной адаптации, что необходимо учитывать при диагностике и лечении бесплодия.

Ключевые слова: психические расстройства; менструальная функция; бесплодие; беременность; репродуктивный статус.

Контакты: Ангелина Олеговна Николаевская; nikolaevskayaao@kursksmu.net

Для ссылки: Николаевская АО, Тювина НА, Тюльпин ЮГ, Жилиева ЮГ. Характеристика психического состояния и репродуктивной функции в динамике у психически больных женщин с бесплодием. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):36–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-36-44

Features of mental state and reproductive function in dynamics in mentally ill women with infertility

Nikolaevskaya A.O.¹, Tyuvina N.A.², Tulpin Yu.G.³, Zhilyeva Yu.G.³

¹Department of Psychiatry and Psychosomatics and ³Department of internal diseases №2, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk; ²Department of Psychiatry and Narcology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
^{1,3}3, K. Marksa St., Kursk 305041, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021, Russia

Women suffering from a mental disorder are faced with the problem of pregnancy and the realisation of their reproductive rights throughout their lives. The presence of a mental disorder largely determines the onset, course and outcome of pregnancy. A deterioration in mental health is often accompanied by an impairment of menstrual and reproductive function, and an improvement contributes to their recovery.

Objective: to analyse individual indicators of reproductive function in women with various mental disorders and infertility in dynamics according to the follow-up data.

Material and methods. The study included 120 women with various mental disorders and infertility, who were observed for 2 years by a psychiatrist and a gynaecologist on the background of treatment of the existing disorders.

Results. In 70% of cases, mentally ill women have primary infertility, with idiopathic infertility predominating (63.3%), especially in the context of secondary infertility (77.8%; $p < 0.05$). Treatment of infertility by gynaecologists and mental disorders by psychiatrists leads to the normalization of the menstrual cycle and the onset of pregnancy. Pregnancy is usually accompanied by obstetric and somatic complications (fetal growth retardation and miscarriage, placental disorders, hypertension, oedema, lipid metabolism disorders, gestational diabetes mellitus). Reproductive function is impaired mostly in patients with schizophrenia and affective disorders, they account for 80.8% of observed infertility. Fertility is lowest in patients with paranoid schizophrenia: pregnancy occurred in 12.9% of patients, none of them gave birth. In schizoaffective disorder, 43.75% of women became pregnant, but only 20% gave birth. In bipolar affective disorder (BAD) type I, pregnancy occurred in 87.5% of patients (of which 57.1% resulted in a childbirth), in bipolar disorder type II — in 43.75% (of which 42.8% resulted in a childbirth), and in recurrent depressive disorder — in 60% (of which 50% resulted in a childbirth). In these disorders, the duration of infertility correlates with the duration of the disease ($p < 0.05$). In neurotic disorders, fertility suffers to a lesser extent: pregnancy with recovery or significant improvement of the mental condition occurred in 75–100% of cases, but only 66.7% of cases resulted in a child birth. Childbirth was mainly performed by caesarean section.

Conclusion. Reproductive function in mentally ill women depends largely on the type of mental disorder, the characteristics of its course, the efficacy of psychopharmacotherapy, the quality of remission and the degree of social and family adaptation, which must be taken into account in the diagnosis and treatment of infertility.

Keywords: mental disorders; menstrual function; infertility; pregnancy; reproductive status.

Contact: Angelina Olegovna Nikolaevskaya; nikolaevskayaao@kursksmu.net

For reference: Nikolaevskaya AO, Tyuvina NA, Tulpin YuG, Zhilyaeva YuG. Features of mental state and reproductive function in dynamics in mentally ill women with infertility. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):36–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-36-44

Сексуальное и репродуктивное здоровье имеет основополагающее значение для благополучия каждого человека и общества в целом и неразрывно связано с понятием репродуктивных прав [1]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, репродуктивные права — это «право мужчин и женщин на получение информации и на доступ к безопасным, эффективным, недорогим и доступным способам регулирования рождаемости, в соответствии с их выбором, а также право на доступ к надлежащим службам здравоохранения, которые могут обеспечить для женщин безопасные беременность и роды, а также создать для супружеских пар наилучшие возможности для того, чтобы иметь здорового ребенка» [2]. Как и большинство здоровых женщин, лица с психическими расстройствами могут реализовать свои репродуктивные права при возможности забеременеть, выносить и родить ребенка [3]. Однако эта возможность зависит от психического состояния женщины. Сочетанное течение психической патологии и бесплодия уменьшает вероятность зачатия, благополучного вынашивания беременности и последующего родоразрешения [4–6]. Бесплодие у психически больных женщин возникает вследствие нарушения менструальной (более поздний возраст менархе, нерегулярность месячных, скудные/обильные менструальные выделения, неадекватные эмоциональные реакции на менархе) и сексуальной функции (снижение либидо, нерегулярная половая жизнь, аноргазмия) [5–8]. У них чаще отмечаются неразвивающиеся на раннем сроке беременности, выкидыши, многочисленные осложнения беременности [5]. Нарастающая вследствие психического расстройства семейная, трудовая, социальная дезадаптация «наслаивается» на репродуктивные проблемы, что приводит к взаимному усилению этих дестабилизирующих факторов [9–12]. Традиционно понятие бесплодия подразумевает в качестве причинного фактора гинекологические заболевания, которые требуют в ряде случаев не только консерва-

тивного, но и оперативного лечения. Психически больные женщины реже подвергаются гинекологическим вмешательствам, направленным на преодоление бесплодия, и фактор лечения бесплодия гинекологами у них не является ключевым в контексте благоприятного зачатия [4, 5, 11]. Напротив, спонтанное или достигнутое в результате терапии улучшение психического состояния само по себе способствует нормализации менструальной, сексуальной и генеративной функции [6–8].

Дополнительной проблемой для женщин с психическими расстройствами является недоступность, в отличие от здоровых, технологий вспомогательной репродукции [13]. Возможность зачатия и последующего успешного родоразрешения у них возможна в случае улучшения их психического состояния, нормализации менструальной функции, стабилизации сексуальной активности.

Репродуктивные способности психически больных женщин зависят от характера психического расстройства и целого ряда медицинских и социальных факторов [14, 15]. Худшую способность к зачатию обнаруживают женщины с психотическими психическими расстройствами [16–20]. При таких эндогенных заболеваниях, как шизофрения и биполярное аффективное расстройство (БАР), а также аутизме, нервной анорексии, наркотических и алкогольных зависимостях женщины характеризуются более низкой в сравнении с общей популяцией фертильностью, большим числом мертворождений, спонтанных выкидышей, уродств новорожденных [21]. Приведенные данные свидетельствуют о важной, недостаточно изученной проблеме фертильности и репродуктивной функции женщин с психическими расстройствами. Однако практически отсутствуют данные о сравнительных динамических характеристиках менструальной, репродуктивной и сексуальной функции у женщин с различными психическими заболеваниями и бесплодием, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования — проанализировать отдельные показатели репродуктивной функции у женщин с различными психическими расстройствами и бесплодием в динамике по данным катamnестического обследования.

Материал и методы. В течение 2 лет наблюдались 120 пациенток с бесплодием и психическими расстройствами. Все женщины консультировались гинекологами и психиатрами, проводилось лечение имеющихся расстройств. Возраст больных составлял от 21 года до 40 лет.

Критерии включения в исследование: диагноз женское бесплодие (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра N97), который устанавливался врачом акушером-гинекологом согласно действующим критериям; коморбидные женскому бесплодию психические расстройства.

Критерии исключения: тяжелые соматические и неврологические заболевания.

Обследованные были разделены на две группы: 1-я группа (n=84) — женщины с психическими расстройствами и первичным бесплодием; 2-я группа (n=36) — женщины с психическими расстройствами и вторичным бесплодием.

Основные методы исследования: клинический, клинико-катamnестический, статистический. Для оценки тяжести психического расстройства была использована Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica Stat Soft 8.0. Категориальные признаки описаны с использованием абсолютных и относительных (выраженных в процентном отношении) показателей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Значимость различий при распределении частот дихотомических показателей оценивалась с помощью точного критерия углового преобразования Фишера. Уровень статистической значимости был установлен на уровне вероятности ошибки 0,05.

Результаты. Из 120 женщин с психическими расстройствами первичное бесплодие отмечалось у 84 (70%), вторичное — у 36 (30%). При этом бесплодие установленной этиологии диагностировано у 44 (36,7%) женщин, идиопатическое бесплодие — у 76 (63,3%), различия статистически значимы ($p < 0,05$).

В группах женщин с первичным и вторичным бесплодием также преобладало идиопатическое бесплодие (57,14 и 77,8% соответственно).

Наиболее часто у обследованных пациенток отмечались расстройства шизофренического спектра и аффективные расстройства (табл. 1).

В группе женщин с психическими расстройствами были установлены прямые корреляционные связи между длительностью психических расстройств и длительностью бесплодия (табл. 2).

Продолжающееся бесплодие было обусловлено длительно текущими эндогенными психическими расстройствами (шизофрения, ШАР, БАР), за исключением РДР. Аналогичная закономерность отмечалась при реактивной депрессии. При таких заболеваниях, как эпилепсия, ГТР и ОКР, корреляционные связи не были установлены ввиду небольшого числа наблюдений.

Образовательный уровень пациенток в обследованных группах в динамике не изменился. Более половины женщин с первичным бесплодием имели высшее и некон-

Таблица 1. *Психическая патология в группах обследованных пациенток, n (%)*

Table 1. *Mental disorders in the patients' groups, n (%)*

Диагноз	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=36)
Шизофрения, параноидная форма	28 (33,34)	13 (36,1)
ШАР, депрессивный тип	8 (9,52)	4 (11,1)
Эпилепсия	2 (2,38)	1 (2,8)
БАР I типа	6 (7,14)	2 (5,5)
БАР II типа	12 (14,28)	4 (11,1)
РДР	12 (14,28)	8 (22,2)
Реактивная депрессия	8 (9,52)	1 (2,8)
Неврастения	2 (2,38)	1 (2,8)
ГТР	3 (3,58)	1 (2,8)
ОКР	3 (3,58)	1 (2,8)

Примечание. ШАР — шизоаффективное расстройство; РДР — рекуррентное депрессивное расстройство; ГТР — генерализованное тревожное расстройство; ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство.

Таблица 2. *Корреляционные связи между длительностью психических расстройств и длительностью бесплодия, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Table 2. *Correlation between the duration of mental disorder and the duration of infertility, Me [25th; 75th percentile]*

Диагноз	Средняя длительность психического расстройства, годы	Средняя длительность бесплодия, годы	r	p
Шизофрения, параноидная форма	8 [6; 8]	7 [7; 7]	0,549050	<0,05
ШАР, депрессивный тип	3 [2,75; 3,25]	5 [5; 5]	0,687043	<0,05
БАР I типа	3 [2; 3]	2,5 [2; 3]	0,861428	<0,05
БАР II типа	4,5 [4; 4]	3 [3; 3]	0,785872	<0,05
РДР	3,5 [3; 3]	3 [3; 3]	-0,175682	—
Реактивная депрессия	4,5 [4; 4]	3 [2,5; 3]	0,917663	<0,05
Неврастения	7,5 [7; 7]	3 [3; 3]	-0,500000	—

ченное высшее образование, с вторичным бесплодием — преимущественно среднее специальное.

По результатам двухлетнего катамнеза, по сравнению с первоначальными показателями семейное положение большинства пациенток не изменилось, две пациентки развелись с мужьями. Пострадал социальный статус шести женщин: они были уволены в связи с ухудшением психического состояния, необходимостью госпитализации и социальной дезадаптацией (табл. 3).

Анализ отдельных показателей менструальной функции спустя 2 года от первоначального исследования (табл. 4) показал их динамику в результате проведенных ле-

чебных мероприятий по поводу бесплодия (гинекологами) и психических расстройств (психиатрами).

В результате улучшения психического и гинекологического статуса у целого ряда пациенток месячные стали регулярными, количество выделений — умеренным, что повышало возможность наступления беременности.

При первичном бесплодии установлен более ранний средний возраст начала половой жизни: 1-я группа — 18 [18,0; 18,0] лет, 2-я группа — 19 [18,0; 19,0] лет, различия статистически значимы ($p < 0,05$). В результате терапии психических и гинекологических расстройств качество сексуальной жизни улучшилось, но не значимо (табл. 5).

Стабилизация психического состояния, улучшение отдельных показателей менструальной функции приводили к возникновению беременности (табл. 6). У 84 пациенток 1-й группы наступило 35 беременностей, из них 9 — при бесплодии установленной этиологии и 26 — при идиопатическом бесплодии. У 36 больных 2-й группы число беременностей при различных видах бесплодия составило 4 и 12 соответственно. Таким образом, подавляющее большинство беременностей отмечалось у женщин с идиопатическим бесплодием.

Реже всего беременность наступала у больных параноидной шизофренией (12,2%). Низкий показатель числа возникших беременностей (33,3%) отмечен у пациенток с пролонгированной реактивной депрессией. При БАР II типа и ШАР беременность наступила в 43,75 и 41,67% случаев соответственно. С другой стороны, забеременели все пациентки с эпилепсией и неврастенией. На втором месте по числу беременностей были больные БАР I типа (87,5%). Довольно высокая частота беременностей зафиксирована при ГТР (75%), ОКР (75%), рекуррентной депрессии (60%). Наибольшее число беременностей отмечалось при расстройствах, протекающих циклически (с качественными ремиссиями) или сопровождающихся значительным улучшением состояния и выздоровлением.

Наступившая беременность у женщин с психическими расстройствами не была равнозначна рождению ребенка (табл. 7, 8). Родами завершились менее половины беременностей: 17 (48,57%) в 1-й группе и 7 (43,75%) во 2-й группе.

Наступившая беременность протекала с угрозой невынашивания более чем в половине всех случаев в обеих группах. Перестали разви-

Таблица 3. Социально-демографические характеристики пациенток, n (%)

Table 3. Sociodemographic characteristics of patients, n (%)

Показатель	1-я группа ($n=84$)		2-я группа ($n=36$)	
Образование:				
среднее	8 (9,5)		—	
среднее специальное	24 (28,6)		28 (77,8)	
неоконченное высшее	8 (9,5)		—	
высшее	44 (52,4)		8 (22,2)*	
Семейное положение:				
замужем	исходно 28 (33,3)	через 2 года 26 (30,9)	исходно 16 (44,4)	через 2 года 18 (50)
разведена	56 (66,7)	58 (66,7)	20 (55,6)	12 (33,3)
Трудовой статус:				
работает	исходно 23 (27,4)	через 2 года 19 (22,62)	исходно 20 (55,6)	через 2 года 18 (50)
не работает:	61 (72,6)	65 (77,38)	16 (44,4)	18 (50)
из них уволены из-за болезни	16 (19)	20 (23,8)	4 (11,1)	6 (16,7)

Таблица 4. Характеристика менструальной функции исходно и через 2 года, n (%)

Table 4. Characteristics of menstrual function at baseline and after 2 years, n (%)

Показатель	Бесплодие установленной этиологии ($n=44$)		Идиопатическое бесплодие ($n=76$)	
	исходно	через 2 года	исходно	через 2 года
Регулярность месячных	3 (6,8)	19 (43,2)	6 (7,9)	23 (30,3)
Болезненность месячных	10 (22,7)	8 (18,2)	4 (7,9)	3 (3,9)
Менструации:				
скудные	23 (52,3)	19 (43,2)	26 (34,2)	20 (26,3)
обильные	11 (25)	8 (18,2)	33 (43,4)	30 (39,4)
умеренные	10 (22,7)	17 (38,6)	17 (22,4)	26 (34,2)

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p < 0,05$). * — $p < 0,01$ (ф-критерий углового преобразования Фишера).

Таблица 5. Качество сексуальной жизни, n (%)

Table 5. Quality of sexual life, n (%)

Показатель	1-я группа ($n=84$)		2-я группа ($n=36$)	
	исходно	через 2 года	исходно	через 2 года
Регулярность половой жизни	19 (22,6)	26 (30,95)	7 (19,4)	11 (30,5)
Удовлетворенность сексуальной жизнью	8 (9,5)	13 (15,47)	5 (13,9)	8 (22,2)

ваться на раннем сроке 22,85% беременностей в 1-й группе и 25% во 2-й группе, почти треть беременностей завершились выкидышем. Преобладали роды путем кесарева сечения, что свидетельствует о наличии к этому медицинских показаний.

Больше всего беременностей, закончившихся родами, было среди больных с невротическими расстройствами: по 66,7% при неврастении, ГТР и ОКР. Несмотря на относительно невысокую частоту беременностей при реактивной депрессии (33,3%), все они завершились родами. При эндогенных заболеваниях успешное родоразрешение определялось качеством ремиссии. Так, при БАР I типа завершились родами 57,1% беременностей, при рекуррентной депрессии — 50%, при БАР II типа — 42,8%. Противоположная ситуация наблюдается в группе больных параноидной шизофренией: отсутствие качественной ремиссии определило исход немногочисленных беременностей (12,91%) — ни одна из них не завершилась родами. При достаточно большом числе беременностей у больных с шизоаффективным расстройством (43,75%) роды отмечались лишь у одной больной (20%).

Беременность у психически больных женщин часто осложнялась акушерской и экстрагенитальной патологией (табл. 9).

Чаше всего женщины страдали от нарушения жирового обмена (72,54%), гестационного сахарного диабета (54,9%). Почти в половине всех случаев отмечались гестационная анемия (47,05%) и гестационная артериальная гипертензия (45,09%). Самой редкой патологией стало маловодие (7,84%).

Обращаемость женщин с психическими расстройствами к акушерам-гинекологам была низкой, число проведенных гинекологических вмешательств, направленных на преодоление бесплодия, — минимальным: гистероскопия — 5 (9,8%) случаев, диатермокоагуляция эктопии шейки матки — 3 (5,88%), диагностическая лапароскопия — 2 (3,92%).

Проанализированы в динамике показатели психического состояния женщин по Шкале общего клинического впечатления (CGI) для сопоставления их с репродуктивными характеристиками (табл. 10).

Больные параноидной шизофренией обнаруживали значимые ($p<0,01$) различия по шкале «Индекс эффективности», свидетельствующей о качестве проводимой терапии. Однако улучшение состояния не достигало уровня качественной ремиссии.

Медикаментозная (нейролептическая) пролактинемия, имеющая место при лечении некоторыми антипсихотиками, также способствовала нарушению менструального цикла. Так, непрерывный тип течения, давность и тяжесть психического расстройства, необходимость поддерживающей нейролептической терапии оказывают влияние на качество ремиссии и репродуктивный статус.

При БАР I типа установлены значимые различия по всем подшкалам CGI, что свидетельствует о стабилизации психического состояния, достижении интермиссии. При БАР II типа улучшение психического состояния по подшкалам «Тяжесть болезни» и «Глобальное улучшение» в динамике отмечалось у всех больных. Клинически установлено, что пациентки были привержены купирующей

Таблица 6.

Число беременностей у пациенток с различными психическими расстройствами, n (%)

Table 6.

Number of pregnancies in patients with various mental disorders, n (%)

Диагноз	1-я группа (n=84; беременностей — 35)		2-я группа (n=36; беременностей — 16)	
	бесплодие установленной этиологии (n=9)	идиопатическое бесплодие (n=26)	бесплодие установленной этиологии (n=4)	идиопатическое бесплодие (n=12)
Шизофрения, параноидная форма (n=41)	—	3 (7,31)	—	2 (4,87)
ШАР, депрессивный тип (n=12)	—	3 (25)	—	2 (16,67)
Эпилепсия (n=3)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	—
БАР I типа (n=8)	—	5 (62,5)	—	2 (25)
БАР II типа (n=16)	—	3 (18,75)	1 (6,25)	3 (18,75)
РДР (n=20)	2 (10)	7 (35)	—	3 (15)
Реактивная депрессия (n=9)	1 (11,11)	1 (11,11)	1 (11,11)	—
Неврастения (n=3)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	—
ГТР (n=4)	2 (50)	1 (25)	—	—
ОКР (n=4)	2 (50)	1 (25)	—	—

Таблица 7.

Исходы беременностей у женщин с психическими расстройствами, n (%)

Table 7.

Pregnancy outcomes in women with mental disorders, n (%)

Показатель	1-я группа	2-я группа
Спонтанно наступившие беременности	35 (100)	16 (100)
Завершились родами, из них: самопроизвольные роды кесарево сечение	17 (48,57) 6 (35,3) 11 (64,70)	7 (43,75) 3 (42,85) 4 (57,14)
Неразвивающаяся на раннем сроке беременность	8 (22,85)	4 (25)
Выкидыш (самопроизвольный аборт)	10 (28,57)	5 (31,25)
Угрожающий ранний выкидыш (частотное распределение)	18 (51,42)	9 (56,25)

терапии депрессивных эпизодов, тогда как гипоманиакальные состояния воспринимались как «желательные, комфортные».

При реактивной депрессии во 2-й группе установлены значимые различия у больных по подшкалам «Тяжесть болезни» и «Глобальное улучшение» в динамике заболевания, что свидетельствует о стабилизации их психического состояния.

Обсуждение. В результате клинико-катамнестического сравнительного исследования показателей репродуктивной функции у женщин с различными психическими заболеваниями и бесплодием спустя 2 года после проведения первичного обследования и лечения психиатрами и гинекологами соответствующей патологии выявлены определенные нарушения репродуктивной функции в группах пациенток с первичным и вторичным бесплодием, а также установлены корреляции между характером психического расстройства, его динамикой и возникновением, течением и исходом беременности.

У психически больных женщин преобладает первичное бесплодие (70%). При этом значимо чаще встречается бесплодие неустановленной этиологии — идиопатическое бесплодие (63,3%). Особенно оно доминирует у пациенток с вторичным бесплодием (77,8%), это свидетельствует о том, что нарушение репродуктивной функции у большинства таких женщин обусловлено психическими расстройствами [4, 6, 7, 13, 16, 22]. Это подтверждает и тот факт, что 30% пациенток имеют детей, а бесплодие у большинства из них наступило вследствие возникновения или утяжеления психического расстройства.

Гинекологические причины бесплодия часто не выявляются у психически больных женщин, что может быть связано с низкой обращаемостью за помощью к акушерам-гинекологам, малым числом медицинских вмешательств, направленных на диагностику и лечение бесплодия [13,

17], и подтверждается в настоящем исследовании. Отсутствие тесного контакта с гинекологами может быть следствием более низкого по сравнению с психически здоровыми бесплодными женщинами образовательного уровня и недостаточных представлений о современной репродуктологии [13], а также может быть связано с особенностями психического состояния (дефицит мотивации, воли, подавленное настроение, личностные отклонения, нечетко сформированные родительские установки, безразличное отношение к бесплодию), искажающие рациональный подход к планированию беременности и материнству [13, 19, 23]. Независимо от нозологической принадлежности, женщины с бесплодием и психическими расстройствами отличались магическим мышлением: для лечения бесплодия они прибегали к помощи народных целителей, знахарей, священнослужителей. В наблюдаемой группе к ним обращались большинство (86,7%) пациенток. Для невротических расстройств были характерны рентные установки — получение социальной выгоды от предполагаемой беременности и материнства.

Гинекологи, не обнаружив причин бесплодия, трактуют его как бесплодие неустановленной этиологии, не связывая его с имеющимися у женщин психическими или психологическими проблемами [18].

По данным катамнестического исследования, после двухлетнего лечения пациенток психиатрами и гинекологами у ряда больных восстановился менструальный цикл: у 43,2% женщин с бесплодием установленной этиологии и у 30,3% с идиопатическим бесплодием, что, наряду с улучшением психического состояния, способствовало наступлению беременности [13]. Среди пациенток с первичным бесплодием забеременели 41,7%, со вторичным бесплодием — 44,4%, причем $\frac{3}{4}$ женщин в обеих группах были с идиопатическим бесплодием, что указывает на преимущественно психосоматический механизм возникновения бесплодия [4, 13]. Однако

результаты исследования свидетельствуют о том, что далеко не все беременности у психически больных женщин заканчиваются родами. При первичном бесплодии родами завершились 48,57% беременностей, при вторичном — 43,75%, причем более половины родов — путем кесарева сечения, что указывает на патологию родовой деятельности. Более чем у половины женщин беременность завершилась прерыванием (выкидышем). По данным норвежских исследователей, 22% выкидышей приходится на психически больных женщин, страдающих тревожными и депрессивными расстройствами, биполярным расстройством, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, расстройством личности, нервной анорексией, а также шизофренией [24].

Другие авторы считают, что такие психические расстройства, как шизофрения, БАР, РДР, эпилепсия,

Таблица 8. *Исходы беременностей при отдельных психических расстройствах, n (%)*

Table 8. *Pregnancy outcomes for individual mental disorders, n (%)*

Диагноз	Число беременностей	Неразвивающаяся на раннем сроке беременность	Выкидыш	Роды
Шизофрения, параноидная форма (n=41)	5 (100)	3 (60)	2 (40)	—
ШАР, депрессивный тип (n=12)	5 (100)	2 (40)	2 (40)	1 (20)
Эпилепсия (n=3)	3 (100)	2 (66,7)	—	1 (33,3)
БАР I типа (n=8)	7 (100)	1 (14,3)	2 (28,6)	4 (57,1)
БАР II типа (n=16)	7 (100)	2 (28,6)	2 (28,6)	3 (42,8)
РДР (n=20)	12 (100)	2 (16,7)	4 (33,3)	6 (50)
Реактивная депрессия (n=9)	3 (100)	—	—	3 (100)
Неврастения (n=3)	3 (100)	—	1 (33,3)	2 (66,7)
ГТР (n=4)	3 (100)	—	1 (33,3)	2 (66,7)
ОКР (n=4)	3 (100)	—	1 (33,3)	2 (66,7)

Таблица 9. *Акушерская и экстрагенитальная патология, n (%)*
 Table 9. *Obstetric and extragenital pathology, n (%)*

Показатель	Значение
Всего беременностей	51 (100)
Всего родов	24 (47,05)
Истмико-цервикальная недостаточность, серкляж шейки матки	12 (23,52)
Отеки, вызванные беременностью	24 (47,05)
Нарушение жирового обмена	37 (72,54)
Преждевременный разрыв плодных оболочек	12 (23,52)
Гестационный сахарный диабет	28 (54,9)
Гестационная анемия	24 (47,05)
Гестационная артериальная гипертензия	23 (45,09)
Многоводие	15 (29,41)
Маловодие	4 (7,84)
Внутриутробное инфицирование	11 (21,56)
Преэклампсия	11 (21,56)
Плацентарные нарушения	9 (17,64)
Синдром задержки развития плода	10 (19,60)

аутизм, злоупотребление психоактивными веществами, являются причиной низкой фертильности пациенток [4, 6, 7, 13, 14, 16, 18, 25]. По мнению некоторых из них, низкая фертильность у психически больных представляет собой вариант естественного отбора [16, 23]. По нашим данным, наиболее распространенными психическими расстройствами у обследованных женщин с бесплодием были шизофренические и эндогенные аффективные расстройства (БАР, РДР). Небольшую долю (7,5%) занимают расстрой-

ства невротического уровня, при которых репродуктивная функция страдает в значительно меньшей степени, что подтвердилось результатами наших исследований. Так, наиболее низкая фертильность отмечалась у женщин с параноидной шизофренией: забеременели всего 12,9% пациенток, при этом ни одна беременность не завершилась родами. При шизоаффективном психозе наблюдался довольно высокий процент беременностей (41,67%), однако только 20% из них завершилось родами. Лучшие показатели по исходу беременности у пациенток с аффективными расстройствами (БАР, РДР), у половины из которых беременность закончилась родами. У трех пациенток, перенесших реактивную депрессию, беременность протекала благополучно и завершилась естественными родами. У женщин с невротическими расстройствами (неврастения, ГТР, ОКР), в отличие от пациенток с эндогенными заболеваниями, беременности возникали при выздоровлении или значительном улучшении состояния, что наблюдалось у большинства обследованных, но родами закончилось лишь 75% беременностей.

У психически больных женщин с бесплодием наступившая беременность осложнялась многочисленными акушерскими и соматическими расстройствами, что также могло влиять на число неразвивающихся беременностей и выкидышей.

Таким образом, наиболее стойкое бесплодие было обусловлено длительно текущими эндогенными психическими расстройствами. Нами были установлены прямые положительные корреляции между длительностью психических расстройств и продолжительностью бесплодия. Подобная аналогия обнаружена также при реактивной депрессии. Полученные данные соотносятся с результатами других исследований, согласно которым при РДР описана уязвимая репродуктивная способность, выражающаяся в меньшем числе беременностей и родов в анамнезе по сравнению с психически здоровыми и большем числе спонтанных выкидышей. У таких пациенток чаще отмечается ранняя менопауза с депрессией в период климактерия [8].

Восстановление менструального цикла и улучшение репродуктивной функции происходит при выздоровлении или стабилизации психического состояния в период ре-

Таблица 10. *Результаты оценки по шкале CGI по данным катмнеза, критерий Манна–Уитни ($U_{эмн}$)*
 Table 10. *Results of the assessment using the Clinical Global Impression Scale based on follow-up data ($U_{эмн}$)*

Диагноз	Тяжесть болезни (CGI-S)		Глобальное улучшение (CGI-I)		Индекс эффективности (CGI-E)	
	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=36)	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=36)	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=36)
Шизофрения, параноидная форма	104	10	90,5	5,5	44,5*	1*
ШАР, депрессивный тип	20,5	3	24,5	3	20,5	4
БАР I типа	0*	6	0*	4	0*	1,5
БАР II типа	7*	0*	0*	0*	30	2
РДР	33	2	30	0,5	28	1
Реактивная депрессия	0*	—	0,5*	—	3	—

Примечание. Статистически значимые различия: * — $p < 0,01$; * — $0,01 < p < 0,05$.

миссии [6–8]. Проведенная нами оценка динамики психического состояния по шкале CGI и сопоставление полученных данных с показателями репродуктивного статуса подтвердили это мнение. При параноидной шизофрении не было достигнуто качественной психофармакотерапевтической ремиссии, в отличие от ШАР. Однако ремиссия при ШАР тоже не была полноценной по сравнению с БАР и РДР, что отразилось на показателях репродуктивной функции.

Заключение. Проведенное исследование показало, что бесплодие у психически больных женщин, особенно идиопатическое, обусловлено характером психического расстройства, его тяжестью, продолжительностью, наличием ремиссий и возможностью выздоровления. Этот факт необходимо учитывать при диагностике бесплодия и выборе терапевтической тактики, поскольку улучшение психического состояния способствует восстановлению менструальной и репродуктивной функции.

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

1. Amnesty International USA. Stop Violence Against Women: Reproductive rights. SVAW. Amnesty International USA (2007). Available at: <https://www.amnestyusa.org/issues/gender-sexuality/sexual-reproductive-rights/>
2. WHO. Reproductive health (2017). WHO; World Health Organization. Retrieved September 6, 2021. Available at: http://www.who.int/topics/reproductive_health/en/
3. Maybery D, Reupert AE. The number of parents who are patients attending adult psychiatric services. *Curr Opin Psychiatry*. 2018 Jul;31(4):358–62. doi: 10.1097/YCO.0000000000000427
4. Тювина НА, Николаевская АО. Роль психологических и психопатологических факторов в генезе идиопатического бесплодия. *Психиатрия*. 2022;20(1):110–9. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-1-110-119 [Tyuvina NA, Nikolaevskaya AO. The Role of Psychological and Psychopathological Factors in the Genesis of Idiopathic Infertility. *Psikhiatriya*. 2022;20(1):110–9. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-1-110-119 (In Russ.)].
5. Тювина НА, Николаевская АО, Балабанова ВВ, Ильченко КН. Сравнительная характеристика репродуктивной функции у психически здоровых и психически больных женщин с бесплодием. *Гинекология*. 2023;25(2):195–201. doi: 10.26442/20795696.2023.2.201838 [Tyuvina NA, Nikolayevskaya AO, Balabanova VV, Ilchenko KN. Comparative characteristics of reproductive function in mentally healthy and mentally ill women with infertility. *Ginekologiya = Gynecology*. 2023;25(2):195–201. doi: 10.26442/20795696.2023.2.201838 (In Russ.)].
6. Иванец НН, Тювина НА, Воронина ЕО, Балабанова ВВ. Характеристика репродуктивной функции у женщин, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством. *Акушерство и гинекология*. 2019;(3):92–7. [Ivanets NN, Tyuvina NA, Voronina EO, Balabanova VV. Characteristics of reproductive function in women suffering from recurrent depressive disorder. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology*. 2019;(3):92–7 (In Russ.)].
7. Тювина НА, Воронина ЕО, Балабанова ВВ, Гончарова ЕМ. Взаимосвязь и взаимовлияние менструально-генеративной функции и депрессивных расстройств у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):45–51. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-45-51 [Tyuvina NA, Voronina EO, Balabanova VV, Goncharova EM. The relationship and interaction of menstrual and generative function and depressive disorders in women. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):45–51. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-45-51 (In Russ.)].
8. Тювина НА, Столярова АЕ, Воронина ЕО. Депрессии у женщин. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 160 с. [Tyuvina NA, Stolyarova AE, Voronina EO. Depression in women. Moscow: GEOTAR-Media; 2023 160 p. (In Russ.)].
9. Rasoulzadeh Bidgoli M, Latifnejad Roudsari R, Montazeri A. The effectiveness of a collaborative infertility counseling (CIC) on pregnancy outcome in women undergoing *in vitro* fertilization: a randomized trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Nov 25;20(1):728. doi: 10.1186/s12884-020-03417-6
10. Al-Worafi YM. Infertility Management in Developing Countries. In: Al-Worafi YM, ed. Handbook of Medical and Health Sciences in Developing Countries. Springer, Cham; 2024. doi: 10.1007/978-3-030-74786-2_93-1
11. Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018 Mar;20(1):41–7. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/klrooney
12. Palomba S, Daolio J, Romeo S, et al. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Dec 2;16(1):113. doi: 10.1186/s12958-018-0434-y
13. Николаевская АО, Тювина НА, Балабанова ВВ. Влияние психического состояния женщин с бесплодием на их репродуктивный статус. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):64–71. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-64-71 [Nikolaevskaya AO, Tyuvina NA, Balabanova VV. The influence of the mental state of women with infertility on their reproductive status. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):64–71. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-64-71 (In Russ.)].
14. Hope H, Parisi R, Ashcroft DM, et al. Fertility trends of women with serious mental illness in the United Kingdom 1992–2017: A primary care cohort study using the clinical practice research datalink. *J Affect Disord*. 2020 May 15;269:141–7. doi: 10.1016/j.jad.2020.03.037. Epub 2020 Mar 20.
15. Pierce M, Abel KM, Muwonge J Jr, et al. Prevalence of parental mental illness and association with socioeconomic adversity among children in Sweden between 2006 and 2016: a population-based cohort study. *Lancet Public Health*. 2020 Nov;5(11):e583–e591. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30202-4
16. Power RA, Kyaga S, Uher R, et al. Fecundity of patients with schizophrenia, autism, bipolar disorder, depression, anorexia nervosa, or substance abuse vs their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry*. 2013 Jan;70(1):22–30. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.268
17. Hope H, Pierce M, Johnstone ED, et al. The sexual and reproductive health of women with mental illness: a primary care registry study. *Arch Womens Ment Health*. 2022 Jun;25(3):585–93. doi: 10.1007/s00737-022-01214-y. Epub 2022 Apr 2.
18. Vigod SN, Seeman MV, Ray JG, et al. Temporal trends in general and age-specific fertility rates among women with schizophrenia (1996–2009): a population-based study in Ontario, Canada. *Schizophr Res*. 2012 Aug;139(1–3):169–75. doi: 10.1016/j.schres.2012.05.010. Epub 2012 Jun 1.
19. Петрова НН, Подольхов ЕН, Гзгзян АМ, Ниаури ДА. Психические расстройства и личностно-психологические особенности у женщин с бесплодием при лечении ЭКО. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2013;(2):42–9. [Petrova NN, Podolkhov EN, Gzgzian AM, Niauri DA. Mental disorders and psychological characteristics of infertile women being treated with *in vitro* fertilization. *Obozreniye psikhiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2013;(2):42–9 (In Russ.)].
20. Ogawa M, Takamatsu K, Horiguchi F. Evaluation of factors associated with the anxiety and depression of female infertility patients. *Biopsychosoc Med*. 2011 Dec 23;5(1):15. doi: 10.1186/1751-0759-5-15

21. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al; North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012 May 22;78(21):1692-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182574f39. Epub 2012 May 2.
22. Mazzone PP, Hogg KM, Weir CJ, et al. Comparison of Perinatal Outcomes for Women With and Without Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2023 May 1;80(5):484-94. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0148. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2024 Jun 1;81(6):663. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.1248
23. Брутман ВИ. Нарушения инстинкта продолжения рода и репродуктивного поведения женщин в связи с психической патологией. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2017;17(S2):30-1. [Brutman VI. Violations of the instinct of procreation and reproductive behavior of women in connection with mental pathology. *Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detey i podrostkov*. 2017;17(S2):30-1 (In Russ.)].
24. Magnus MC, Havdahl A, Morken NH, et al. Risk of miscarriage in women with psychiatric disorders. *Br J Psychiatry*. 2021 Sep;219(3):501-6. doi: 10.1192/bjp.2020.259
25. Насырова РФ. Современное состояние проблемы изучения психического здоровья женщин с патологией репродуктивной системы. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2010;(1):52-5. [Nasyrova RF. State-of-art of the problem of study of mental health of women with reproductive system pathology. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*. 2010;(1):52-55. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.08.2024/06.11.2024/07.11.2024

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.

Николаевская А.О. <https://orcid.org/0000-0002-5150-4765>

Тювина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-5202-1407>

Тюльпин Ю.Г. <https://orcid.org/0000-0003-2957-3956>

Жиляева Ю.А. <https://orcid.org/0000-0002-3844-6062>

Комплексное лечение пациентов с хронической неспецифической болью в спине и коморбидными нарушениями: проспективное клиническое исследование



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

В лечении пациентов с хронической неспецифической болью в спине (ХНБС) эффективен комплексный подход, включающий образовательную программу, эргономику, кинезиотерапию и фармакотерапию. Эффективность комплексного лечения с использованием персонализированной кинезиотерапии у пациентов с ХНБС и коморбидными нарушениями пока недостаточно изучена.

Цель исследования — оценить эффективность комплексного лечения, включающего специализированную кинезиотерапию, стандартные лекарственные и нелекарственные методы, у пациентов с ХНБС и коморбидными нарушениями.

Материал и методы. В исследование включено 60 пациентов (12 мужчин и 48 женщин, средний возраст — $38,3 \pm 8,7$ года) с ХНБС и коморбидными нарушениями (боль в шее, инсомния, головная боль напряжения, тревога и/или симптомы депрессии). Пациенты были рандомизированы в две группы: 1-я группа получала комплексное лечение, включающее специализированную кинезиотерапию, стандартную терапию (образовательную программу, стандартную кинезиотерапию, нестероидные противовоспалительные средства, миорелаксанты, антидепрессанты у части пациентов), 2-я группа — стандартную терапию. У всех пациентов оценивались клинико-психологические параметры исходно, через 1, 3, 6 мес лечения.

Результаты. Через 1 мес лечения клинический эффект (КЭ) в отношении ХНБС [снижение интенсивности боли в спине (БС) по числовой рейтинговой шкале и показателя по опроснику Освестри на 30% и более] в 1-й группе был достигнут у 80% пациентов, что статистически значимо ($p < 0,05$) больше, чем во 2-й группе (46,7% пациентов). К 3-му месяцу наблюдения в 1-й группе число пациентов, достигших КЭ, увеличилось до 86,7%, во 2-й группе — уменьшилось до 36,6%. Через 6 мес в 1-й группе достигнутый КЭ сохранился у всех, во 2-й группе — только у 30% пациентов. В 1-й группе полный регресс БС отмечался более чем у трети пациентов на 3-м и 6-м месяце наблюдения (33,3 и 36,6% соответственно). Во 2-й группе регресса БС не отмечалось ни в одном наблюдении. В 1-й группе, в отличие от 2-й группы, было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателей по шкалам катастрофизации боли, кинезиофобии, тревоги и депрессии Бека, индекса тяжести инсомнии, индекса влияния головной боли, индекса ограничения жизнедеятельности по боли в шее, которые сохранились к 6-му месяцу наблюдения.

Заключение. Комплексное лечение, включающее специализированную кинезиотерапию, стандартную нелекарственную и лекарственную терапию, у пациентов с ХНБС и коморбидными нарушениями приводит к быстрому (через 1 мес) положительному эффекту, который сохраняется в течение длительного времени (6 мес).

Ключевые слова: хроническая неспецифическая боль в спине; люмбалгия; скелетно-мышечная боль; коморбидные нарушения; кинезиотерапия; лечение; лечебная гимнастика; нестероидные противовоспалительные препараты; фармакотерапия; эргономика; декскетопрофен; Дексалгин.

Контакты: Анжелика Александровна Головачева; angelika.golovacheva@gmail.com

Для ссылки: Головачева АА, Головачева ВА. Комплексное лечение пациентов с хронической неспецифической болью в спине и коморбидными нарушениями: проспективное клиническое исследование. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):45–52. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-45-52

Complex treatment of patients with chronic non-specific back pain and comorbid disorders: a prospective clinical study

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*

A complex approach including an educational program, ergonomics, kinesiotherapy and pharmacotherapy is effective in the treatment of patients with chronic non-specific back pain (CNBP). The efficacy of complex treatment with personalized kinesiotherapy in patients with CNBP and comorbid disorders has not yet been sufficiently investigated.

Objective: to evaluate the efficacy of a complex treatment including special kinesiotherapy, standard pharmacological and non-pharmacological methods in patients with CNBP and comorbid disorders.

Material and methods. The study included 60 patients (12 men and 48 women, mean age 38.3 ± 8.7 years) with CNBS and comorbid disorders (neck pain, insomnia, tension type headaches, anxiety and/or depressive symptoms). Patients were randomized into two groups: group 1 received complex treatment, including special kinesiotherapy, standard therapy (educational program, standard kinesiotherapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxers, antidepressants in some patients), group 2 – standard therapy. The clinical and psychological parameters of all patients were analyzed at baseline, and after 1, 3 and 6 months of treatment.

Results. After 1 month of treatment, the clinical effect (CE) in terms of CNBS (reduction of back pain (BP) intensity according to the numerical rating scale and Oswestry questionnaire by 30% or more) was achieved in 80% of patients in group 1, which is statistically significantly ($p < 0.05$) higher than in group 2 (46.7% of patients). By month 3 of observation, the number of patients achieving CE increased to 86.7% in group 1 and decreased to 36.6% in group 2. After 6 months, all patients in group 1 maintained the achieved CE, while in group 2 only 30% of patients maintained CE. In group 1, a complete regression of BP was observed in more than one third of patients at month 3 and 6 of observation (33.3 and 36.6%, respectively). In group 2, no regression of BP was observed in any case. In group 1, in contrast to group 2, a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in scores on the Beck Pain Catastrophizing Scale, the Kinesiophobia Scale, Beck Anxiety and Depression Scale, the Insomnia Severity Index, Headache Impact Index and Neck Pain Disability Index was observed. The decrease continued until the 6th month of observation.

Conclusion. A complex treatment comprising special kinesiotherapy, standard non-drug and drug therapy leads to a rapid (after 1 month) positive effect in patients with CNBP and comorbid disorders that lasts over a long period of time (6 months).

Keywords: chronic non-specific back pain; lumbago; musculoskeletal pain; comorbid disorders; kinesiotherapy; treatment; therapeutic exercises; non-steroidal anti-inflammatory drugs; pharmacotherapy; ergonomics; dextetoprofen; Dexamalin.

Contact: Angelika Aleksandrovna Golovacheva; angelika.golovacheva@gmail.com

For reference: Golovacheva A.A, Golovacheva V.A. Complex treatment of patients with chronic non-specific back pain and comorbid disorders: a prospective clinical study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):45–52. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-45-52

Неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в спине (НБС) — одно из самых распространенных заболеваний в неврологической практике, которое значимо снижает качество жизни и трудоспособность пациентов. На долю НБС приходится 90–95% всех случаев боли в спине (БС). У 10% пациентов острая НБС переходит в хроническую (ХНБС) под воздействием факторов хронизации и коморбидных нарушений [1]. Наличие коморбидных нарушений при ХНБС отягощает течение заболевания, затрудняет лечение. При ХНБС часто встречаются головная боль напряжения (ГБН), неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в шее (НБШ), инсомния, тревожные и депрессивные расстройства. НБС встречается в 82% случаев при хронической ГБН и в 80% — при эпизодической ГБН [2]. В сравнении с людьми без ГБН, риск обострения БС в 2,7 раза выше при эпизодической ГБН и в 18,3 раза — при хронической ГБН [3]. Как по отдельности, так и в сочетании НБС и НБШ чаще всего встречаются у офисных работников и людей с преимущественно сидячим образом жизни. Это связано с общим патогенезом и факторами риска развития скелетно-мышечной боли [4–7]. У пациентов с ХНБС инсомния наблюдается в 55% случаев [8, 9], повышенная тревога среди них выявляется в 42,5% случаев, депрессия — в 51,5% случаев [10].

Лечение ХНБС должно быть комплексным, учитывать наличие коморбидных нарушений и факторов хронизации, включать не только фармакотерапию, но и нелекарственные методы [1]. К эффективным нелекарственным методам лечения ХНБС относятся кинезиотерапия (лечебная гимнастика), образовательные программы, соблюдение правил эргономики. Кинезиотерапия — нелекарственный метод лечения, включающий обучение пациента лечебной гимнастике, оптимальной двигательной активности в течение дня, правильным статическим позам при вы-

полнении различной повседневной деятельности. Кинезиотерапия внесена в российские и зарубежные рекомендации по лечению ХНБС как метод с высокой доказанной эффективностью [1, 11, 12]. Однако недостаточно изучена эффективность персонализированной (специализированной) кинезиотерапии у пациентов с ХНБС и коморбидными нарушениями. Перспективно применение специализированной кинезиотерапии, включающей наиболее эффективные виды лечебной гимнастики с учетом их сочетаемости, расширенные образовательные беседы с элементами эргономики, в лечении пациентов с ХНБС и коморбидными нарушениями.

Цель исследования — оценить эффективность включения специализированной кинезиотерапии в комплексную терапию пациентов с ХНБС и коморбидными нарушениями.

Материал и методы. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета.

Критерии включения в исследование: 1) возраст от 18 до 65 лет; 2) наличие информированного согласия на участие в исследовании; 3) наличие диагноза ХНБС; 4) наличие одного или более коморбидных нарушений — ГБН, НБШ, инсомнии, повышенной тревоги и/или депрессии; 5) амбулаторное лечение в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (КНБ) Сеченовского Университета.

Критерии не включения в исследование: 1) возраст младше 18 лет, старше 65 лет; 2) беременность, кормление грудью; 3) специфические причины БС; 4) медицинские противопоказания к кинезиотерапии и/или кинезиотейпированию; 5) пациент не может регулярно, по графику приезжать в КНБ для проведения лечения и наблюдения в рамках проводимого исследования; 6) перенесенные операции на позвоночнике, спинном мозге или головном мозге

в анамнезе; 7) тяжелые соматические, неврологические, инфекционные, онкологические и/или психические заболевания.

Диагноз ХНБС устанавливался в соответствии с диагностическими критериями, представленными в клинических рекомендациях российских экспертов [1]. Диагноз ГБН ставился на основании диагностических критериев Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) [13]. Диагноз НБШ устанавливался на основании российских рекомендаций экспертов [14]. Диагноз инсомнии ставился в соответствии с клиническими рекомендациями экспертов Российского общества сомнологов [15].

До начала лечения со всеми пациентами проводились клиническая беседа и тестирование. В ходе беседы оценивались социально-демографические и клиничко-психологические характеристики пациентов. Тестирование проводилось с помощью специальных методик. Для оценки интенсивности боли использовалась числовая рейтинговая шкала (ЧРШ) [16]. Эмоциональное состояние оценивали с помощью Шкалы тревоги Бека (ШТБ) [17] и Шкалы депрессии Бека (ШДБ) [18]. Оценка уровня катастрофизации боли проводилась с помощью Шкалы катастрофизации боли (ШКБ) [19]. Кинезиофобия оценивалась с помощью Шкалы кинезиофобии Г. Тампа (ШКТ) [20]. Нарушения сна оценивали по индексу тяжести инсомнии (ИТИ) [21]. Для определения влияния боли в шее (БШ) использовался индекс ограничения жизнедеятельности по БШ (ИОЖБШ) [22]. Для оценки влияния БС на повседневную активность использовался опросник Освестри (ОО) [23], а для определения влияния головной боли (ГБ) на повседневную активность — индекс влияния ГБ (ИВГБ) [24]. Всем пациентам предлагалось вести дневник ГБ, БС в течение всего периода исследования (6 мес). В дневнике пациенты должны были ежедневно фиксировать наличие боли, ее интенсивность, продолжительность и возможные триггеры, а также указывать кратность и число принимаемых обезболивающих препаратов (ОП).

Врачом-неврологом проводился нейроортопедический осмотр на предмет выявления напряжения и болезненности перикраниальных мышц, поверхностных и глубоких мышц спины, дисфункции крестцово-подвздошных сочленений и фасеточных суставов. При пальпации перикраниальных мышц проводилось определение их болезненности с помощью общей оценки болезненности (ООБ) [13, 25, 26].

Методом случайных чисел все пациенты были рандомизированы в две группы. Пациенты 1-й группы получали комплексное лечение, включающее специализированную кинезиотерапию и стандартную лекарственную и нелекарственную (стандартное информирование о заболевании) терапию, 2-й группы — только стандартную терапию.

Специализированная кинезиотерапия проводилась в форме 10 индивидуальных занятий со специалистом по 45 мин с частотой 1 раз в неделю. Между встречами со специалистом пациентам настоятельно рекомендовалось выполнять упражнения самостоятельно ежедневно по 15 мин 3 раза в день и соблюдать правила эргономики и физической активности в течение дня.

Специализированная кинезиотерапия для лечения пациентов с ХНБС и коморбидными нарушениями

1. Расширенная образовательная беседа:
 - информирование о причинах, прогнозе и методах лечения БС и коморбидных нарушений;
 - информирование о значимости физической активности, необходимости модификации образа жизни (повышение физической активности, релаксация, прогулки на свежем воздухе, фитнес и др.);
 - мотивирование пациента к лечению, соблюдению рекомендаций по физической активности и образу жизни;
 - гигиена сна.
2. Обучение правилам эргономики:
 - формирование модели правильной осанки во время ходьбы;
 - модификация поз в повседневной жизни в положении сидя и лежа (во время работы за компьютером, при чтении книг, работе с телефоном, просмотре телевизора, вождении машины, поднятии тяжестей, ношении сумки и рюкзака, выполнении повседневных дел, во время сна);
 - организация рабочего места за компьютером;
 - ограничение длительных статических поз при работе за компьютером, вынужденных длительных статических поз на рабочем месте, организация перерывов в работе.
3. Кинезиотейпирование пояснично-крестцового и шейно-плечевого отделов.
4. Десять комплексов упражнений, включающих современные эффективные методы лечебной гимнастики с постепенным увеличением нагрузки [1, 11, 12, 14].
5. Рекомендации и составление индивидуального плана занятий упражнениями самостоятельно (дома и в перерывах на работе).

Стандартное лечение включало информирование о причинах, прогнозе, методах лечения ХНБС и коморбидных нарушений, гигиену сна, стандартную фармакотерапию ХНБС, ГБН, НБШ, стандартную лечебную физкультуру (5 занятий).

Стандартная фармакотерапия ХНБС для всех пациентов включала назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в сочетании с миорелаксантами, витаминами группы В (курсом до 10–14 дней), при наличии сопутствующих симптомов депрессии дополнительно назначались антидепрессанты [1]. Препаратами выбора среди НПВП стали: декскетопрофен (Дексалгин), диклофенак, ацеклофенак, напроксен, эторикоксиб, мелоксикам или нимесулид (табл. 1). Стандартная фармакотерапия ГБН состояла из терапии для купирования ГБН для всех пациентов, профилактической терапии ГБН с назначением антидепрессантов пациентам с хронической формой ГБН, лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ) [27, 28]. При наличии ЛИГБ

проводилась стандартная терапия данной формы ГБ — дезинтоксикационная терапия, которая включала следующие методы: 1) отмену ОП, принимаемых ранее пациентом в избыточном количестве; 2) терапию для облегчения симптомов отмены ОП (до 7 дней) — противорвотную терапию (метоклопрамид 10 мг 2–3 раза в день), терапию ГБ «отмены» (альтернативный ненаркотический ОП, которым ранее пациент не злоупотреблял).

Критерии эффективности лечения. Эффективность лечения оценивалась через 1, 3 и 6 мес после начала лечения по следующим клиничко-психологическим характеристикам: частота БС и ГБ в месяц, интенсивность БС, ГБ, БШ по ЧРШ, перикраниальная болезненность по ООБ, частота приема ОП (число дней с ОП в месяц), влияние БС на повседневную активность по ОО, влияние ГБ на повседневную активность по ИВГБ, влияние БШ на повседневную активность по ИОЖБШ, выраженность катастрофизации боли по ШКБ, степень кинезиофобии по ШКТ, уровень тревоги по ШТБ, депрессии по ШДБ, тяжесть инсомнии по ИТИ.

Клинический эффект (КЭ) лечения ХНБС считался достигнутым, если интенсивность БС уменьшилась на 30% и более, а функциональная активность в течение дня увеличилась на 30% и более (по данным ОО). Пациенты, достигшие КЭ, обозначались как «респондеры» (от англ. response — ответ). Пациенты, достигшие полного регресса (ремиссии), считались «супер-респондерами».

Период наблюдения составлял 6 мес. Всем пациентам рекомендовалось продолжать занятия лечебной гимнастикой самостоятельно, выполнять рекомендации по двигательной активности. Оценка эффективности лечения по данным дневников и результатам вышеописанных тестов проводилась на 1, 3 и 6-м месяце наблюдения.

В исследование включено 60 пациентов (12 мужчин и 48 женщин, средний возраст — $38,3 \pm 8,7$ года) с ХНБС. Пациенты были рандомизированы на две группы: 1-я группа — 30 пациентов (из них 7 мужчин и 23 женщины, средний возраст — $38 \pm 8,3$ года), 2-я группа — 30 пациентов (из них 6 мужчин и 24 женщины, средний возраст — $38,1 \pm 8,1$ года). В 1-й группе НБШ страдали 11 (36,6%) пациентов, эпизодической ГБН — 17 (56,7%), хронической ГБН — 13 (43,3%), ЛИГБ — 5 (16,7%), инсомнией — 16 (53,3%), повышенной тревогой (>21 балла по ШТБ) — 22 (73,3%), симптомами депрессии — 18 (60%). Во 2-й группе НБШ страдали 10 (33,3%) пациентов, эпизодической ГБН — 19 (63,3%), хронической ГБН — 11 (36,6%), ЛИГБ — 6 (20%), инсомнией — 15 (50%), повышенной тревогой (>21 балла по ШТБ) — 20 (66,7%), симптомами депрессии — 19 (63,3%). Пациенты 1-й и 2-й групп до лечения статистически значимо не различались по социально-демографическим показателям, коморбидным нарушениям, клиничко-психологическим характеристикам (табл. 2).

Статистический анализ данных. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 12. Нормальность распределения пациентов в выборке по возрасту оценивали по критерию Холмогорова–Смирнова d и по критерию χ^2 . Статистический анализ проводился с помощью методов описательной статистики и статистических критериев. Для сравнения социодемографических и клиничко-психологических параметров несвязанных выборок (групп пациентов) использовался параметрический t -критерий Стьюдента для несвязанных выборок и дисперсионный анализ (при нормальном распределении данных), непараметрический U -критерий Манна–Уитни и H -критерий Краскела–Уоллиса (при ненормальном распределении данных), тест Пирсона χ^2 . Для сравнения клиничко-психологических параметров связанных выборок (групп пациентов до и после лечения) использовали t -критерий Стьюдента для связанных выборок и дисперсионный анализ с повторными измерениями (при нормальном распределении данных), T -критерий Вилкоксона и критерий Фридмана (при ненормальном распределении данных). Значимость различий между группами определялась по p -уровню значимости и 95% доверительному интервалу. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Как видно из данных, представленных в табл. 2, в 1-й группе на 1-м и на 3-м месяце после лечения отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение по средним значениям всех параметров, причем к 6-му месяцу наблюдения достигнутые улучшения сохранялись. Во 2-й группе на 1-м и на 3-м месяце было статистически значимое улучшение по шести параметрам, но к 6-му месяцу достигнутые улучшения не сохранились — эффективность снизилась.

На 1-м месяце наблюдения в 1-й группе было 24 респондера (80%), что статистически значимо ($p < 0,05$) больше,

Таблица 1. *Лекарственная терапия, которую получали пациенты с ХНБС и коморбидными нарушениями, n (%)*

Table 1. *Drug therapy in patients with CNSBP and comorbid disorders, n (%)*

Лекарственные препараты	Всего	1-я группа	2-я группа
НПВП:	60 (100)	30 (50)	30 (50)
декскетопрофен	12 (20)	7 (24)	5 (17)
диклофенак	10 (17)	4 (13)	6 (20)
ацеклофенак	9 (15)	5 (17)	4 (13)
напроксен	9 (15)	3 (10)	6 (20)
эторикоксиб	8 (13)	4 (13)	4 (13)
мелоксикам	6 (10)	4 (13)	2 (7)
нимесулид	6 (10)	3 (10)	3 (10)
Комплекс витаминов группы В	60 (100)	30 (50)	30 (50)
Миорелаксанты:	60 (100)	30 (50)	30 (50)
толперизон	34 (57)	16 (53)	18 (60)
тизанидин	26 (43)	14 (47)	12 (40)
Антидепрессанты:	16 (26)	6 (20)	10 (33)
амитриптилин	8 (13)	3 (10)	5 (16)
дулоксетин	5 (8)	2 (7)	3 (10)
венлафаксин	3 (5)	1 (3)	2 (7)

Таблица 2. Динамика клинико-психологических характеристик пациентов с ХНБС до лечения и через 1, 3, 6 мес лечения

Table 2. Dynamics of clinical and psychological characteristics of patients with chronic NBS before treatment and after 1, 3 and 6 months of treatment

Характеристика	1-я группа				2-я группа			
	до лечения	1 мес	3 мес	6 мес	до лечения	1 мес	3 мес	6 мес
Число дней с БС в месяц	28,4±3,1	6,3±3,7*	5,3±3,5*	3,1±2,8*	28,1±3,9	17,3±6,5	18,2±5,3	20,1±6,1
Число дней с ГБ в месяц	15,4±6,2	5,1±3,2*	4,2±3,6*	3,2±2,8*	14,2±7,3	5,9±4,3*	6,9±5,4*	12,5±6,9
Интенсивность БС по ЧРШ	6,5±1,8	1,8±1,3*	1,6±1,3*	1,5±1,2*	6,8±1,9	3,1±2,1*	3,4±2,2*	5,4±2,1
Интенсивность БШ по ЧРШ	6,3±1,6	1,9±1,4*	1,7±1,2*	1,4±1,1*	6,5±1,7	3,2±1,4*	3,5±1,7*	5,1±1,8
Интенсивность ГБ по ЧРШ	6,2±1,1	1,8±1,2*	1,7±1,1*	1,5±1,1*	6,3±1,5	4,6±1,8	4,2±1,9	5,3±1,6
Болезненность перикраниальных мышц по ООБ	25,1±5,3	6,1±1,8*	5,1±1,7*	2,3±1,2*	25,8±6,3	18,1±4,8	19,2±4,6	21,6±5,1
Влияние БС на функциональную активность по ОО	44,8±6,5	11,6±5,4*	10,5±4,3*	9,4±3,7*	42,3±7,2	24,1±9,8*	25,1±10,2*	36,8±10,3
Влияние ГБ на функциональную активность по ИВГБ	56,8±8,3	40,4±5,1*	40,1±4,2*	39,7±2,2*	58,1±6,2	42,9±6,3*	44,8±7,2*	53,3±7,1
Влияние БШ на функциональную активность по ИОЖБШ	21,2±4,9	3,6±1,6*	2,7±1,5*	1,4±1,2*	20,6±5,3	9,3±4,6*	10,1±4,6*	15,1±7,3
Катастрофизация боли по ШКБ	28,6±8,3	9,2±4,3*	7,1±3,6*	4,2±3,5*	26,2±9,1	21,2±8,5	20,6±8,2	22,5±7,7
Кинезиофобия по ШКТ	45,8±8,3	20,1±5,1*	19,9±5,2*	18,2±3,6*	44,7±8,8	43,8±7,9	42,8±7,8	42,9±7,2
Тревога по ШТБ	24,2±8,4	9,6±3,3*	7,1±3,4*	5,8±3,2*	23,7±7,2	17,1±7,5	19,1±7,6	20,4±7,7
Депрессия по ШДБ	13,9±6,7	5,5±3,7*	4,5±3,2*	4,2±2,8*	13,2±5,3	10,5±5,4	10,4±5,5	11,2±5,7
Тяжесть инсомнии по индексу тяжести инсомнии	20,3±4,6	6,7±3,5*	5,8±3,3*	5,3±4,2*	20,6±4,2	18,2±4,5	18,4±4,3	19,1±4,4

Примечание. * — статистически значимые различия между параметрами в группе до лечения и после лечения, $p < 0,05$.

чем во 2-й группе — 14 (46,7%). К 3-му месяцу наблюдения в 1-й группе число респондеров увеличилось до 26 (86,7%), во 2-й группе — уменьшилось до 11 (36,6%). На 6-м месяце в 1-й группе достигнутые улучшения сохранились, а во 2-й группе число респондеров уменьшилось до 9 (30%). Важно отметить, что в 1-й группе были супер-респондеры (с полной ремиссией) — 10 (33,3%) пациентов на 3-м месяце и 11 (36,6%) пациентов на 6-м месяце наблюдения. Во 2-й группе супер-респондеров не было в течение всего периода наблюдения.

Обсуждение. В проведенном исследовании продемонстрирована эффективность комплексного лечения, включающего специализированную кинезиотерапию, при ведении пациентов с ХНБС и коморбидными нарушениями. КЭ в лечении ХНБС был достигнут у большинства (80%) пациентов через 1 мес. Наблюдение в течение 6 мес показало не только стойкое сохранение эффекта у этих пациентов, но и дальнейшее улучшение состояния: доля пациентов, достигших полной ремиссии, составила 33,3% на 3-м месяце и 36,6% на 6-м месяце. Показано, что комплексное лечение, включающее специализированную кинезиотерапию, расширенную образовательную программу, обучение правилам эргономики, значительно превосходит стандартное лечение ХНБС и коморбидных нарушений как в краткосрочной (через 1 мес), так и в долгосрочной (6 мес) перспективе.

По данным собственных наблюдений [29–38], применение кинезиотерапии показывает высокую эффективность при ХНБС. Полученные результаты согласуются с данными других авторов. Предшествующие исследования продемонстрировали эффективность различных методов лечебной гимнастики при лечении ХНБС, их превосходство над другими нелекарственными методами лечения, преимущества их добавления к стандартной терапии [11, 12]. По данным систематического обзора с метаанализом, опубликованного в 2021 г. и включившего 217 рандомизированных контролируемых исследований с 20 969 участниками, наибольшую эффективность в отношении снижения интенсивности боли и повышения функциональной активности при ХНБС показали такие методы, как гимнастика по методу пилатес, гимнастика МакКензи, восстановительная функциональная гимнастика и упражнения на растяжение (стрейчинг) [12]. В другом систематическом обзоре с метаанализом, опубликованном в 2022 г. и включившем 118 исследований с 9710 пациентами, наиболее эффективными методами для уменьшения интенсивности боли и снижения инвалидизации из-за ХНБС оказались гимнастика по методу пилатес и упражнения на стабилизацию осевой (туловищной) мускулатуры [11]. По результатам исследования с участием 142 офисных работников с ХНБС была показана эффективность сочетания соблюдения правил эргономики и упражнений на рас-

тяжение. Авторы отметили, что наибольшую эффективность показало именно комбинированное лечение, включающее соблюдение правил эргономики и упражнения на растяжение, а не использование этих методик по отдельности или их отсутствие. Также авторы сделали вывод, что офисным работникам следует уделять упражнениям не менее 15 мин в день [6]. В оригинальном исследовании с участием 384 офисных работников с ГБН и БШ исследователи сделали заключение, что упражнения на расслабление мышц на рабочем месте значительно снижают болезненность мышц по ООБ у офисных работников, а также снижают частоту и интенсивность ГБ и БШ. Комплекс упражнений на расслабление выполняли 1–2 раза в день, а в течение рабочего дня рекомендовалось делать перерывы через каждые 2–3 ч, во время перерыва вставать со стула и в течение нескольких минут делать несколько коротких упражнений [39].

Проведенная специализированная кинезиотерапия оказала влияние не только на физические характеристики боли, но и на эмоциональные и поведенческие ее компоненты. В настоящем исследовании было показано, что у пациентов, получающих специализированную кинезиотерапию, статистически значимо снизились катастрофизация боли, кинезиофобия, симптомы тревоги и депрессии, чего не наблюдалось у пациентов со стандартным лечением. Полученные результаты согласуются с результатами исследований других авторов. Так, по данным исследования, опубликованного в 2023 г., с участием 36 пациентов с ХНБС, было показано, что упражнения по методу пилатес эффективны в отношении снижения интенсивности боли, а также тревоги и депрессии у пациентов [40]. В другом исследовании, опубликованном в 2023 г., по данным проведенного авторами анализа доказана эффективность упражнений по методу пилатес в снижении катастрофизации боли и кинезиофобии. Авторы сделали выводы, что снижение катастрофизации боли и кинезиофобии опосредованно влияет на

улучшение физической активности и снижение интенсивности боли при использовании упражнений по методу пилатес [41].

Вероятно, благодаря значимому влиянию специализированной кинезиотерапии на факторы хронизации боли, использованию эффективных комбинаций лечебной гимнастики, эргономики, образовательных мотивирующих бесед и эффективной фармакотерапии удалось достичь стойкого КЭ по ХНБС у большинства пациентов.

В наблюдаемой группе всем пациентам назначались НПВП, чаще всего — декскетопрофен (Дексалгин). Пациенты, принимавшие Дексалгин, отмечали хорошую переносимость препарата. Декскетопрофен — это неселективный ингибитор циклооксигеназы, являющийся изомером кетопрофена. Результаты фармакокинетических исследований показали, что декскетопрофен быстро и полностью всасывается после приема внутрь, а максимальная концентрация в плазме крови достигается быстрее, чем при приеме кетопрофена, — за 15–45 мин [42]. Отмечено, что препарат обладает выраженным антиноцицептивным эффектом [43, 44]. Результаты исследований показали достаточно высокую анальгезирующую эффективность Дексалгина в суточной дозе 75 мг [42]. Систематический обзор 35 исследований по применению декскетопрофена при острой и хронической боли показал, что декскетопрофен не уступает по эффективности другим НПВП и комбинированным опиоид- или парацетамол-содержащим препаратам [45].

Заключение. В лечении пациентов с ХНБС комплексное лечение, включающее специализированную кинезиотерапию, превосходит стандартное лечение по КЭ в краткосрочной и долгосрочной перспективе. С помощью специализированной кинезиотерапии также удастся значимо улучшить эмоциональное состояние пациентов, изменить их представления о боли и двигательной активности, повседневную активность, снизить болезненность перикраниальных мышц при пальпации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российской 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). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7–16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
2. 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.
3. 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.
4. 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;76:82–89. doi: 10.1016/j.apergo.2018.12.006. Epub 2018 Dec 14.
5. Johnston V, Chen X, Welch A, et al. A cluster-randomized trial of workplace ergonomics and neck-specific exercise versus ergonomics and health promotion for office workers to manage neck pain — a secondary outcome analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Jan 12;22(1):68. doi: 10.1186/s12891-021-03945-y
6. 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.
7. Gobbo S, Bullo V, Bergamo M, et al. Physical Exercise Is Confirmed to Reduce Low Back Pain Symptoms in Office Workers: A Systematic Review of the Evidence to Improve Best Practices in the Workplace. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2019 Jul 5;4(3):43. doi: 10.3390/jfink4030043
8. Полуэктов МГ, Шухакина НА, Ламкова ИА. Взаимоотношения боли и сна в клинической практике. *ПМЖ*. 2019;(9):56–60. [Poluektov MG, Shuvakhina NA, Lamkova IA. Association of pain and sleep in clinical practice. *RMJ*. 2019;(9):56–60 (In Russ.)].
9. Marin R, Cyhan T, Miklos W. Sleep disturbance in patients with chronic low back pain. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006 May;85(5):430–5. doi: 10.1097/01.phm.0000214259.06380.79

10. Hong JH, Kim HD, Shin HH, Huh B. Assessment of depression, anxiety, sleep disturbance, and quality of life in patients with chronic low back pain in Korea. *Korean J Anesthesiol.* 2014 Jun;66(6):444–50. doi: 10.4097/kjae.2014.66.6.444. Epub 2014 Jun 26.
11. 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.
12. Hayden JA, Ellis J, Ogilvie R, et al. Some types of exercise are more effective than others in people with chronic low back pain: a network meta-analysis. *J Physiother.* 2021 Oct;67(4):252–62. doi: 10.1016/j.jphys.2021.09.004. Epub 2021 Sep 16.
13. 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
14. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Неспецифическая боль в шее (цервикалия). Рекомендации Российского общества боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(5):4–12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Non-specific neck pain (cervicalgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(5):4–12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12 (In Russ.)].
15. Полуэктов МГ, Бузунов РВ, Авербух ВМ и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.).* 2016;(2):41–51. Доступно по ссылке: <https://rossleep.ru/wp-content/uploads/2016/11/KLINICHESKIE-REKOMENDATSII-PO-INSOMNII-v.1.2.pdf> [Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.).* 2016;(2):41–51. Available at: <https://rossleep.ru/wp-content/uploads/2016/11/KLINICHESKIE-REKOMENDATSII-PO-INSOMNII-v.1.2.pdf> (In Russ.)].
16. 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
17. 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
18. 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
19. Darnall BD, Sturgeon JA, Cook KF, et al. Development and Validation of a Daily Pain Catastrophizing Scale. *J Pain.* 2017 Sep;18(9):1139–49. doi: 10.1016/j.jpain.2017.05.003. Epub 2017 May 19.
20. Weermeijer JD, Meulders A. Clinimetrics: Tampa Scale for Kinesiophobia. *J Physiother.* 2018 Apr;64(2):126. doi: 10.1016/j.jphys.2018.01.001. Epub 2018 Mar 19.
21. 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
22. Vernon H. The Neck Disability Index: state-of-the-art, 1991–2008. *J Manipulative Physiol Ther.* 2008 Sep;31(7):491–502. doi: 10.1016/j.jmpt.2008.08.006
23. Smeets R, Köke A, Lin CW, et al. Measures of function in low back pain/disorders: Low Back Pain Rating Scale (LBPRS), Oswestry Disability Index (ODI), Progressive Isoinertial Lifting Evaluation (PILE), Quebec Back Pain Disability Scale (QBPDS), and Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S158–S173. doi: 10.1002/acr.20542
24. Zandifar A, Banihashemi M, Haghdoost F, et al. Reliability and Validity of the Persian HIT-6 Questionnaire in Migraine and Tension-type Headache. *Pain Pract.* 2014 Sep;14(7):625–31. doi: 10.1111/papr.12120. Epub 2013 Nov 18.
25. Castien R, Duineveld M, Maaskant J, et al. Pericranial Total Tenderness Score in Patients with Tension-type Headache and Migraine. A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician.* 2021 Dec;24(8):E1177–E1189.
26. Hvedstrup J, Kolding LT, Younis S, et al. Ictal neck pain investigated in the interictal state — a search for the origin of pain. *Cephalalgia.* 2020 May;40(6):614–24. doi: 10.1177/0333102419896369. Epub 2019 Dec 18.
27. Головная боль напряжения. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021. ID: 162. Доступно по ссылке: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/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/recomend/162> (In Russ.)].
28. 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 psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(2-3):4–28. doi: 10.17116/jnevro20221220234 (In Russ.)].
29. Головачева ВА, Головачева АА. Хроническая боль в шее и сочетанная головная боль напряжения: единый эффективный подход к лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(4):76–84. doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-76-84 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Chronic neck pain and combined tension headache: a unified effective treatment approach. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(4):76–84. doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-76-84 (In Russ.)].
30. Парфенов ВА, Головачева ВА, Исайкин АИ и др. Лечение хронической неспецифической (скелетно-мышечной) боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(3S):1–16. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3S-1-16 [Parfenov VA, Golovacheva VA, Isaikin AI, et al. Treatment of chronic non-specific (musculoskeletal) back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(3S):1–16. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3S-1-16 (In Russ.)].
31. Головачева ВА, Головачева АА, Беляева СД. Цервикобрахиалгия и люмбаго: единый эффективный подход к решению проблемы. *Медицинский Совет.* 2024;(12):86–94. doi: 10.21518/ms2024-309 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Belyaeva SD. Cervicobrachialgia and lumbago: a single effective approach to solving the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2024;(12):86–94. doi: 10.21518/ms2024-309 (In Russ.)].
32. 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. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2024;(3):108–16. doi: 10.21518/ms2024-139 (In Russ.)].
33. 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.)].
34. 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.)].
35. 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.)].
36. 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.)].
37. Зиновьева ОЕ, Головачева АА. Когнитивно-функциональная терапия и нестероидные противовоспалительные средства в лечении боли в нижней части спины. *Медицинский Совет*. 2022;(23):78-85. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-78-85 [Zinov'yeva OE, Golovacheva AA. Cognitive functional therapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2022;(23):78-85. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-78-85 (In Russ.)].
38. Головачева АА, Головачева ВА, Парфенов ВА. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбагии. *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. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):89-96. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-89-96 (In Russ.)].
39. Rota E, Evangelista A, Ceccarelli M, et al. Efficacy of a workplace relaxation exercise program on muscle tenderness in a working community with headache and neck pain: a longitudinal, controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016 Aug;52(4):457-65. Epub 2016 Jan 8.
40. Amaral S, Passaro AC, Casarotto RA. Effect of the association of continuous shortwave diathermy and Pilates-based exercises on pain, depression, and anxiety in chronic non-specific low back pain: a randomized clinical trial. *Braz J Med Biol Res*. 2023 Mar 17;56:e12338. doi: 10.1590/1414-431X2023e12338
41. Wood L, Bejarano G, Csiernik B, et al. Pain catastrophising and kinesiophobia mediate pain and physical function improvements with Pilates exercise in chronic low back pain: a mediation analysis of a randomised controlled trial. *J Physiother*. 2023 Jul;69(3):168-74. doi: 10.1016/j.jphys.2023.05.008. Epub 2023 Jun 3.
42. Соловьева ЭЮ, Карнеев АН, Иванюков 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, Dzhutova ED. Dexketopropfen in the treatment of acute back pain. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikhiatriya* = *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.)].
43. Gaskell H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dexketopropfen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 25;5(5):CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub3
44. Шавловская ОА. Оценка эффективности терапевтического действия препарата Дексалгин® (декскетопрофена трометамол) в лечении дорсопатии. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.)*. 2012;(2):66-9. Доступно по ссылке: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2012/nevro_2012_pril/nevro2012_2_pril/otsenka-effektivnosti-terapevticheskogo-deystviya-preparata-deksalgin-deksketopropfena-trometamol-v-l/ [Shavlovskaya OA. Evaluation of the effectiveness of the therapeutic action of the drug Dexalgin (dexketopropfen trometamol) in the treatment of dorsopathy. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2012;(2):66-9. Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2012/nevro_2012_pril/nevro2012_2_pril/otsenka-effektivnosti-terapevticheskogo-deystviya-preparata-deksalgin-deksketopropfena-trometamol-v-l/ (In Russ.)].
45. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketopropfen 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

06.09.2024/19.11.2024/20.11.2024

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>

Сравнительная эффективность терапии ингаляционным оксидом азота (аппарат «Тианокс») при умеренных когнитивных нарушениях



Гришина Д.А., Старчина Ю.А., Соколов Е.А., Парфенов В.А.

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

Хронические цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и нейродегенеративные заболевания (НДЗ) являются самыми частыми причинами когнитивных нарушений (КН). Развитию деменции на протяжении нескольких лет предшествуют умеренные КН (УКН).

Цель исследования — изучение влияния терапии ингаляционным оксидом азота на когнитивные функции (КФ) пациентов с УКН вследствие ЦВЗ и НДЗ.

Материал и методы. В исследование было включено 94 пациента (25 мужчин и 69 женщин в возрасте от 50 до 76 лет, средний возраст — $65,3 \pm 8,9$ года) с УКН вследствие ЦВЗ и/или НДЗ головного мозга. Пациенты были рандомизированы на две группы: основную (терапевтическую) и контрольную. В контрольную группу были включены 22 пациента с УКН (пять мужчин и 17 женщин в возрасте от 50 до 76 лет, средний возраст — $62,3 \pm 8,5$ года), которые получали стандартную терапию (антигипертензивные, антитромботические и другие средства). В основную группу были включены 72 пациента (20 мужчин и 52 женщины в возрасте от 50 до 76 лет, средний возраст — $66,2 \pm 8,0$ года), которые дополнительно получали ежедневные ингаляции воздушной смеси, обогащенной оксидом азота, в течение 30 мин на аппарате «Тианокс». Пациенты проходили от 7 до 10 сеансов ингаляций (первый, пробный, — 20 мин, последующие — 30 мин). Исходно и через 3 и 6 мес после окончания лечения были проведены нейропсихологическое тестирование, оценка эмоционального состояния и качества сна.

Результаты. В основной группе через 3 и 6 мес получено значимое ($p < 0,05$) улучшение КФ по Монреальской когнитивной шкале, Батарею тестов для оценки лобной дисфункции, тесту повторения цифр в прямом и обратном порядке, тесту символьно-цифрового кодирования, Мюнстербергскому тесту, тесту на литеральные ассоциации, а также отсроченному свободному воспроизведению в тесте «12 слов». Также было отмечено значимое ($p < 0,05$) уменьшение проявлений тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, Шкале депрессии Бека, Шкале тревожности Спилбергера и улучшение качества сна по Индексу тяжести инсомнии. Отмечены хорошая переносимость терапии, отсутствие серьезных нежелательных явлений. В контрольной группе не наблюдалось существенного улучшения КФ, эмоционального состояния и сна.

Заключение. Короткий курс (7–10 сеансов) терапии ингаляционным оксидом азота улучшает КФ и эмоциональное состояние пациентов с УКН на фоне ЦВЗ и НДЗ. Необходимы дальнейшие исследования терапии ингаляционным оксидом азота у пациентов с УКН в многоцентровом рандомизированном исследовании с имитацией метода.

Ключевые слова: умеренные когнитивные нарушения; деменция; оксид азота; «Тианокс».

Контакты: Динара Александровна Гришина; dstepkina@mail.ru

Для ссылки: Гришина ДА, Старчина ЮА, Соколов ЕА, Парфенов ВА. Сравнительная эффективность терапии ингаляционным оксидом азота (аппарат «Тианокс») при умеренных когнитивных нарушениях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):53–60. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-53-60

Comparative efficacy of inhaled nitric oxide therapy (Tianox device) in mild cognitive impairment

Grishina D.A., Starchina Yu.A., Sokolov E.A., Parfenov V.A.

*Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia*

Chronic cerebrovascular diseases (CVD) and neurodegenerative diseases (NDD) are the most common causes of cognitive impairment (CI). The development of dementia is preceded by mild CI (MCI) over several years.

Objective: to investigate the effect of inhaled nitric oxide therapy on cognitive function (CF) in patients with MCI due to CVD and NDD.

Material and methods. The study included 94 patients (25 men and 69 women aged 50 to 76 years, mean age 65.3 ± 8.9 years) with MCI due to CVD and/or NDD of the brain. The patients were randomized into two groups: the main group (therapy) and the control group. The control group comprised 22 patients with MCI (5 men and 17 women aged 50 to 76 years, mean age 62.3 ± 8.5 years) who received standard therapy (antihypertensive, antithrombotic and other agents). The main group comprised 72 patients (20 men and 52 women aged 50 to 76 years, mean

age 66.2±8.0 years) who additionally inhaled a nitric oxide-enriched air mixture for 30 minutes daily using the Tianox device. Each patient had from 7 to 10 inhalation sessions (the first trial session lasted 20 minutes, the following sessions 30 minutes). Neuropsychological tests, emotional state and sleep quality were examined at the beginning and 3 and 6 months after the end of treatment.

Results. In the main group, after 3 and 6 months, a significant ($p<0.05$) improvement in CF was found according the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-test), Frontal Assessment Battery, the Digit Forward and Backward Span Test, the Digit Symbol Substitution Test, the Munsterberg Test, the Literal Association Test and the 12-word Delayed Free Recall Test. A significant ($p<0.05$) decrease in anxiety and depression according to the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Beck Depression Inventory and the Spielberger Anxiety Scale as well as an improvement in sleep quality according to the Insomnia Severity Index were also observed. The therapy was well tolerated, and no serious adverse events occurred. No significant improvement in CF, emotional state or sleep was observed in the control group.

Conclusion. Brief therapy (7–10 sessions) with inhaled nitric oxide improves the CF and emotional state of patients with MCI on a background of CVD and NDD. Further studies on inhaled nitric oxide therapy in patients with MCI in a multicenter randomized trial with sham treatment are needed.

Keywords: mild cognitive impairment; dementia; nitric oxide; Tianox.

Contact: Dinara Aleksandrovna Grishina; dstepkina@mail.ru

For reference: Grishina DA, Starchina YuA, Sokolov EA, Parfenov VA. Comparative efficacy of inhaled nitric oxide therapy (Tianox device) in mild cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):53–60. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-53-60

В ближайшие 30 лет ожидается увеличение числа больных с деменцией вдвое — с 50 до 152 млн человек к 2050 г. [1]. Хронические цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и нейродегенеративные заболевания (НДЗ) являются самыми частыми причинами когнитивных нарушений (КН) [2, 3]. Результаты клинко-морфологических сопоставлений свидетельствуют о частом сочетании ЦВЗ с НДЗ; у пациентов с сосудистыми КН почти в $\frac{2}{3}$ случаев обнаруживаются морфологические проявления НДЗ, а у $\frac{1}{3}$ пациентов с НДЗ выявляется значимое сосудистое поражение головного мозга [4]. Развитию деменции на протяжении нескольких лет предшествуют умеренные КН (УКН), не приводящие к утрате независимости в повседневной жизни [5, 6]. Распространенность УКН увеличивается с возрастом и составляет от 6,7% в возрасте 60–64 года до 25,2% в возрасте 80–84 года [5]. По данным специализированного амбулаторного приема для пациентов с КН Клиники нервных болезней Сеченовского Университета, сосудистые УКН были выявлены у 63% пациентов, УКН, связанные с продромальным периодом болезни Альцгеймера, — у 12,6% пациентов и у 22,9% были выявлены смешанные УКН (сосудисто-нейродегенеративные) [6]. Частота перехода УКН в деменцию составляет до 15% случаев в течение года и до 50–70% за 5 лет наблюдения [7]. В то же время состояние ряда пациентов с УКН может оставаться стабильным (14–40%), а в отдельных случаях возможно возвращение к нормальным показателям когнитивных функций (КФ) [7–9]. В настоящее время не существует эффективной лекарственной терапии, способной замедлить прогрессирование КН, вызванных ЦВЗ или НДЗ. Перспективным представляется поиск новых направлений профилактики деменции у пациентов с УКН [10].

Ишемическое и реперфузионное поражение головного мозга, вызванное ишемическим инсультом (ИИ) или хроническим ЦВЗ, сопровождается повышением образования свободных радикалов и снижением содержания оксида азота (NO) [11, 12]. Применение оксида азота может оказать защитное действие на основе подавления процессов оксидативного стресса, эндотелиальной адгезии лейкоцитов, высвобождения цитокинов и процессов апоптоза [13, 14].

Использование оксида азота, способного обеспечить гемодинамическую стабильность, реперфузию и нейропротективное действие, обсуждается в качестве потенциальной терапии ЦВЗ и ИИ [15]. Нейропротективное действие оксида азота показано в экспериментальных моделях ИИ, субарахноидального кровоизлияния [16, 17]. Ингаляционное применение оксида азота в начальной стадии ишемии уменьшает объем инфаркта и улучшает функциональное состояние, вызывая расширение артериол и венул в области ишемической полутени [18].

В нескольких исследованиях проводилась оценка эффективности оксида азота при ИИ на основе применения накожного пластыря с тринитратом глицерина, используемого в качестве его донатора [19–21]. В исследовании ENOS 4011 пациентов в остром периоде ИИ (48 ч) были рандомизированы на две группы, из которых в первой использовали накожный пластырь с 5 мг тринитрата глицерина, а во второй его не применяли [20]. Через 90 дней не было отмечено значимого преимущества в группе лечения по Модифицированной шкале Рэнкина и другим показателям, однако в подгруппе пациентов, в которой лечение начиналось в первые 6 ч с момента инсульта, отмечено улучшение функционального состояния и снижение частоты смертельных исходов [22]. В другом исследовании изучалась эффективность применения накожного пластыря (5 мг тринитрата глицерина) в догоспитальном периоде у 41 пациента. В группе пациентов, применявших накожный пластырь с тринитратом глицерина, не было получено значимого улучшения функционального состояния [19]. В последующем исследовании, в которое были рандомизированы 1149 пациентов в острейшем периоде (первые 4 ч) ИИ, также не было отмечено значимого улучшения восстановления в группе пациентов, применявших пластырь с тринитратом глицерина, в сравнении с плацебо [21]. Следует отметить, что во всех исследованиях не было зарегистрировано существенных нежелательных явлений, что указывает на безопасность применения оксида азота в остром периоде ИИ.

Оксид азота может быть использован в клинической практике как в виде накожного пластыря с тринитратом глицерина, так и ингаляционно [23]. Имеется положитель-

ный опыт ингаляционного применения оксида азота при инфаркте миокарда [24]. Однако не было получено значимого преимущества ингаляционного применения оксида азота при инфаркте миокарда в сравнении с плацебо в многоцентровом рандомизированном исследовании [25].

Применение оксида азота при ЦВЗ имеет достаточные патогенетические обоснования [26]. В течение более чем 25 лет ингаляции оксидом азота с помощью аппарата «Тианокс» (АИТ-NO-01, регистрационное удостоверение Росздравнадзора № 2020/10977), способного синтезировать оксид азота из окружающего воздуха, получали пациенты с различной патологией (заболевания легких и сердца, диабетическая полиневропатия), также они применялись в спортивной медицине. Были отмечены положительный эффект и хорошая переносимость данного метода [27]. В наших предыдущих публикациях был показан положительный эффект ингаляций оксида азота на КФ и эмоциональное состояние пациентов с УКН на фоне ЦВЗ и НДЗ в течение 3 мес наблюдения [28, 29].

Цель исследования — сравнительное изучение применения ингаляционного оксида азота (аппарат «Тианокс») при УКН, вызванных ЦВЗ или НДЗ головного мозга, на основании длительного (6 мес) наблюдения.

Материал и методы. В исследование было включено 94 пациента (25 мужчин и 69 женщин) в возрасте от 50 до 76 лет (средний возраст — 65,3±8,9 года) с УКН вследствие ЦВЗ и/или НДЗ головного мозга. Все пациенты находились на стационарном лечении либо амбулаторном наблюдении в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета с апреля 2023 г. по март 2024 г. Диагноз УКН был установлен в соответствии с диагностическими критериями Руководства по диагностике и статистическому учету психических заболеваний 5-го пересмотра (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-V). Большинство пациентов (n=72; 76,6%) имели артериальную гипертензию (АГ), почти у половины (n=45; 47,9%) была ишемическая болезнь сердца. Мерцательная аритмия была у 6 (8,3%) пациентов, сахарный диабет — у 19 (20,2%), ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) ранее перенесли 11 (11,7%) пациентов, инфаркт миокарда — один пациент (1%). Все пациенты получали антигипертензивную, гиполипидемическую терапию, пациентам с ИИ или ТИА в анамнезе проводилась антитромбоцитарная или антикоагулянтная (при кардиоэмболическом подтипе инсульта) терапия. Средний уровень образования составлял 14,5±2,3 года (от 9 до 23 лет). Всем пациентам была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) на аппарате Magnetom Skyra Siemens с напряженностью магнитного поля 3 Тл. У 78% пациентов был выявлен лейкоареоз (по классификации Fazekas: 1-й степени — у 56%, 2-й степени — у 16%, 3-й степени — у 6% пациентов). Оценка атрофии гиппокампа (по классификации Medial Temporal Atrophy, используемой для визуальной оценки медиальной височной области головного мозга для определения степени кортикальной атрофии гиппокампа) составляла: 1 балл — у 22,1%, 2 балла — у 12,6%, 3 балла — у 6,3% пациентов. У 7,4% пациентов были выявлены лакуны в глубинных областях мозга, у 5,3% — зоны кистозно-глиозной трансформации после перенесенного инсульта, у 3,2% — очаговые изменения по типу криблур, у одного пациента (1,1%) — хроническая субдуральная гематома размером 6 мм.

Пациенты с УКН были рандомизированы на две группы: основную (терапевтическую) и контрольную. Рандомизация проводилась с использованием валидированной системы на основе генератора псевдослучайных чисел. В основную группу были включены 72 пациента (20 мужчин и 52 женщины) в возрасте от 50 до 76 лет (средний возраст — 66,2±8,0 года). Пациенты основной группы в составе комплексной терапии получали ежедневные ингаляции воздушной смеси, обогащенной оксидом азота, в течение 30 мин на аппарате «Тианокс». Пациенты проходили от 7 до 10 сеансов ингаляций (первый, пробный, — 20 мин, последующие — по 30 мин) с концентрацией оксида азота 45–65 см³/м³ (ppm). Исходно (визит 0), через 3 мес (визит 2) и через 6 мес после окончания лечения (визит 3) проводилось расширенное нейропсихологическое тестирование с использованием Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест), Батарей тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), теста «12 слов», теста литеральных и категориальных ассоциаций, теста символично-цифрового кодирования, теста повторения цифр, Мюнстербергского теста. Эмоциональное состояние пациентов оценивалось по Шкале депрессии Бека, Госпитальной шкале тревоги и депрессии, Шкале тревоги Спилбергера, качество сна — по индексу тяжести инсомнии. Через 1 мес после окончания терапии (визит 1) проводились тесты для оценки концентрации внимания (тест символично-цифрового кодирования, тест повторения цифр, Мюнстербергский тест — второй вариант).

В контрольную группу были включены 22 пациента с УКН (5 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 50 до 76 лет (средний возраст — 62,3±8,5 года), которые не получали ингаляции воздушной смеси, обогащенной оксидом азота. Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, полу, уровню образования, распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их риска, а также выраженности эмоциональных расстройств и тяжести инсомнии.

Из 94 рандомизированных пациентов с УКН все завершили исследование без значительных отклонений от протокола. В основной группе была большей доля пациентов с когнитивными жалобами, в этой же группе были значимо ниже результаты по MoCA-тесту, БТЛД, количеству слов в тесте литеральных ассоциаций и количеству цифр в тесте символично-цифрового кодирования (табл. 1).

Утолщение комплекса интима-медиа общих сонных артерий наблюдалось у 29 (40,3%) пациентов в основной группе и у 7 (31,8%) пациентов в контрольной группе, значимых различий между группами получено не было (p>0,05).

Всем пациентам основной и контрольной групп исходно (визит 0), через 3 мес (визит 2) и 6 мес (визит 3) после окончания лечения проводилось дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий с оценкой объемного кровотока по сонным и позвоночным артериям. Пациентам основной группы также проводился биохимический анализ крови с оценкой показателей эндотелиальной дисфункции: фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), эндотелина-1, моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) и С-реактивного белка — исходно и через 1 мес после окончания лечения.

Проведение исследования утверждено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол от 07.04.2023).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 27. Для анализа статистической значимости различий между двумя выборками использовались непараметрические критерии Вилкоксона и Манна–Уитни. Результаты представлены в виде средних величин со стандартным отклонением ($M \pm SD$).

Результаты. Результаты проведенного исследования показали положительный эффект ингаляционной терапии оксидом азота на КФ (табл. 2). Отмечено улучшение КФ по большинству анализируемых тестов через 3 мес после курса лечения и их стабилизация через 6 мес после окончания лечения. По основным скрининговым шкалам (МоСА-тест, БТЛД) отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение выраженности КН к 3-му месяцу после проведенного лечения в основной группе, которое сохранялось к 6-му месяцу наблюдения. В контрольной группе динамики показателей скрининговых шкал отмечено не было. Получена положительная динамика по показателям свободного непосредственного воспроизведения в тесте «12 слов» к 3-му месяцу наблюдения в обеих исследуемых группах (вероятнее всего, за счет улучшения концентрации внимания), которая нивелировалась к 6-му месяцу. Однако в основной группе отмечалось значимое увеличение объема свободного отсроченного воспроизведения в том же тесте, что свидетельствует о положительном влиянии лечения оксидом азота на процесс консолидации памяти.

Терапия оксидом азота способствовала улучшению внимания. В тесте повторения цифр в прямом, а также прямом и обратном порядке в основной группе наблюдалась положительная динамика через 3 мес после окончания лечения, которая сохранялась к 6-му месяцу. В тесте повторения цифр в обратном порядке статистически значимая положительная динамика отмечалась к 6-му месяцу наблюдения. В контрольной группе значимых отличий выявлено не было.

В тесте символично-цифрового кодирования статистически значимая положительная динамика в основной группе развивалась на протяжении 6 мес. В Мюнстербергском тесте в основной группе наблюдалось значимое улучшение (увеличение количества найденных слов) на протяжении всего периода наблюдения. В контрольной группе также была отмечена тенденция к улучшению к 3-му и 6-му месяцу (различия не значимы).

В основной группе отмечалось улучшение по показателям речевой активности: в тесте литеральных ассоциаций наблюдалась статистически значимая положительная динамика на протяжении всех 6 мес на-

блюдения после курса ингаляций оксидом азота, в то время как в контрольной группе была отмечена тенденция к ухудшению этого показателя к 6-му месяцу наблюдения. В тесте категориальных ассоциаций также отмечалась тенденция к положительной динамике в основной группе через 3 и 6 мес наблюдения, в то время как в группе контроля показатели несколько ухудшались к 6-му месяцу (различия не значимы).

В основной группе отмечались уменьшение выраженности эмоциональных (тревога и депрессия) нарушений и улучшение качества сна через 3 мес наблюдения со стабилизацией показателей к 6-му месяцу (табл. 3). В контрольной группе наблюдалось значимое нарастание выраженности эмоциональных расстройств и нарушений сна.

Не было получено статистически значимых различий по показателям линейной скорости кровотока по сонным и позвоночным артериям через 3 и 6 мес наблюдения по сравнению с исходными данными в исследуемых группах ($p > 0,05$).

По показателям эндотелиальной дисфункции также не было получено статистически значимой динамики в основной группе через 1 мес после окончания лечения по сравнению с исходными данными ($p > 0,05$).

В период проведения ингаляций воздушной смеси, обогащенной оксидом азота, в течение 30 мин на аппарате «Тианокс» и дальнейшего наблюдения в основной группе не было отмечено клинически значимой динамики показателей жизненно важных функций (изменения артериального давления, пульса, частоты сердечных сокращений). Ингаляции переносились хорошо, пациенты отмечали положительный психологический эффект в виде ощущения расслабления, «легкости в голове». У двух пациентов из 72 наблюдалось головокружение во время первого сеанса инга-

Таблица 1. Показатели когнитивного статуса в исследуемых группах пациентов с УКН на исходном уровне, $M \pm SD$
Table 1. Indicators of cognitive status in the study groups of patients with MCI at baseline, $M \pm SD$

Показатель	Основная группа (n=72)	Контрольная группа (n=22)	p
Наличие когнитивных жалоб, %	69,4	45,5	<0,05
МоСА-тест, баллы	24,3 $\pm$ 3,3	26,1 $\pm$ 1,7	<0,05
БТЛД, баллы	15,9 $\pm$ 1,6	16,7 $\pm$ 1,0	<0,05
Тест повторения цифр, прямой и обратный порядок	10,7 $\pm$ 2,0	11,4 $\pm$ 2,1	>0,05
Тест символично-цифрового кодирования, количество правильных ответов	34,5 $\pm$ 10,2	43,0 $\pm$ 8,1	<0,05
Мюнстербергский тест, количество найденных слов	15,2 $\pm$ 5,7	17,8 $\pm$ 5,0	>0,05
Тест «12 слов», количество слов: непосредственное воспроизведение, свободное и с подсказкой отсроченное воспроизведение, свободное и с подсказкой	11,5 $\pm$ 0,8	11,7 $\pm$ 0,5	>0,05
	10,8 $\pm$ 1,6	11,1 $\pm$ 1,2	>0,05
Тест литеральных ассоциаций, количество слов	11,6 $\pm$ 4,4	13,5 $\pm$ 3,4	<0,05
Тест категориальных ассоциаций, количество слов	15,4 $\pm$ 4,7	17,3 $\pm$ 3,3	>0,05

Таблица 2. Динамика показателей когнитивного статуса в основной и контрольной группах пациентов с УКН исходно, через 3 и 6 мес после терапии оксидом азота, $M \pm SD$ Table 2. Dynamics of cognitive status indicators in the main and control groups of patients with MCI at baseline, 3 and 6 months after nitric oxide therapy, $M \pm SD$

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	до лечения	через 3 мес	через 6 мес	до лечения	через 3 мес	через 6 мес
МоСА-тест	24,3±3,3	26,0±3,5*	26,0±3,3*	26,1±1,7	26,3±1,8	26,2±2,4
БТЛД	15,9±1,6	16,8±1,4*	17,1±1,3*	16,7±1,0	17,1±1,1	17,0±0,9
Тест повторения цифр:						
прямой порядок	6,3±1,1	6,8±1,1*	6,7±1,3*	6,6±1,2	6,9±0,9	6,8±1,0
обратный порядок	4,2±1,2	4,6±1,3	4,9±1,4*	4,8±1,2	4,8±1,0	4,6±1,0
прямой и обратный порядок	10,7±2,0	11,4±2,1*	11,5±2,4*	11,4±2,1	11,7±1,7	11,5±1,5
Тест символьно-цифрового кодирования, количество правильных ответов	34,5±10,2	37,5±11,6*	37,0±10,8*	43,0±8,1	43,1±7,3	43,0±7,0
Мюнстербергский тест, количество найденных слов	15,2±5,7	18,6±5,2*	19,3±5,1*	17,8±5,0	19,0±5,6	19,4±4,4
Тест литеальных ассоциаций, количество слов	11,6±4,4	13,4±5,1*	14,4±4,6*	13,5±3,4	14,4±4,4	12,9±3,8
Тест категориальных ассоциаций, количество слов	15,9±4,7	16,7±4,8	16,9±5,6	17,3±3,3	18,1±3,8	16,3±4,4
Тест «12 слов», количество слов:						
непосредственное свободное воспроизведение	7,6±1,8	8,3±2,0*	8,0±1,9	7,8±1,3	8,8±1,5*	8,1±1,3
непосредственное воспроизведение, свободное и с подсказкой	11,5±0,8	11,5±1,1	11,6±1,2	11,7±0,5	11,8±0,3	11,9±0,2
отсроченное свободное воспроизведение	6,3±2,5	7,1±2,5*	7,5±2,8*	7,3±2,0	7,9±1,9	7,9±1,7
отсроченное воспроизведение, свободное и с подсказкой	10,8±1,6	11,2±1,5*	11,2±1,9*	11,1±1,2	11,7±0,5*	11,6±0,5*

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении до лечения (исходно) и через 3 и 6 мес наблюдения в исследуемых группах.

Таблица 3. Показатели эмоционального состояния и качества сна у пациентов с УКН исходно, через 3 и 6 мес после терапии оксидом азота, $M \pm SD$ Table 3. Indicators of emotional state and sleep quality in patients with MCI at baseline, 3 and 6 months after nitric oxide therapy, $M \pm SD$

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	до лечения	через 3 мес	через 6 мес	до лечения	через 3 мес	через 6 мес
Шкала депрессии Бека	12,0±7,8	10,0±6,6*	9,1±5,9*	8,9±5,2	9,9±4,9	10,1±5,4
Госпитальная шкала тревоги и депрессии:						
раздел депрессия	5,8±4,2	5,0±3,9*	4,4±2,9*	4,4±2,8	5,9±2,4*	5,8±3,1*
раздел тревога	6,9±4,5	6,2±4,2*	5,8±3,6*	6,0±4,2	7,5±3,9*	7,1±4,3
Шкала тревожности Спилберга:						
личностная тревога	46,1±10,5	43,5±9,0*	42,7±8,9*	46,5±7,4	47,4±7,5	50,3±8,1*
ситуационная тревога	42,3±11,8	37,5±10,4*	36,6±8,8*	42,0±9,5	43,0±11,3	43,7±11,8
Индекс тяжести инсомнии	10,4±7,4	7,4±6,2*	7,7±6,1*	10,1±5,4	11,0±5,4	12,1±5,4*

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении до лечения (исходно) и через 3 и 6 мес наблюдения в исследуемых группах.

ляций, которое было расценено как проявление гипервентиляции, не привело к прекращению ингаляций или развитию каких-либо осложнений, пациентам было дано указание дышать в обычном режиме, не форсируя глубину и частоту вдоха во время ингаляции.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали эффективность применения ингаляционной терапии оксидом азота у пациентов с УКН. В основной группе пациентов было отмечено достоверное уменьшение выраженности КН. Наблюдалось статистически значимое

улучшение по основным скрининговым шкалам (МоСА-тест, БТЛД). В контрольной группе динамики показателей скрининговых шкал отмечено не было. Ингаляционная терапия оксидом азота способствовала увеличению темпа познавательной деятельности, улучшению способности к переключению при смене интеллектуальных задач. Об этом свидетельствовала значимая положительная динамика в тесте повторения цифр в прямом и обратном порядке, тесте символьно-цифрового кодирования, Мюнстербергском тесте и тесте литеальных ассоциаций в ос-

новой группе пациентов. В контрольной группе значимых отличий выявлено не было. Проведенное исследование показало, что ингаляционная терапия оксидом азота способствует повышению устойчивости следа памяти к интерференции. В основной группе отмечалось значимое увеличение объема свободного отсроченного воспроизведения в тесте «12 слов».

Ингаляционная терапия оксидом азота приводила к уменьшению выраженности эмоциональных нарушений и улучшению качества сна. Депрессия и тревога являются наиболее частыми нейropsychиатрическими симптомами у пациентов с УКН [30]. В качестве возможной причины снижения КФ у пациентов с УКН рассматриваются также эмоциональные нарушения [31, 32]. Эмоциональные расстройства могут быть как следствием дегенеративного процесса в головном мозге, так и реакцией на воспринимаемое пациентом с УКН когнитивное снижение [30]. Можно предположить, что положительное влияние ингаляционной терапии оксидом азота на эмоциональное состояние пациентов с УКН способствовало улучшению КФ. Кроме того, наблюдаемое после курса терапии улучшение КФ могло быть в определенной степени связано с эффектом «научения» при выполнении пациентами тестов при повторных обследованиях, оптимальным контролем сосудистых факторов риска после курса стационарного лечения (подбор антигипертензивной, гиполипидемической и антитромботической терапии). В то же время эффект от контроля сосудистых факторов риска обычно реализуется более медленно и позволяет преимущественно замедлить прогрессирование УКН при более длительном периоде наблюдения.

Влияние ингаляционного оксида азота на КФ и эмоциональное состояние пациентов с УКН различного генеза (сосудистого, нейродегенеративного) изучено впервые. Ранее изучалось применение оксида азота в форме пластыря с глицерилтринитратом или ингаляционным методом в основном при острых состояниях (острый период ИИ, инфаркта миокарда, модель субарахноидального кровоизлияния) [18–22, 24–27].

Ингаляционная терапия оксидом азота в нашем исследовании показала хороший уровень безопасности и переносимости. Было зафиксировано два нежелательных явления, которые были расценены как проявление гипервентиляции и не привели к прекращению ингаляций или развитию каких-либо осложнений. Это соответствует профилю безопасности оксида азота, отмеченному в других исследованиях [18–22, 24–27].

Учитывая результаты нейropsychологического обследования (нарушения внимания и управляющих функций) и данные МРТ головного мозга (лейкоареоз и постинсультные изменения), большую часть в нашем исследовании составили пациенты с сосудистыми УКН. У меньшего числа пациентов при нейropsychологическом обследовании были выявлены первичные нарушения запоминания в тесте «12 слов», а на МРТ головного мозга обнаруживались признаки атрофии височных отделов головного мозга. Эта группа пациентов была отнесена к амнестическому типу УКН. У многих пациентов также наблюдалось сочетание признаков атрофии головного мозга и церебральной микроангиопатии по данным МРТ, что согласуется с имеющимися данными о преобладании в структуре

УКН смешанных типов, включающих как ЦВЗ, так и НДЗ [5, 6]. В настоящее время для точной диагностики НДЗ используются биологические маркеры болезни Альцгеймера, позволяющие поставить диагноз на стадии УКН [33, 34]. Для альцгеймеровского патологического процесса характерно снижение концентрации бета-амилоида и повышение уровней общего и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости, патологическое накопление бета-амилоида и тау-протеина в головном мозге по данным позитронно-эмиссионной томографии [33]. В нашей стране доступно только исследование цереброспинальной жидкости на наличие биологических маркеров болезни Альцгеймера, однако в наблюдаемой нами группе пациентов это исследование было выполнено лишь небольшой части из них, поэтому не включено в настоящий анализ.

Ограничениями настоящего исследования являются проведение его в одном клиническом центре, небольшое число пациентов в группе контроля, разница в возрасте между основной группой и группой контроля (не достигающая статистической значимости), разница в исходных показателях некоторых нейropsychологических тестов в основной группе и группе контроля, отсутствие имитации ингаляции в группе контроля.

В целом, ведение пациентов с УКН основано на не лекарственных методах (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, регулярная физическая и умственная активность, средиземноморская диета), коррекции сосудистых факторов риска (по показаниям антигипертензивные, гиполипидемические, антитромботические препараты) [10, 35–37]. Короткие (в течение 7 дней) курсы ингаляций оксида азота (1–2 раза в год) могут быть дополнением к этой основной терапии, направленной при УКН на профилактику деменции. Полученные данные совпадают с ранее опубликованными результатами кардиологического исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности применения оксида азота из атмосферного воздуха в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств [27]. У пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств терапия оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, позволяет значимо снизить среднее давление в легочной артерии и не сопровождается нежелательными явлениями [27].

Необходимы дальнейшие исследования терапии ингаляционным оксидом азота у пациентов с УКН в многоцентровом рандомизированном исследовании с имитацией метода.

Заключение. Таким образом, результаты нашего исследования показали положительный эффект терапии ингаляционным оксидом азота (аппарат «Тианокс») на КФ и эмоциональный статус пациентов с УКН. Полученный положительный опыт применения ингаляционного оксида азота указывает на возможность его использования в клинической практике в комплексной терапии УКН. Для оценки влияния терапии оксидом азота на замедление прогрессирования КН необходимо проведение более длительных исследований в нескольких клинических центрах с оценкой эффективности повторных курсов ингаляционной терапии (7–10 сеансов каждые 6 мес).

- GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022 Feb;7(2):e105-e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8. Epub 2022 Jan 6.
- 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2023 Apr;19(4):1598-695. doi: 10.1002/alz.13016. Epub 2023 Mar 14.
- Парфенов ВА, Гришина ДА, Тюрина АЮ. 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.)].
- Gong L, Liu XY, Fang M. Recent progress on small vessel disease with cognitive impairment. *Int J Clin Exp Med*. 2015 May 15;8(5):7701-9.
- Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan 16;90(3):126-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27.
- 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, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 (In Russ.)].
- Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009 Dec;66(12):1447-55. doi: 10.1001/archneurol.2009.266
- Iraniparast M, Shi Y, Wu Y, et al. Cognitive Reserve and Mild Cognitive Impairment: Predictors and Rates of Reversion to Intact Cognition vs Progression to Dementia. *Neurology*. 2022 Mar 15;98(11):e1114-e1123. doi: 10.1212/WNL.000000000000051. Epub 2022 Feb 4.
- Manly JJ, Tang MX, Schupf N, et al. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol*. 2008 Apr;63(4):494-506. doi: 10.1002/ana.21326
- Hafdi M, Hoevenaer-Blom MP, Richard E. Multi-domain interventions for the prevention of dementia and cognitive decline. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 8;11(11):CD013572. doi: 10.1002/14651858.CD013572.pub2
- Jiang S, Dandu C, Geng X. Clinical application of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury: A literature review. *Brain Circ*. 2020 Dec 29;6(4):248-53. doi: 10.4103/bc.bc_69_20
- Wang Y, Hong F, Yang S. Roles of Nitric Oxide in Brain Ischemia and Reperfusion. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 11;23(8):4243. doi: 10.3390/ijms23084243
- Phillips L, Toledo AH, Lopez-Neblina F, et al. Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury. *J Invest Surg*. 2009 Jan-Feb;22(1):46-55. doi: 10.1080/08941930802709470
- Wieronska JM, Cieslik P, Kalinowski L. Nitric Oxide-Dependent Pathways as Critical Factors in the Consequences and Recovery after Brain Ischemic Hypoxia. *Biomolecules*. 2021 Jul 26;11(8):1097. doi: 10.3390/biom11081097
- Wang PG, Xian M, Tang X, et al. Nitric oxide donors: chemical activities and biological applications. *Chem Rev*. 2002 Apr;102(4):1091-134. doi: 10.1021/cr000040l
- Sheng H, Reynolds JD, Auten RL, et al. Pharmacologically augmented S-nitrosylated hemoglobin improves recovery from murine subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011 Feb;42(2):471-6. doi: 10.1161/STROKEA-HA.110.600569. Epub 2010 Dec 30.
- Chen ZQ, Mou RT, Feng DX, et al. The role of nitric oxide in stroke. *Med Gas Res*. 2017 Oct 17;7(3):194-203. doi: 10.4103/2045-9912.215750
- Terpolilli NA, Moskowitz MA, Plesnila N. Nitric oxide: considerations for the treatment of ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012 Jul;32(7):1332-46. doi: 10.1038/jcbfm.2012.12. Epub 2012 Feb 15.
- Ankolekar S, Fuller M, Cross I, et al. Feasibility of an ambulance-based stroke trial, and safety of glyceryl trinitrate in ultra-acute stroke: the rapid intervention with glyceryl trinitrate in Hypertensive Stroke Trial (RIGHT, ISRCTN66434824). *Stroke*. 2013 Nov;44(11):3120-8. doi: 10.1161/STROKEA-HA.113.001301. Epub 2013 Sep 3.
- ENOS Trial Investigators. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Feb 14;385(9968):617-28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61121-1. Epub 2014 Oct 21. Erratum in: *Lancet*. 2015 Feb 14;385(9968):606.
- RIGHT-2 Investigators. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):1009-20. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30194-1. Epub 2019 Feb 6.
- Woodhouse L, Scutt P, Krishnan K, et al; ENOS Investigators. Effect of Hyperacute Administration (Within 6 Hours) of Transdermal Glyceryl Trinitrate, a Nitric Oxide Donor, on Outcome After Stroke: Subgroup Analysis of the Efficacy of Nitric Oxide in Stroke (ENOS) Trial. *Stroke*. 2015 Nov;46(11):3194-201. doi: 10.1161/STROKEA-HA.115.009647. Epub 2015 Oct 13.
- Bloch KD, Ichinose F, Roberts JD Jr, Zapol WM. Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardiovasc Res*. 2007 Jul 15;75(2):339-48. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.04.014. Epub 2007 May 4.
- Ingleessis I, Shin JT, Lepore JJ, et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in right ventricular myocardial infarction and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18;44(4):793-8. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.047
- Janssens SP, Bogaert J, Zalewski J, et al; NOMI investigators. Nitric oxide for inhalation in ST-elevation myocardial infarction (NOMI): a multicentre, double-blind, randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2018 Aug 1;39(29):2717-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy232
- Фатеева ВВ, Воробьева ОВ. Оксид азота: от механизма действия к фармакологическим эффектам при цереброваскулярных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):131-5. doi: 10.17116/jnevro2017117101131-135 [Fateeva VV, Vorob'eva OV. Nitric oxide: from the mechanism of action to pharmacological effects in cerebrovascular diseases. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(10):131-5. doi: 10.17116/jnevro2017117101131-135 (In Russ.)].
- Баутин АЕ, Селемир ВД, Шафикова АИ и др. Оценка клинической эффективности и безопасности терапии оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. *Трансляционная медицина*. 2021;8(1):38-50. doi: 10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50 [Bautin AE, Selemir VD, Shafikova AI, et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of nitric oxide synthesized from room air in the postoperative period of cardiac surgery. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*. 2021;8(1):38-50. doi: 10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50 (In Russ.)].

28. Парфенов ВА, Старчина ЮА, Гринюк ВВ. Ведение пациентов с умеренными когнитивными нарушениями: возможности применения оксида азота. *Медицинский совет*. 2023;17(10):50-4. doi: 10.21518/ms2023-208 [Parfenov VA, Starchina YuA, Grinyuk VV. Management of patients with mild cognitive impairment: the possibility of using nitric oxide. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):50-4. doi: 10.21518/ms2023-208 (In Russ.)].
29. Старчина ЮА, Гришина ДА, Соколов ЕА, Парфенов ВА. Применение ингаляционного оксида азота (аппарат «Тианокс») у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(6):64-70. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-64-70 [Starchina YuA, Grishina DA, Sokolov EA, Parfenov VA. The use of inhaled nitric oxide (Tianox device) in patients with moderate cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):64-70. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-64-70 (In Russ.)].
30. Martin E, Velayudhan L. Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment: A Literature Review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2020;49(2):146-55. doi: 10.1159/000507078. Epub 2020 Apr 14.
31. Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, et al. Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jan 1;74(1):58-67. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3162
32. Palmer K, Di Iulio F, Varsi AE, et al. Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic-mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the role of depression and apathy. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(1):175-83. doi: 10.3233/JAD-2010-1352
33. 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
34. 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.)].
35. Chang Wong E, Chang Chui H. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2022 Jun 1;28(3):750-80. doi: 10.1212/CON.0000000000001124
36. Komulainen P, Tuomilehto J, Savonen K, et al. Exercise, diet, and cognition in a 4-year randomized controlled trial: Dose-Responses to Exercise Training (DR's EXTRA). *Am J Clin Nutr*. 2021 Jun 1;113(6):1428-39. doi: 10.1093/ajcn/nqab018
37. Yu JT, Xu W, Tan CC, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Nov;91(11):1201-9. doi: 10.1136/jnnp-2019-321913. Epub 2020 Jul 20.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.08.2024/05.11.2024/06.11.2024

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.

Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>

Старчина Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-6624-5500>

Соколов Е.А. <https://orcid.org/0009-0004-6495-4249>

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

Антидепрессивная и противотревожная эффективность и переносимость агомелатина при лечении депрессии после перенесенного COVID-19 в повседневной клинической практике (неинтервенционное исследование TELESFOR)



Медведев В.Э.¹, Боголепова А.Н.^{2,3}, Морозов Д.П.⁴, Квасников Б.Б.⁴

¹Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (РУДН)», Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ³кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁴АО «Сервье», Москва

¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴Россия, 125196, Москва, ул. Лесная, 7

Депрессия и тревога являются одними из наиболее распространенных расстройств, наблюдаемых у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19.

Цель исследования — оценка антидепрессивной эффективности и переносимости агомелатина у пациентов с развившимся после инфекции COVID-19 депрессивным эпизодом (ДЭ) в повседневной клинической практике.

Материал и методы. В многоцентровое наблюдательное исследование TELESFOR были включены амбулаторные пациенты в возрасте 18–65 лет, у которых в течение 3 мес после разрешения лабораторно подтвержденной инфекции COVID-19 развился ДЭ (сумма баллов 8–24 по Шкале депрессии Гамильтона — HAMD-17) и которые начали монотерапию агомелатином. Оценка состояния пациентов осуществлялась при включении пациентов в исследование и далее на 2, 4 и 8-й неделе наблюдательного периода. Первичной конечной точкой явилось изменение баллов шкалы HAMD-17 к 8-й неделе наблюдения за пациентами, принимающими в качестве антидепрессивной терапии агомелатин. Как основные вторичные конечные переменные оценивались динамика баллов по пунктам 10 (психическая тревога) и 11 (соматическая тревога) шкалы HAMD-17, доля респондеров и ремиттеров (по шкале HAMD-17), а также влияние на качество жизни (КЖ) по опроснику SF-36. Переносимость агомелатина оценивалась при каждом визите. В анализ эффективности и безопасности включали данные всех пациентов, вошедших в исследование и хотя бы однократно принявших агомелатин. В окончательный анализ были включены данные 103 пациентов, из них 73 женщины (70,9%).

Результаты. Терапия агомелатином сопровождалась значительным улучшением тяжести депрессии: средний общий балл по HAMD-17 на 2, 4 и 8-й неделе статистически значимо снизился с $16,3 \pm 4,7$ на момент включения до $13,7 \pm 4,5$; $9,5 \pm 4,9$ и $5,4 \pm 3,6$ балла — на 2, 6, 3, 3; 6, 7, 5, 3 и 10, 9, 4, 9 балла соответственно по сравнению с исходным значением ($p < 0,0001$ для всех временных точек). Также наблюдалось значимое снижение среднего балла по пункту 10 (психическая тревога) и пункту 11 (соматическая тревога) шкалы HAMD-17 с $1,4 \pm 0,9$ и $1,3 \pm 0,8$ на момент включения до $0,5 \pm 0,6$ и $0,6 \pm 0,6$ балла соответственно к 8-й неделе наблюдения ($p < 0,0001$). Показатели шкал физического функционирования и психического здоровья опросника SF-36 значимо улучшились по сравнению с исходными значениями — с $39,7 \pm 8,4$ до $50,5 \pm 5,7$ балла ($p < 0,0001$) и с $37,3 \pm 8,6$ до $58,7 \pm 6,9$ балла ($p < 0,0001$) соответственно к 8-й неделе. Доля респондеров составила 81,4%, доля ремиттеров — 71,6%. Агомелатин хорошо переносился в течение всего периода наблюдения. Нежелательных явлений, приведших к прекращению приема препарата, зарегистрировано не было. У одного пациента отмечена неэффективность терапии, в связи с чем пациент прекратил участие в исследовании.

Заключение. Лечение агомелатином пациентов с ДЭ после перенесенного COVID-19 характеризуется значительной антидепрессивной и анксиолитической эффективностью, улучшением КЖ и хорошей переносимостью.

Ключевые слова: агомелатин; COVID-19; депрессивный эпизод; рутинная клиническая практика.

Контакты: Владимир Эрнстович Медведев; medvedev_ve@pfur.ru

Для ссылки: Медведев ВЭ, Боголепова АН, Морозов ДП, Квасников ББ. Антидепрессивная и противотревожная эффективность и переносимость агомелатина при лечении депрессии после перенесенного COVID-19 в повседневной клинической практике (неинтервенционное исследование TELESFOR). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):61–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-61-70

Antidepressant and anxiolytic efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of depression after COVID-19 in daily clinical practice (non-interventional study TELESFOR)**Medvedev V.E.¹, Bogolepova A.N.^{2,3}, Morozov D.P.⁴, Kvasnikov B.B.⁴**¹Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical Education, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow; ²Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow; ³Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Institute of Neuroscience and Neurotechnology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴"Servier", Moscow
¹6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ³1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ⁴7, Lesnaya St., Moscow 125196, Russia

Depression and anxiety are among the most common disorders observed in patients after COVID-19 coronavirus infection.

Objective: to evaluate the antidepressant efficacy and tolerability of agomelatine in patients with a depressive episode (DE) after COVID-19 infection in everyday clinical practice.

Material and methods. The multicenter observational study TELESFOR included outpatients aged 18 to 65 years who developed DE (Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) score of 8–24) within 3 months of the resolution of a laboratory-confirmed COVID-19 infection and started monotherapy with agomelatine. Patients were assessed at enrolment and subsequently at weeks 2, 4 and 8 of the observation period. The primary endpoint was the change in HAMD-17 scores by week 8 of the observation in patients taking agomelatine as an antidepressant. The main secondary outcome variables were the dynamics of scores for items 10 (psychic anxiety) and 11 (somatic anxiety) of the HAMD-17 scale, the proportion of responders and remitters (according to the HAMD-17 scale) and the impact on quality of life (QOL) according to the SF-36 questionnaire. The tolerability of agomelatine was assessed at each visit. Data from all patients who participated in the study and took agomelatine at least once were included in the efficacy and safety analysis. The final analysis included data from 103 patients, including 73 women (70.9%).

Results. Treatment with agomelatine was associated with a significant improvement in depression severity: the mean HAMD-17 total score decreased statistically significantly at weeks 2, 4 and 8 from 16.3 ± 4.7 at study inclusion to 13.7 ± 4.5 , 9.5 ± 4.9 and 5.4 ± 3.6 points – by 2.6 ± 3.3 , 6.7 ± 5.3 and 10.9 ± 4.9 points, respectively, compared to baseline ($p < 0.0001$ for all time points). The average score for item 10 (psychic anxiety) and item 11 (somatic anxiety) of the HAMD-17 scale also decreased significantly from 1.4 ± 0.9 and 1.3 ± 0.8 at baseline to 0.5 ± 0.6 and 0.6 ± 0.6 points by the eighth week of observation ($p < 0.0001$). The indicators of the scales for physical functioning and mental health of the SF-36 questionnaire improved significantly compared to the initial values – from 39.7 ± 8.4 to 50.5 ± 5.7 points ($p < 0.0001$) and from 37.3 ± 8.6 to 58.7 ± 6.9 points ($p < 0.0001$) respectively, by the eighth week. The proportion of responders was 81.4 %, the proportion of remitters was 71.6%. Agomelatine was well tolerated during the entire observation period. No adverse events were recorded that led to discontinuation of the drug. One patient showed inefficacy of the treatment, so he discontinued participation in the study.

Conclusion. The treatment of patients with DE after COVID-19 with agomelatine is characterized by significant antidepressant and anxiolytic efficacy, improved QOL and good tolerability.

Keywords: agomelatine; COVID-19; depressive episode; routine clinical practice.

Contact: Vladimir Ernstovich Medvedev; medvedev_ve@pfur.ru

For reference: Medvedev VE, Bogolepova AN, Morozov DP, Kvasnikov BB. Antidepressant and anxiolytic efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of depression after COVID-19 in daily clinical practice (non-interventional study TELESFOR). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(6):61–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-61-70

Коронавирусная инфекция COVID-19 — заболевание с широким спектром проявлений, включающих как бессимптомное, так и тяжелое течение вплоть до смертельного исхода [1]. Помимо влияния «острого» периода заболевания, все больше научных и клинических данных указывают на долгосрочные последствия, которые могут затрагивать множество систем органов [2]. Депрессия, тревога, астения, расстройства сна и когнитивные нарушения признаны наиболее распространенными долгосрочными нейropsychиатрическими осложнениями COVID-19, что подчеркивает важность контроля нейropsychиатрического статуса при мультидисциплинарном ведении пациентов после «острого» периода COVID-19 [3–5].

В систематическом обзоре психиатрических последствий COVID-19 уже в 2021 г. наиболее часто отмечались такие расстройства, как депрессия и/или тревога, которые регистрировались в 47 из 66 исследований [6]. Клинически выраженная депрессия диагностирована примерно

у 25–40% пациентов через 1, 3 и 6 мес после перенесенного COVID-19; это позволяет предположить, что у многих пациентов после острого периода инфекции возникают депрессивные расстройства [5, 7–9]. Некоторые авторы отмечают наличие сохраняющихся нарушений цикла «сон–бодрствование» после восстановления от COVID-19 [10–12]. Однако в этих исследованиях оценка аффективного статуса таких пациентов не проводилась, что позволяет предположить наличие у части пациентов с нарушениями сна аффективных (депрессивных) расстройств.

Депрессия после COVID-19 может влиять на когнитивную деятельность и повседневное функционирование пациентов, являясь причиной усталости и увеличивая бремя неинфекционных заболеваний, связанных с психиатрической инвалидностью [7, 8].

Лечение «постковидных» депрессий включает как стандартные методы психофармакотерапии и психотерапии (когнитивно-поведенческая, экспозиционная и др.), так

и комплекс мер, направленных на улучшение физического самочувствия и снижение уровня тревожности и ипохондрических опасений больных (физиопроцедуры, реабилитация, регулярная физическая активность и пр.) [4, 11].

Несмотря на большое количество пациентов, перенесших COVID-19, данные об эффективности фармакологического лечения депрессивных расстройств у этой группы недостаточны. Немногочисленные исследования были посвящены потенциальным противовирусным свойствам антидепрессантов, таких как флуоксетин [13–15] и флувоксамин [16–18], в основном в «остром» периоде COVID-19. Большинство исследований, посвященных эффективности антидепрессантов в отношении депрессивных расстройств после перенесенного COVID-19, ограничиваются несколькими работами, в которых пациентам назначали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [18–20].

Агомелатин — антидепрессант, действующий как агонист мелатонинергических MT_1/MT_2 -рецепторов и антагонист серотонинергических 5-HT_{2C}-рецепторов. Эффективность и безопасность агомелатина при терапии депрессивного эпизода (ДЭ) продемонстрирована в краткосрочных и долгосрочных контролируемых исследованиях, а также в клинической практике, в том числе у пациентов с широким кругом соматических заболеваний [21–34].

Предполагается, что применение агомелатина может быть благоприятным терапевтическим выбором для пациентов с депрессией, возникшей после COVID-19, однако в настоящее время отсутствуют данные о его клинической эффективности в этой популяции в рутинной клинической практике.

Целью настоящего исследования было изучение антидепрессивной эффективности и переносимости агомелатина у пациентов с ДЭ, развившимся после COVID-19, в амбулаторных условиях.

Материал и методы. TELESFOR (от греч. Τελεσφορος — «приносящий пользу», у древних греков — бог выздоровления) — многоцентровое наблюдательное исследование, проведенное в амбулаторных государственных и частных клиниках в четырех городах России в период с марта 2022 г. по февраль 2023 г. В исследование были включены пациенты в возрасте 18–65 лет, у которых ДЭ развился в течение 3 мес после перенесенной инфекции COVID-19 и лечение которых было начато с агомелатина. Степень тяжести ДЭ измерялась с помощью Шкалы Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D-17), где общий балл 0–7 считается нормальным значением, 8–16 баллов свидетельствуют о депрессии легкой степени, 17–24 — о депрессии умеренной степени, а 25 баллов и более указывают на тяжелую депрессию [35]. В данное исследование включались пациенты с общим баллом 8–24 по шкале HAM-D-17.

В исследование не включались пациенты с суицидальным риском (оценка ≥ 2 по пункту 3 шкалы HAM-D-17 и/или по клинической оценке исследователя), психотическими симптомами (по клинической оценке исследователя) или иными психическими расстройствами/заболеваниями; с некомпенсированными тяжелыми соматическими или неврологическими заболеваниями; с неподтвержденным COVID-19.

Агомелатин назначался в соответствии с утвержденной в России общей характеристикой лекарственного пре-

парата и клиническими рекомендациями. В связи с наблюдательным характером исследования протокол не предусматривал распределения пациентов на ту или иную стратегию лечения. Назначение агомелатина не определялось заранее протоколом исследования, решение принималось врачом, проводящим исследование, и не зависело от решения о включении пациента в исследование. Всем включенным в исследование пациентам начинали лечение агомелатином 25 мг однократно перед сном в течение не менее 8 нед. В случае недостаточной эффективности агомелатина через 2 нед лечения и на основании мнения врача-исследователя суточная доза могла быть увеличена до 50 мг перед сном.

При включении в исследование у пациентов помимо клинических и социально-демографических данных учитывались степень тяжести депрессии, уровень тревоги и качество жизни (КЖ). Данные об истории заболевания и степени тяжести COVID-19 оценивались ретроспективно по информации из медицинской документации. Далее оценку пациентов проводили при последующих визитах в клинику через 2, 4 и 8 нед проспективного наблюдения.

Первичной конечной переменной исследования считалось среднее изменение общего балла по шкале HAM-D-17 к 8-й неделе наблюдения в сравнении с исходным значением. В качестве основных вторичных переменных оценивалась динамика изменения средних значений баллов по пункту 10 — психическая тревога и пункту 11 — соматическая тревога шкалы HAM-D-17, а также определенная исследователем общая тяжесть заболевания пациента, оцененная по Шкале клинического общего клинического впечатления — улучшение (Clinical Global Impressions Scale — improvement scale, CGI-I). КЖ пациентов оценивалось с помощью опросника SF-36. Дополнительные вторичные показатели эффективности включали долю пациентов с ответом на лечение агомелатином (определяемым как снижение исходного балла HAM-D-17 на 50% и более) — респондеров, а также долю пациентов в ремиссии (определяемой как общий балл HAM-D-17 ≤ 7 на 8-й неделе периода наблюдения).

Анализировались число и доля пациентов с зарегистрированными нежелательными явлениями (НЯ) и побочными реакциями, включая те, которые могли привести к прекращению приема препарата во время исследования.

Протокол исследования был одобрен Московским городским независимым комитетом по этике 17 марта 2022 г. (протокол одобрения №3) и проводился в соответствии с Хельсинкской декларацией и локальными нормативными требованиями. Все участники дали информированное согласие перед включением в исследование (NCT05323994).

Статистическая обработка данных. Для обработки результатов этого неинтервенционного наблюдательного исследования использовались методы описательной и сравнительной статистики. Непрерывные переменные представлялись как среднее и стандартное отклонение или медиана и интерквартильный интервал (если распределение не является нормальным). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и долей (процентов).

В статистический анализ были включены только те пациенты, для которых данные о первичной конечной переменной (оценка по шкале HAM-D-17) были доступны на исходном уровне и в конце периода наблюдения. Для изучения взаимосвязей между наблюдаемой антидепрессивной

эффективностью агомелатина и рядом демографических и клинических характеристик использовался регрессионный анализ обобщенного линейного моделирования. Для этого проведено одномерное регрессионное моделирование с использованием следующих ковариат: возраст, пол, исходный общий балл по шкале HAMD-17, тяжесть COVID-19, время от начала заболевания COVID-19 и статус приема любых антидепрессантов до визита включения в исследование. Уровень статистической значимости для одномерного анализа был установлен на уровне $p < 0,05$. Для каждого значимого предиктора, выявленного в одномерном анализе, также проведено многомерное линейное регрессионное моделирование.

Для оценки необходимого размера выборки были сделаны следующие предположения. Рассчитано, что включение 28 пациентов будет достаточным для обнаружения разницы среднего значения первичной переменной в 3,0 балла к концу периода наблюдения по сравнению с исходной величиной при 90% мощности и одностороннем уровне значимости 0,05. Учитывая наблюдательный характер исследования, предполагалось, что потеря пациентов для наблюдения может составить около 30%. Поэтому в исследование необходимо включить не менее 40 амбулаторных пациентов.

Всего в исследование было включено 104 пациента. Один пациент не соответствовал критерию включения по тяжести депрессии на исходном уровне и был исключен. Таким образом, данные 103 (99,03%) пациентов составили полный набор данных для анализа (Full Analysis Set, FAS). Один пациент из FAS досрочно прекратил участие в исследовании из-за отсутствия эффекта от лечения агомелатином, что потребовало назначения другого антидепрессанта.

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Большинство пациентов – женщины ($n=73$; 70,9%); средний возраст пациентов составил $44,0 \pm 13,3$ года. Большинство пациентов (79,6%) работали, и ни один ранее не получал лечения антидепрессантами.

На исходном уровне 22 пациента (21,4%) сообщили, что за последние 3 мес они перенесли инфекцию COVID-19 средней тяжести, а 81 (78,6%) имел в анамнезе легкую форму COVID-19. Среднее время после перенесенной инфекции COVID-19 до визита включения составило $2,1 \pm 0,7$ мес.

Для изучения взаимосвязи между демографическими и клиническими характеристиками и наблюдаемой клинической эффективностью агомелатина в отношении депрессии было проведено несколько линейных регрессионных анализов.

Результаты. Исходная оценка тяжести депрессивного эпизода показала, что пациенты почти поровну распределились между легкой ($n=55$; 53,4%) и умеренной ($n=48$; 46,6%) степенью тяжести депрессии. Средний общий балл по шкале HAMD-17 при исходном значении составил $16,3 \pm 4,7$, а средний балл по двум компонентам тревоги шкалы HAMD-17 (пункты 10 и 11) – $1,4 \pm 0,9$ и $1,3 \pm 0,8$ соответственно. Средние исходные баллы по опроснику SF-36 достигали $39,7 \pm 8,4$ для шкалы физического функционирования и $37,2 \pm 8,7$ для шкалы психического здоровья.

Эффективность. После начала лечения агомелатином наблюдалось значительное уменьшение тяжести депрессии, оцениваемой по шкале HAMD-17. Средний общий балл по шкале HAMD-17 снизился по сравнению с исходным значением

на $2,6 \pm 3,3$ (до $13,7 \pm 4,5$; $p < 0,0001$) на 2-й неделе, а также на $6,7 \pm 5,3$ (до $9,5 \pm 4,9$) и на $10,9 \pm 4,9$ (до $5,4 \pm 3,6$) на 4-й и 8-й неделе ($p < 0,0001$ для обоих случаев) соответственно (рис. 1).

Терапия агомелатином также ассоциировалась со значительным уменьшением симптомов тревоги. Средний балл пункта 10 (психическая тревога) шкалы HAMD-17 снизился с исходного $1,4 \pm 0,9$ до $0,5 \pm 0,6$ на 8-й неделе (рис. 2); среднее изменение по сравнению с исходным значением составило 0,9 балла (95% ДИ от -1,1 до -0,7; $p < 0,0001$). Средний балл пункта 11 (соматическая тревога) шкалы HAMD-17 снизился с $1,3 \pm 0,8$ до $0,6 \pm 0,6$, среднее изменение составило 0,7 (95% ДИ от -0,8 до -0,5; $p < 0,0001$) на 8-й неделе (рис. 3).

Во время каждого визита исследования отмечалось значительное уменьшение выраженности депрессии по клиническим оценкам исследователей. Средний балл шкалы CGI-I снизился с $3,4 \pm 0,8$ на 2-й неделе до $2,3 \pm 1,0$ на 4-й неделе (среднее изменение -1,0; $p < 0,0001$) и до $1,3 \pm 0,6$ на 8-й неделе (среднее изменение -2,0 по сравнению со 2-й неделей; $p < 0,0001$; рис. 4). На 8-й неделе 81,4% пациентов ответили на лечение агомелатином, продемонстрировав снижение общего балла по шкале HAMD-17 не менее чем на

Таблица 1. Социодемографические и клинические характеристики выборки на исходном уровне

Table 1. Baseline sociodemographic and clinical characteristics of the cohort

Параметр	Значение
Возраст, годы, $M \pm SD$	$44,0 \pm 13,3$
Пол, n (%):	
мужчины	30 (29,1)
женщины	73 (70,9)
Профессиональный статус, n (%):	
студент	8 (7,8)
работает	82 (79,6)
не работает	1 (1,0)
домохозяйка	7 (6,8)
пенсионер	5 (4,9)
Степень тяжести COVID-19, n (%):	
легкая	81 (78,6)
умеренная	22 (21,4)
Время после заболевания COVID-19, мес, $M \pm SD$	$2,0 \pm 0,7$
Предыдущая терапия антидепрессантами (n, %):	
да	0
нет	103 (100)
Тяжесть депрессии, n (%):	
легкая	55 (53,4)
умеренная	48 (46,6)
тяжелая	0
Оценка по шкале HAMD-17, баллы, $M \pm SD$:	
средний общий балл	$16,3 \pm 4,7$
средний балл по пункту 10	$1,4 \pm 0,9$
средний балл по пункту 11	$1,3 \pm 0,8$
SF-36, баллы, $M \pm SD$:	
шкала физического функционирования	$39,7 \pm 8,4$
шкала психического здоровья	$37,2 \pm 8,7$

50% по сравнению с исходным значением. Кроме того, у 71,6% пациентов наблюдалась ремиссия (общий балл HAMD-17 ≤ 7).

Помимо этого, зафиксировано значительное улучшение КЖ пациентов, что выражалось в увеличении среднего балла шкалы физического функционирования (рис. 5) и шкалы психического здоровья (рис. 6) опросника SF-36. Средний балл шкалы физического функционирования увеличился с исходного $39,7 \pm 8,4$ до $45,8 \pm 7,6$ на 4-й неделе (среднее изменение $+6,2 \pm 8,6$ по сравнению с исходным значением; $p < 0,0001$) и до $50,5 \pm 5,7$ на 8-й неделе (среднее изменение $+11,1 \pm 7,3$ по сравнению с исходным значением; $p < 0,0001$). Средний балл шкалы психического здоровья

опросника SF-36 возрос с исходного значения $37,3 \pm 8,6$ до $39,8 \pm 8,2$ (неделя 2), $47,6 \pm 8,5$ (неделя 4) и $58,7 \pm 6,9$ (неделя 8), что привело к средним изменениям на $2,7 \pm 4,8$; $10,5 \pm 6,8$ и $21,4 \pm 8,9$ на 2, 4 и 8-й неделе соответственно ($p < 0,0001$ для всех временных точек по сравнению с исходным значением).

Поисковый анализ взаимосвязей с антидепрессивной эффективностью агомелатина. Однофакторный регрессионный анализ показал, что исходная степень тяжести депрессии (коэффициент регрессии $-0,741$; $p < 0,0001$), умеренная тяжесть COVID-19 (коэффициент регрессии $-3,395$; $p = 0,0035$) и время с момента начала заболевания COVID-19 (коэффициент регрессии $-2,395$; $p = 0,0006$) были параметрами

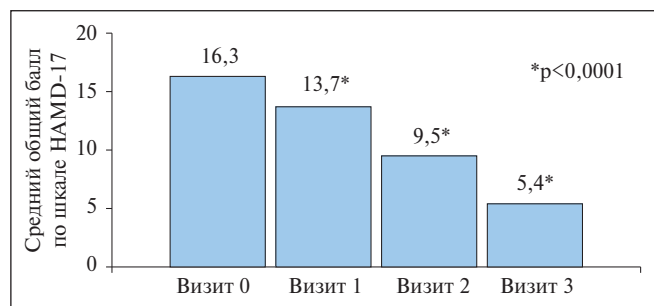


Рис. 1. Динамика среднего общего балла по шкале HAMD-17
Fig. 1. Dynamics of the average total score on the HAMD-17 scale

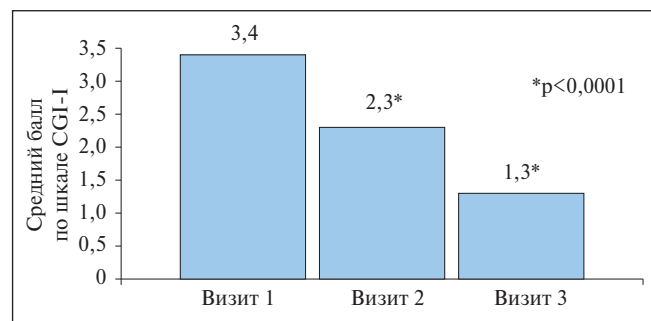


Рис. 4. Динамика среднего балла по шкале CGI-I
Fig. 4. Dynamics of the average score on the CGI-I scale

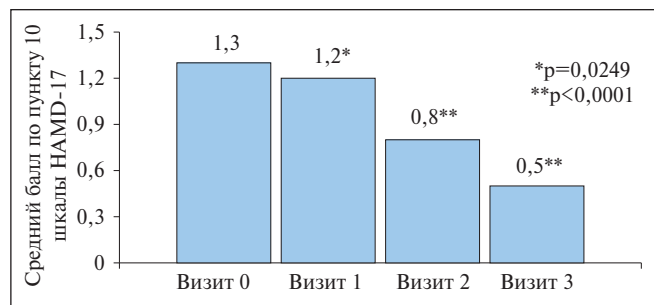


Рис. 2. Динамика среднего балла по пункту 10 (психическая тревога) шкалы HAMD-17
Fig. 2. Dynamics of the average score for item 10 (psychic anxiety) of the HAMD-17 scale

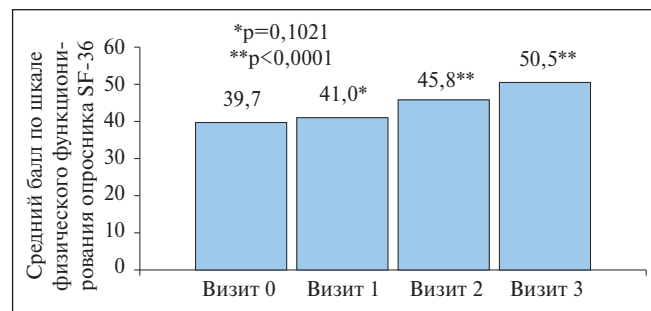


Рис. 5. Динамика среднего балла по шкале физического функционирования опросника SF-36
Fig. 5. Dynamics of the average score on the physical functioning scale of the SF-36 questionnaire

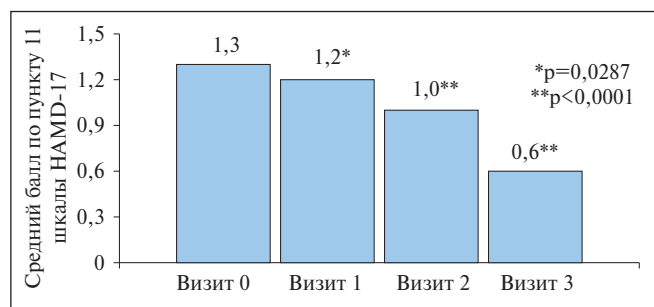


Рис. 3. Динамика среднего балла по пункту 11 (соматическая тревога) шкалы HAMD-17
Fig. 3. Dynamics of the average score for item 11 (somatic anxiety) of the HAMD-17 scale

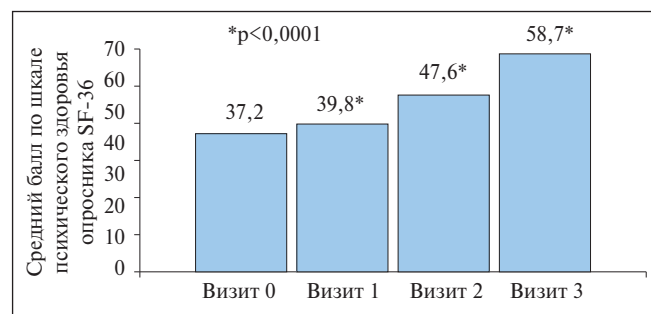


Рис. 6. Динамика среднего балла по шкале психического здоровья опросника SF-36
Fig. 6. Dynamics of the average score on the mental health scale of the SF-36 questionnaire

ми, имеющими статистически значимую связь со снижением общего балла HAMD-17 в конце наблюдения (визит на 8-й неделе). Все коэффициенты были отрицательными, что указывает на обратную связь между этими параметрами и наблюдаемым снижением тяжести депрессии. Однако после проведения многофакторного регрессионного анализа единственным параметром, значимо связанным со снижением тяжести депрессии на 8-й неделе, оказалась исходная степень тяжести депрессии, выраженная в общем балле HAMD-17 (коэффициент регрессии -0,70; $p < 0,0001$).

При проведении однофакторного регрессионного анализа для изучения взаимосвязи между интересующими нас параметрами и эффективностью агомелатина в отношении снижения выраженности тревоги и улучшения КЖ пациентов средний общий балл HAMD-17 на исходном уровне оказался единственным предиктором, ассоциировавшимся с более выраженным снижением психической (коэффициент регрессии -0,053; $p = 0,0027$) и соматической (коэффициент регрессии -0,035; $p = 0,0029$) тревоги и улучшением КЖ (физическое функционирование: коэффициент регрессии 0,37; $p = 0,0149$; психическое здоровье: коэффициент регрессии 0,035; $p = 0,0297$) у пациентов, принимавших агомелатин (табл. 2).

Безопасность. В ходе исследования было зарегистрировано одно НЯ у одного пациента (0,97%). Это событие было классифицировано как отсутствие эффекта от лечения агомелатином и привело к отмене терапии препаратом с последующим началом лечения другим антидепрессантом. Серьезных НЯ или лекарственных реакций, связанных с лечением агомелатином, не наблюдалось.

Обсуждение. Появление таких симптомов, как депрессия, тревога и нарушения сна, в течение 3 мес после заболевания COVID-19 встречается часто [36]. Точные механизмы, участвующие в возникновении депрессии после перенесенного COVID-19, не установлены. В отдельных работах обсуждаются такие факторы риска, как наличие предшествующего психопатологического анамнеза, стрессогенных факторов пандемии (социальная изоляция, изменение привычного образа жизни и угроза смерти), а также роль системного воспаления, вызванного острой вирусной инфекцией [37–40].

В настоящем исследовании продемонстрирована антидепрессивная эффективность агомелатина у пациентов с ДЭ, развившимся после COVID-19, со статистически значимым улучшением к каждому визиту. На момент включения в наблюдение у всех пациентов была диагностирована депрессия легкой или умеренной степени. После начала приема агомелатина значительное улучшение общего балла по шкале HAMD-17 наблюдалось уже через 2 нед терапии. Улучшение продолжалось на протяжении всего исследования, и к 8-й неделе сумма баллов по шкале HAMD-17 снизилась на 10,9 балла и составила в среднем 5,4 балла (нормой считается показатель 0–7 баллов [35]). Уменьшение степени выраженности депрессивных симптомов на фоне лечения агомелатином было подтверждено результатами по шкале CGI-I на 8-й неделе, которые показали статистически значимое улучшение состояния пациентов по сравнению с исходным значением.

Тревога часто встречается у пациентов с депрессией и ассоциируется с худшим прогнозом, повышением частоты инвалидизации и более частым приемом лекарств. Это так-

же частый психопатологический симптомокомплекс, возникающий после перенесенного заболевания COVID-19, особенно среди пациентов, находившихся на стационарном лечении в «острый» период COVID-19 [36]. В исследовании TELESFOR наблюдалась положительная динамика тревожной симптоматики, что подтверждалось снижением баллов по пунктам шкалы HAMD-17 (пункт 10 – психическая тревога и пункт 11 – соматическая тревога). Значимое

Таблица 2.

Однофакторный линейный регрессионный анализ, описывающий связь между демографическими и клиническими параметрами и изменениями тревожности и КЖ на фоне терапии агомелатином

Table 2.

Univariate linear regression analysis describing the relationship between demographic and clinical parameters and changes in anxiety and quality of life during agomelatine therapy

Ковариата	Коэффициент регрессии	p
<i>Тревога: пункт 10 шкалы HAMD-17</i>		
Возраст	-0,008	0,2158
Пол (муж.)	-0,092	0,6222
Исходный общий балл по шкале HAMD-17	-0,053	0,0027
Тяжесть COVID-19 (умеренная)	-0,009	0,9648
Время с момента заболевания COVID-19	-0,228	0,0659
<i>Тревога: пункт 11 шкалы HAMD-17</i>		
Возраст	-0,003	0,6239
Пол (муж.)	0,094	0,5711
Исходный общий балл HAMD-17	-0,035	0,0297
Тяжесть COVID-19 (умеренная)	-0,019	0,9168
Время с момента заболевания COVID-19	0,013	0,9042
<i>Шкала физического функционирования SF-36</i>		
Возраст	-0,007	0,8987
Пол (муж.)	-1,832	0,2499
Исходный общий балл HAMD-17	0,373	0,0149
Тяжесть COVID-19 (умеренная)	0,692	0,6958
Время с момента заболевания COVID-19	-1,708	0,1091
<i>Шкала психического здоровья SF-36</i>		
Возраст	-0,079	0,2392
Пол (муж.)	-0,693	0,7227
Исходный общий балл HAMD-17	0,557	0,0027
Тяжесть COVID-19 (умеренная)	3,428	0,1108
Время с момента заболевания COVID-19	0,569	0,6644

улучшение по пунктам 10 и 11 регистрировалось уже через 2 нед и сохранялось и к 4-й, и к 8-й неделе терапии агомелатином.

Наблюдаемый положительный эффект терапии агомелатином на соматические и психические симптомы тревоги согласуется с анксиолитическим действием препарата, о котором ранее сообщалось в других российских наблюдательных исследованиях у пациентов с более тяжелой депрессией [41, 42]. В исследовании ЭМОЦИЯ средняя разница между значением баллов к 6-й неделе и исходной величиной по пункту 10 шкалы HAMD-17 (психическая тревога) составила 0,9 ($p < 0,00001$) [24]. Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении показателя пункта 11 HAMD-17 (соматическая тревога), где средняя разница от исходного значения до 6-й недели составила 1,21 балла ($p < 0,00001$) [24]. Сопоставимые результаты были продемонстрированы в исследовании ХРОНОС: средние различия в показателях психической и соматической тревоги составили 0,6 и 0,5 балла соответственно после 6 нед лечения агомелатином [43]. В исследованиях ЭМОЦИЯ и ХРОНОС снижение общего балла по обоим пунктам, оценивающим тревогу, было статистически значимым уже через 2 нед лечения [24, 43].

В данном исследовании был проведен анализ чувствительности с использованием регрессионного моделирования, чтобы выяснить, зависит ли клиническая эффективность агомелатина от параметров, которые, как известно, могут влиять на величину клинического эффекта антидепрессивной терапии. Единственным параметром, который был значимо и отрицательно связан с клинической эффективностью агомелатина, оказалась исходная степень тяжести депрессии (коэффициент регрессии $-0,70$; $p < 0,0001$). Отрицательное значение коэффициента указывает на то, что исходное увеличение средней величины баллов шкалы HAMD-17 на 1,0 балл ассоциировалось к концу исследования с более выраженным снижением баллов шкалы HAMD-17 на 0,7. Иными словами, чем тяжелее была депрессия на старте терапии агомелатином, тем более выраженной являлась его антидепрессивная эффективность к концу наблюдения.

Результаты регрессионного моделирования свидетельствуют, что возраст, пол, тяжесть перенесенной инфекции COVID-19, так же как и время, прошедшее с момента перенесенной инфекции COVID-19 до старта терапии агомелатином, не влияли на противотревожную эффективность агомелатина. Единственной клинической характеристикой, влияющей на эффективность агомелатина в отношении тревоги, также был исходный балл по шкале HAMD-17 с коэффициентом регрессии $-0,053$ ($p = 0,003$) для пункта 10 (психическая тревога) и $-0,035$ ($p = 0,029$) для пункта 11 (соматическая тревога); это означает, что при увеличении исходного общего балла по шкале HAMD-17 на 1 пункт средние баллы по пунктам 10 и 11 более выражено снижаются на 0,035 и 0,053 пункта соответственно. Иными словами, агомелатин вновь продемонстрировал более значительное уменьшение тревоги у тех пациентов, которые имели более тяжелую депрессию к моменту начала терапии агомелатином.

Другие наблюдательные исследования агомелатина, проведенные в рутинной клинической практике, показали аналогичные результаты [24, 43, 44]. Пациенты в исследова-

ниях ЭМОЦИЯ, ХРОНОС и РИТМ имели более тяжелую депрессию при исходном значении, чем пациенты в исследовании TELESFOR, о чем свидетельствуют исходные средние значения общего балла по шкале HAMD-17 в указанных исследованиях: 22,1; 22,4; 23,6 и 16,3 соответственно. Наблюдаемое в этих трех исследованиях снижение общего балла по шкале HAMD-17 также было более значимо и составило 17,1; 18 и 19,9 балла соответственно. Таким образом, в рутинной клинической практике эффективность агомелатина была продемонстрирована при лечении депрессий различной степени тяжести.

Имеющиеся данные, подтверждающие роль рецепторов 5-HT_{2C} в индукции тревожного состояния, а также антагонизм агомелатина в отношении рецепторов этого типа [45, 46], могут объяснить анксиолитический эффект препарата. Антидепрессивная и анксиолитическая эффективность агомелатина в данном исследовании может быть дополнительно объяснена его антиоксидантными, противовоспалительными, иммуномодулирующими и антицитотоксическими свойствами [46, 47]. Агомелатин снижает выработку интерлейкина-1 β , интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли α — основных медиаторов цитокинового шторма и септического шока. Он также угнетает активность инфламасомы NLRP3, предотвращает инфильтрацию макрофагов и активацию микроглиальных клеток, уменьшает апоптоз клеток за счет влияния на NF- κ B-сигнальный каскад [48–50]. Однако для более убедительных и окончательных выводов необходимы дальнейшие исследования, изучающие взаимосвязь между противовоспалительными плейотропными свойствами агомелатина и его антидепрессивной эффективностью.

В исследовании TELESFOR терапия агомелатином ассоциировалась с улучшением КЖ пациентов, проявившимся значительным увеличением среднего балла шкалы физического функционирования и шкалы психического здоровья опросника SF-36. Эти улучшения достигали статистической значимости уже через 4 нед лечения и оставались статистически значимыми до конца периода наблюдения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что терапия агомелатином способна быстро улучшить психическое и соматическое состояние, а также КЖ у пациентов с изначально легкой и умеренной депрессией в рутинной клинической практике. Другие исследования агомелатина продемонстрировали аналогичные результаты у широкого круга амбулаторных пациентов. В исследовании ПУЛЬС лечение агомелатином было связано с увеличением среднего балла шкалы физического функционирования и шкалы психического здоровья опросника SF-36 с 3-й по 12-ю неделю ($p < 0,00001$) [26]. В исследовании ЭМОЦИЯ самочувствие пациентов оценивалось с помощью визуальной аналоговой шкалы, которая показала значительную положительную динамику с 19,7 балла на исходном уровне до 73,3 балла ($p < 0,00001$) после 6-недельного курса лечения агомелатином [24]. Оценка трудоспособности пациентов также выявила значительное улучшение, отразившееся в наблюдаемом увеличении оценки по визуальной аналоговой шкале с 14,3 до 70,4 балла ($p < 0,00001$) [24].

Большая часть пациентов (81,4%) в исследовании TELESFOR ответили на терапию агомелатином, а 71,6% участников достигли ремиссии в конце периода наблюдения. Наблюдаемый высокий процент ответивших на тера-

пию и достигших ремиссии согласуется с данными других наблюдательных исследований эффективности агомелатина, в которых доля пациентов, ответивших на терапию, составляла от 60 до 97%, а доля считавшихся достигшими ремиссии варьировала в диапазоне от 32 до 81% [24, 26, 41–44, 51–53].

Лечение агомелатином было безопасным и хорошо переносилось, что подтверждалось отсутствием серьезных НЯ и случаев прекращения лечения из-за побочных реакций. Только одно НЯ (неэффективность препарата) было зарегистрировано у одного пациента (0,97%). Эти данные согласуются с результатами большого систематического обзора и сетевого метаанализа эффективности и переносимости 21 антидепрессанта, которые показали, что у пациентов, получавших агомелатин и флуоксетин, риск преждевременного прекращения лечения значительно ниже по сравнению с плацебо или другими антидепрессантами [23]. Агомелатин также имеет низкий риск межлекарственных взаимодействий, что является важным для пациентов с COVID-19, которым может потребоваться одновременный прием противовирусных, противовоспалительных и других препаратов [23].

Появившиеся данные об эффективности агомелатина и других антидепрессантов при депрессии после перенесенного COVID-19 позволяют предположить, что препараты этого класса могут быть полезными для лечения не только длительной депрессии после COVID-19, но и депрессии в «острый» период COVID-19 [54–57].

Ограничения исследования. Наблюдательные исследования предоставляют важные данные об эффективности и безопасности препаратов, используемых в повседневной клинической практике, и дополняют наше понимание профиля польза/риск, полученное преимущественно в рандомизированных клинических исследованиях. Однако необ-

ходимо признать некоторые ограничения данного исследования. Во-первых, дизайн исследования не позволяет сделать какие-либо выводы в сравнении с другими антидепрессантами. Во-вторых, не были собраны данные о приверженности терапии агомелатину амбулаторных пациентов, получавших лечение в обычных клинических условиях, хотя признается, что такие данные представляли бы особый интерес для практикующих врачей. В-третьих, несмотря на проведение анализа чувствительности для изучения взаимосвязи между некоторыми важными демографическими и клиническими характеристиками и наблюдаемой клинической эффективностью агомелатина, остается вероятность того, что на антидепрессивную эффективность препарата, наблюдаемую в данном исследовании, могли повлиять некоторые другие неучтенные факторы. Наконец, ограничения данного исследования являются отсутствие группы контроля и его неинтервенционный характер, а также отсутствие нивелирования возможного смещения данных.

Заключение. В исследовании TELESOPHOR терапия агомелатином сопровождалась быстрым и значительным антидепрессивным и анксиолитическим эффектом у пациентов с ДЭ, развившимся после перенесенного COVID-19. Продemonстрированная клиническая эффективность агомелатина также привела к статистически и клинически значимым положительным изменениям КЖ пациентов. Анализ чувствительности показал, что исходная тяжесть депрессии была значимым положительным предиктором эффективности препарата у пациентов с депрессией после COVID-19. Результаты данного исследования дополняют наши знания об антидепрессивной эффективности агомелатина и позволяют предположить, что он может быть эффективным препаратом для лечения ДЭ после перенесенного COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782–93. doi: 10.1001/jama.2020.12839
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017–32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3. Epub 2020 Jul 10.
- Khraisat B, Toubasi A, AlZoubi L, et al. Meta-analysis of prevalence: the psychological sequelae among COVID-19 survivors. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2022 Sep;26(3):234–43. doi: 10.1080/13651501.2021.1993924. Epub 2021 Oct 28.
- Медведев ВЭ. Расстройства тревожно-депрессивного спектра на фоне COVID-19: возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):111–6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116 [Medvedev VE. Anxiety and depression in COVID-19: treatment options. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):111–6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116 (In Russ.)].
- Zhao M, Chang L, Yu J, et al. A multicenter retrospective study of antidepressant use in outpatient clinics in China pre- and post-COVID. *Int J Clin Pharm*. 2024 Oct;46(5):1215–24. doi: 10.1007/s11096-024-01776-0. Epub 2024 Aug 14.
- Schou TM, Joca S, Wëgener G, Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 – A systematic review. *Brain Behav Immun*. 2021 Oct;97:328–48. doi: 10.1016/j.bbi.2021.07.018. Epub 2021 Jul 30.
- Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jul;7(7):611–27. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0. Epub 2020 May 18.
- Renaud-Charest O, Lui LMW, Eskander S, et al. Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2021 Dec;144:129–37. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.09.054. Epub 2021 Sep 30.
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220–32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8. Retracted and republished in: *Lancet*. 2023 Jun 17;401(10393):2025. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01175-3
- Salehinejad MA, Azarkolah A, Ghanavati E, Nitsche MA. Circadian disturbances, sleep difficulties and the COVID-19 pandemic. *Sleep Med*. 2022 Mar;91:246–52. doi: 10.1016/j.sleep.2021.07.011. Epub 2021 Jul 14.
- Xu F, Wang X, Yang Y, et al. Depression and insomnia in COVID-19 survivors: a cross-sectional survey from Chinese rehabilitation centers in Anhui province. *Sleep Med*. 2022 Mar;91:161–5. doi: 10.1016/j.sleep.2021.02.002. Epub 2021 Feb 8.
- Abuhammad S, Alzoubi KH, Khabour OF, et al. Sleep quality and sleep patterns among recovered individuals during post-COVID-19 among Jordanian: A cross-sectional national study. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jan 20;102(3):e32737. doi: 10.1097/MD.00000000000032737
- Pashaei Y. Drug repurposing of selective serotonin reuptake inhibitors: Could these drugs

- help fight COVID-19 and save lives? *J Clin Neurosci*. 2021 Jun;88:163-72. doi: 10.1016/j.jocn.2021.03.010. Epub 2021 Mar 19.
14. Hoertel N, Sanchez-Rico M, Vernet R, et al; AP-HP / Universities / INSERM COVID-19 Research Collaboration and AP-HP COVID CDR Initiative. Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Mol Psychiatry*. 2021 Sep;26(9):5199-212. doi: 10.1038/s41380-021-01021-4. Epub 2021 Feb 4.
15. Dabrowska E, Galinska-Skok B, Waszkiewicz N. Depressive and Neurocognitive Disorders in the Context of the Inflammatory Background of COVID-19. *Life (Basel)*. 2021 Oct 8;11(10):1056. doi: 10.3390/life11101056
16. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Dec 8;324(22):2292-300. doi: 10.1001/jama.2020.22760
17. Boretti A. Effectiveness of fluvoxamine at preventing COVID-19 infection from turning severe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023 Feb;67:83-5. doi: 10.1016/j.euroneuro.2022.12.001. Epub 2022 Dec 13.
18. Dobrodeeva V, Abdyrahmanova A, Astafeva D, et al. Pharmacogenetic Aspects of COVID-19 Management and Post-COVID-19 Depression Treatment with Fluvoxamine. *Psychiatr Danub*. 2022 Sep;34(Suppl 8):25-30.
19. Mazza MG, Zanardi R, Palladini M, et al. Rapid response to selective serotonin reuptake inhibitors in post-COVID depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022 Jan;54:1-6. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.09.009. Epub 2021 Oct 9.
20. Di Nicola M, Pepe M, Montanari S, et al. Vortioxetine improves physical and cognitive symptoms in patients with post-COVID-19 major depressive episodes. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023 May;70:21-8. doi: 10.1016/j.euroneuro.2023.02.006. Epub 2023 Feb 8.
21. De Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Aug;9(8):628-42. doi: 10.1038/nrd3140. Epub 2010 Jun 25. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Sep;9(9):743.
22. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ*. 2014 Mar 19;348:g1888. doi: 10.1136/bmj.g1888. Erratum in: *BMJ*. 2014;348:g2496.
23. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.
24. Медведев ВЭ, Ретюнский КЮ, Овчинников АА и др. Различия в оценке тяжести депрессии врачами и пациентами в процессе комбинированной терапии агомелатином (мультицентровое исследование «ЭМОЦИЯ»). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):26-34. doi: 10.17116/jnevro201611611126-34 [Medvedev VE, Retyunskiy KYu, Ovchinnikov AA, et al. The differences in the estimation of depression severity by psychiatrists and patients during the combined treatment with agomelatine (a multicenter study "EMOTSIA"). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(11):26-34. doi: 10.17116/jnevro201611611126-34 (In Russ.)].
25. Медведев ВЭ. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(11):109-17. doi: 10.17116/jnevro201811811109 [Medvedev VE. Efficacy and tolerability of contemporary antidepressants: results of network meta-analyses and Russian experience. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(11):109-17. doi: 10.17116/jnevro201811811109 (In Russ.)].
26. Medvedev VE. Agomelatine in the treatment of mild-to-moderate depression in patients with cardiovascular disease: results of the national multicenter observational study PULSE. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Apr 21;13:141-51. doi: 10.2147/NDT.S129793
27. Медведев ВЭ, Коровякова ЭА, Фролова ВИ, Гушанская ЕВ. Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):131-40. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140 [Medvedev VE, Korovyakova EA, Frolova VI, Gushanskaya EV. Antidepressant therapy in patients with cardiovascular diseases. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):131-40. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140 (In Russ.)].
28. Demyttenaere K, Corbule E, Hale A, et al. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline. *CNS Spectr*. 2013 Jun;18(3):163-70. doi: 10.1017/S1092852913000060. Epub 2013 Mar 11.
29. Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs*. 2010 Jun;24(6):479-99. doi: 10.2165/11534420-000000000-00000
30. Kennedy SH, Avedisova A, Belaidi C, et al. Sustained efficacy of agomelatine 10 mg, 25 mg, and 25–50 mg on depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder. A placebo-controlled study over 6 months. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Feb;26(2):378-89. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.09.006. Epub 2015 Sep 25.
31. Olie JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007 Oct;10(5):661-73. doi: 10.1017/S1461145707007766. Epub 2007 May 4.
32. Kasper S, Hajak G, Wulff K, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry*. 2010 Feb;71(2):109-20. doi: 10.4088/JCP.09m05347blu
33. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2007 Nov;68(11):1723-32. doi: 10.4088/jcp.v68n1112
34. 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
35. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, et al. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord*. 2013 Sep 5;150(2):384-8. doi: 10.1016/j.jad.2013.04.028. Epub 2013 Jun 4.
36. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2022 Mar 15;434:120162. doi: 10.1016/j.jns.2022.120162. Epub 2022 Jan 29.
37. Basol N, Erbas O, Cavusoglu T, et al. Beneficial effects of agomelatine in experimental model of sepsis-related acute kidney injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2016 Mar;22(2):121-6. doi: 10.5505/tjtes.2015.29499
38. Ozmen O, Topsakal S. Preventive effect of agomelatine in lipopolysaccharide-induced pancreatic pathology. *Drug Chem Toxicol*. 2022 Jan;45(1):180-4. doi: 10.1080/01480545.2019.1675686. Epub 2020 Jan 14.
39. Savran M, Aslankoc R, Ozmen O, et al. Agomelatine could prevent brain and cerebellum injury against LPS-induced neuroinflammation in rats. *Cytokine*. 2020 Mar;127:154957. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154957. Epub 2019 Dec 20.
40. Seighali N, Abdollahi A, Shafiee A, et al. The global prevalence of depression, anxiety, and sleep disorder among patients coping with Post COVID-19 syndrome (long COVID): a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2024 Feb 6;24(1):105. doi: 10.1186/s12888-023-05481-6
41. Аведисова АС, Захарова КВ, Марачев МП. Результаты обсервационной программы

- ДЖАЗ: «Эффективность препарата агомелатин (Вальдоксан) при лечении пациентов с тревожной депрессией в рамках большого депрессивного расстройства». *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013;(6):14-22. [Avedisova AS, Zaharova KV, Marychev MP. The results of observational study JAZZ – the efficacy of agomelatine (Valdoxan) in the treatment of patients with anxious depression as part of major depressive disorders. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2013;(6):14-22 (In Russ.)].
42. Волеь БА. Безопасность и эффективность применения Вальдоксана для лечения тревожно-депрессивных расстройств в клинической практике (по результатам протокола ОКТАВА). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2015;17(2):9-14. [Volel BA. Safety and efficacy of agomelatine in the treatment of anxiety and depressive disorders in clinical practice (based on OCTAVA protocol). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2015;17(2):9-14 (In Russ.)].
43. Ivanov SV, Samushiya MA. Agomelatine in the treatment of depressive disorders in clinical practice: multicenter observational CHRONOS study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Apr 17;10:631-9. doi: 10.2147/NDT.S58994
44. Смулевич АБ, Андрюшенко АВ, Бескова ДА. Терапия непсихотических депрессий антидепрессантом агомелатином (Вальдоксан): результаты наблюдательного многоцентрового исследования «РИТМ». *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2010;12(4):4-11. [Smulevich AB, Andryushenko AV, Beskova DA. Therapy of nonpsychotic depression by agomelatine (Valdoxan): results of the observational multicenter study “RHYTHM”. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2011;12(4):4-12 (In Russ.)].
45. Stein DJ, Khoo JP, Picarel-Blanchot F, et al. Efficacy of Agomelatine 25-50 mg for the Treatment of Anxious Symptoms and Functional Impairment in Generalized Anxiety Disorder: A Meta-Analysis of Three Placebo-Controlled Studies. *Adv Ther*. 2021 Mar;38(3):1567-83. doi: 10.1007/s12325-020-01583-9. Epub 2021 Feb 4.
46. Millan MJ. Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder: focus on its distinctive mechanism of action. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022 Jun 30;12:20451253221105128. doi: 10.1177/20451253221105128
47. Gupta K, Gupta R, Bhatia MS, et al. Effect of Agomelatine and Fluoxetine on HAM-D Score, Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, and Tumor Necrosis Factor- α Level in Patients With Major Depressive Disorder With Severe Depression. *J Clin Pharmacol*. 2017 Dec;57(12):1519-26. doi: 10.1002/jcph.963. Epub 2017 Aug 17.
48. Molteni R, Macchi F, Zecchillo C, et al. Modulation of the inflammatory response in rats chronically treated with the antidepressant agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Nov;23(11):1645-55. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.03.008. Epub 2013 Apr 24.
49. Hyeon JY, Choi EY, Choe SH, et al. Agomelatine, a MT1/MT2 melatonergic receptor agonist with serotonin 5-HT_{2C} receptor antagonistic properties, suppresses Prevotella intermedia lipopolysaccharide-induced production of proinflammatory mediators in murine macrophages. *Arch Oral Biol*. 2017 Oct;82:11-8. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.05.015. Epub 2017 May 24.
50. Kalkman HO, Feuerbach D. Antidepressant therapies inhibit inflammation and microglial M1-polarization. *Pharmacol Ther*. 2016 Jul;163:82-93. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.001. Epub 2016 Apr 18.
51. Воробьева ОВ. Вальдоксан в терапии депрессии в неврологической практике: результаты российского многоцентрового натуралистического исследования «Резонанс». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(9):47-51. [Vorob'eva OV. Valdoxan in the treatment of depression in neurological practice: results of the Russian multicenter naturalistic study “Resonance”. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(9):47-51 (In Russ.)].
52. Цыганков БД, Ялтонская АВ, Филиппских СВ. Вальдоксан (Агомелатин) в терапии тяжелых и умеренных депрессий непсихотического уровня (результаты наблюдательного исследования ВРЕМЯ). *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2011;(1):37-40. [Tsygankov BD, Yaltonskaya AV, Filippikh SV. Valdoxan (Agomelatine) in the therapy of severe and moderate depressions of the non-psychotic level (result of the observation research TIME (VREMYA)). *Obozreniye psikhiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2011;(1):37-40 (In Russ.)].
53. Яхно НН, Вознесенская ТГ. Эффективность и переносимость агомелатина (Вальдоксан) при терапии легких и умеренных депрессивных расстройств в неврологической практике (результаты российского мультицентрового исследования «Камертон»). *Неврологический журнал*. 2012;17(1):43-9. [Yakno NN, Voznesenskaya TG. Efficacy and tolerability of agomelatine (valdoxan) in the treatment of mild and moderate depressive disorders in neurological practice (results of the Russian multicenter study “Kamerton”). *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2012;(1):43-9 (In Russ.)].
54. COVID-19 Drug Interactions. Available at: <https://www.covid19-druginteractions>
55. Mas M, Garcia-Vicente JA, Estrada-Gelonch A, et al. Antidepressant Drugs and COVID-19: A Review of Basic and Clinical Evidence. *J Clin Med*. 2022 Jul 12;11(14):4038. doi: 10.3390/jcm11144038
56. Borovcanin MM, Vesic K, Balcioglu YH, Mijailovic NR. Prescription of selective serotonin reuptake inhibitors in COVID-19 infection needs caution. *Front Psychiatry*. 2022 Oct 19;13:1052710. doi: 10.3389/fpsyt.2022.1052710
57. Firouzabadi D, Kheshti F, Abdollahifard S, et al. The effect of selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors on clinical outcome of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep*. 2022 Oct 17;5(6):e892. doi: 10.1002/hsr2.892

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.09.2024/28.11.2024/29.11.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

The article is sponsored by Servier. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Медведев В. Э. <https://orcid.org/0000-0001-8653-596X>

Боголепова А. Н. <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

Морозов Д.П. <https://orcid.org/0009-0007-6842-6867>

Квасников Б.Б. <https://orcid.org/0000-0002-0806-7061>

Влияние эмоционального выгорания врачей-психиатров на результаты оказываемой ими помощи



Быков К.В.¹, Медведев В.Э.²

¹ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический наркологический диспансер», Королев;

²кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (РУДН)», Москва

¹Россия, 141080, Московская обл., г. о. Королев, ул. Горького, 25а; ²Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Качество оказываемой медицинской помощи во многом зависит от психического благополучия медицинских работников. Одним из наиболее распространенных проявлений дистресса, связанного с работой, является синдром эмоционального выгорания (СЭВ). Развитию эмоционального выгорания у врачей-психиатров способствует множество специфических рабочих факторов.

Цель исследования — изучение связи СЭВ у врачей-психиатров и результатов оказываемой ими помощи.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 82 врача-психиатра, работавших в психиатрических стационарах г. Москвы. Они заполнили шкалу выгорания Maslach самостоятельно. Отобрано 200 медицинских карт стационарных больных, страдающих параноидной шизофренией. Исследовано 100 карт пациентов, которых вели психиатры с эмоциональным выгоранием, и 100 карт пациентов, которых вели психиатры без эмоционального выгорания.

Результаты. СЭВ выявлен у 25,6% психиатров. При эмоциональном выгорании психиатры чаще назначали холинолитические корректоры экстрапирамидной симптоматики (61% против 44%; $p=0,023$). Наличие эмоционального выгорания у врачей-психиатров коррелировало с более длительным пребыванием курируемых ими пациентов в стационаре (31,2 против 29 дней; $p=0,004$) и с более частой полипрагмазией (67% против 51%; $p=0,031$).

Заключение. Эмоциональное выгорание врачей-психиатров негативно влияет на показатели качества оказываемой ими помощи.

Ключевые слова: эмоциональное выгорание; качество медицинской помощи; хронический стресс; профессиональный стресс; психиатрия.

Контакты: Кирилл Вадимович Быков; bykov.kirill.md@gmail.com

Для ссылки: Быков КВ, Медведев ВЭ. Влияние эмоционального выгорания врачей-психиатров на результаты оказываемой ими помощи. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):71–78. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-71-78

The impact of emotional burnout in psychiatrists on the outcomes of the care they provide

Bykov K.V.¹, Medvedev V.E.²

¹Moscow Regional Clinical Narcological Dispensary, Korolev; ²Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical Education, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

¹25a, Gor'kogo St., Korolev 141080, Russia; ²6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

The quality of medical care largely depends on the mental well-being of medical staff. One of the most common manifestations of work-related distress is emotional burnout syndrome (EBS). The emotional burnout in psychiatrists is favored by many specific work factors.

Objective: to investigate the relationship between EBS in psychiatrists and the outcomes of the care they provide.

Material and methods. Eighty-two psychiatrists working in psychiatric clinics in Moscow took part in the study. They completed the Maslach Burnout Inventory on their own. Two hundred medical records of hospitalized patients suffering from paranoid schizophrenia were selected. A total of 100 patient records of psychiatrists with emotional burnout and 100 patient records of psychiatrists without emotional burnout were analyzed.

Results. Emotional burnout was found in 25.6% of psychiatrists. In cases of emotional burnout, psychiatrists were more likely to prescribe anticholinergic corrective medication for extrapyramidal symptoms (61% versus 44%; $p=0.023$). The presence of emotional burnout in psychiatrists correlated with a longer duration of hospitalization of patients they cared for (31.2 versus 29 days; $p=0.004$) and with more frequent polypharmacy (67% versus 51%; $p=0.031$).

Conclusion. Emotional burnout in psychiatrists has a negative impact on the quality of care they provide.

Keywords: emotional burnout; quality of medical care; chronic stress; occupational stress; psychiatry.

Contact: Kirill Vadimovich Bykov; bykov.kirill.md@gmail.com

For reference: Bykov KV, Medvedev VE. The impact of emotional burnout in psychiatrists on the outcomes of the care they provide. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(6):71–78. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-71-78

Обеспечение населения качественной помощью — основополагающая цель медицины как социальной практики. Исследователи Института медицины США (Institute of Medicine) определяют качественную медицинскую помощь как «безопасную, эффективную, ориентированную на пациента, своевременную, результативную и справедливую» [1]. Обеспечение качества медицинской помощи включает в себя различные аспекты, такие как приверженность научно обоснованным практикам, безопасность пациентов и совместное принятие решений медицинскими работниками и пациентами. Эти элементы в совокупности направлены на оптимизацию результатов лечения при учете и уважении предпочтений и ценностей пациентов.

При обсуждении вопросов качества оказываемой медицинской помощи необходимо учитывать влияние на него психического состояния медицинских работников, особенно если это влияние негативно. Одним из наиболее распространенных проявлений дистресса, связанного с работой, является синдром эмоционального выгорания (СЭВ) [2].

Термин «эмоциональное выгорание» впервые был введен Н.И. Freudenberger в 1974 г. [3]. Этот феномен он описывал как состояние усталости и фрустрации, проявляющееся в виде физического и эмоционального истощения и характеризующееся неудовлетворенностью рабочим процессом и стрессом. В настоящее время данный синдром индексируется в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) кодом Z73.0 и включает в себя три симптома: эмоциональное истощение (ЭИ; подавленность, психологическая усталость, потеря энергии, обеднение эмоционального реагирования), «деперсонализацию» (ДП; формальное, безразличное отношение к пациентам) и редукцию профессиональных достижений (РПД; негативное восприятие работниками своих профессиональных характеристик, чувство некомпетентности и неспособности справиться с работой) [4].

За прошедшее с момента описания синдрома время фокус его исследований сместился на взаимосвязь между эмоциональным выгоранием медицинских работников и качеством оказываемой ими медицинской помощи. В систематическом обзоре литературы 2019 г. было выявлено, что высокий уровень эмоционального выгорания врачей в общей медицинской популяции ассоциирован с различными негативными событиями в процессе лечения пациентов, такими как повышение частоты побочных эффектов лечения, падения пациентов, повышение длительности пребывания пациентов в стационаре, повышенная смертность, повышение частоты инфекций мочевыводящих путей, медицинских ошибок как диагностического, так и лечебного характера [5].

Специфические факторы сферы охраны психического здоровья, такие как работа с душевнобольными пациентами, высокая производственная нагрузка, недостаток положительной обратной связи, неочевидность терапевтического эффекта, особенно долгосрочного, а также стигматизация пациентов [6] и персонала, способствуют развитию СЭВ работников психиатрической службы. В то же время врачи психиатрических отделений сами по себе являются важнейшим ресурсом терапии профильных пациентов, и от их здоровья напрямую зависят результаты лечебного про-

цесса. Врачам-психиатрам требуется вступать в эмоционально насыщенные терапевтические отношения и выстраивать прочный терапевтический альянс.

Для повышения качества оказываемой медицинской помощи необходимо выявление факторов риска ее снижения с последующей разработкой стратегий по устранению данных факторов. В русскоязычных публикациях вопрос связи СЭВ врачей-психиатров и результатов оказываемой ими помощи до сих пор напрямую не обсуждался. Между тем, по некоторым данным, распространенность эмоционального выгорания среди этих специалистов может достигать 92,3% [7].

Целью данного исследования являлось изучение влияния СЭВ врачей-психиатров на показатели оказываемой ими помощи.

Материал и методы. Настоящее исследование, одобренное комитетом по этике Медицинского института РУДН, имело дизайн по типу «случай-контроль» и проводилось на базе нескольких психиатрических больниц г. Москвы и Московской области в период с 2016 по 2018 г.

Критериями включения являлись: стаж работы по специальности не менее одного года и подписание добровольного информированного согласия.

Критериями исключения являлись отказ от подписания информированного согласия и стаж работы в качестве врача-психиатра менее одного года. Кроме того, в исследование не включались студенты, интерны, ординаторы, административные работники.

Участники исследования. Принять участие в исследовании было предложено 90 психиатрам. На каждого участника заполнялась индивидуальная регистрационная карта, в которой отражались основные социально-демографические и профессиональные характеристики: пол, возраст, место жительства, должность, трудовой стаж, врачебная категория, ученая степень или звание, количество рабочих часов в неделю, семейное положение, наличие детей.

В исследовании приняли участие 82 психиатра. Восемь врачей отказались по личным соображениям: семь — до подписания информированного согласия; один — после; показатель отклика респондентов составил 91%. Пропусков данных в заполненных респондентами опросниках не было. В исследовании приняли участие 37 мужчин и 45 женщин. Другие социально-демографические характеристики представлены в табл. 1.

Методы. В работе использовались клинико-анамнестический, катamnестический, психометрический, статистический методы исследования. Интервьюирование участников проводилось на рабочем месте. Участники были проинформированы о добровольности участия в исследовании и конфиденциальности в отношении сообщаемых ими сведений, а также о том, что отказ от участия в исследовании никак не отразится на их дальнейшей трудовой деятельности.

Уровень эмоционального выгорания измерялся при помощи русскоязычной версии Шкалы выгорания С. Maslach (Maslach Burnout Inventory, MBI) в адаптации Н.Е. Водопьяновой и Е.С. Старченковой [8]. Данная шкала включает 22 вопроса, которые содержат описание различных ситуаций или оценок, предполагающих эмоциональную вовлеченность респондента. Частота возникно-

вения переживания оценивается участником по 7-балльной шкале (0 — «никогда», 1 — «очень редко», 2 — «редко», 3 — «иногда», 4 — «часто», 5 — «очень часто», 6 — «каждый день»). Полученные баллы отражают уровень эмоционального выгорания по трем доменам: ЭИ — 9 вопросов, ДП — 5 вопросов, РПД — 8 вопросов. Высокие баллы в доменах ЭИ и ДП и низкие в домене РПД свидетельствуют о более выраженном эмоциональном выгорании. В соответствии с рекомендациями авторов адаптации, в качестве пороговых значений по подшкалам, свидетельствующих о высоком эмоциональном выгорании, в конкретной dimенсии, были установлены ≥ 25 , ≥ 11 и ≤ 30 для ЭИ, ДП и РПД соответственно. В качестве операционального критерия наличия актуального СЭВ был выбран высокий уровень выгорания хотя бы в двух dimенсиях, одна из которых — ЭИ [9].

Для оценки влияния СЭВ на результаты оказываемой врачами-психиатрами медицинской помощи было проведено исследование по типу «случай-контроль». Было изучено 200 медицинских карт стационарных больных, страдающих параноидной шизофренией в соответствии с критериями диагноза «F20.0» МКБ-10 и проходивших тера-

пию в отделении психиатрического стационара. Медицинские карты отбирались в обратном хронологическом порядке в период, предшествовавший непосредственному интервьюированию респондентов. Карта включалась в исследование, если отражала госпитализацию пациента от 18 до 55 лет с диагнозом «F20.0» без сопутствующих расстройств психиатрического и наркологического регистра. Если за исследуемый период пациент госпитализировался в стационар несколько раз, в исследование включалась карта, отражавшая его последнюю госпитализацию. Медицинские карты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия у курирующего пациента врача СЭВ. Смена курирующего врача не являлась основанием для невключения карты в данный этап исследования только в том случае, если все курирующие врачи или обнаруживали актуальный СЭВ, или не обнаруживали его. Всего было исследовано 100 карт, отражающих лечение пациентов, которым занимались врачи, подверженные СЭВ, и 100 карт пациентов, терапией которых занимались интактные врачи. Разделения карт по конкретным психиатрам не проводилось.

В качестве критериев оценки качества оказанной помощи использовались:

- 1) длительность госпитализации (дни);
- 2) перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или летальный исход;
- 3) практика антипсихотической полипрагмазии (одновременное использование двух и более препаратов группы антипсихотиков);
- 4) группа первого назначенного антипсихотика (типичный/атипичный/полипрагмазия);
- 5) назначение холинолитических корректоров.

Статистическая обработка проводилась на языке R версии 3.6.3 с использованием стандартных пакетов. Описательная статистика качественных данных производилась путем вычисления относительных и абсолютных частот. Количественные данные описывались через меры центральной тенденции (медиана, среднее арифметическое), меры рассеяния (среднеквадратичное отклонение — SD, межквартильный размах [25-й; 75-й перцентили], размах). Проводилась проверка гипотезы о соответствии распределения значений переменной нормальному при помощи теста Шапиро–Уилка (пороговый уровень статистической значимости $p < 0,05$). Тестирование гипотез производилось с помощью вычисления значения χ^2 (с поправкой Йейтса при необходимости) при анализе качественных данных и с помощью t-критерия Стьюдента с поправкой на равенство дисперсий и U-критерия Манна–Уитни при анализе количественных данных. Статистически значимыми различия считались при стандартном уровне $p < 0,05$.

Результаты. Уровень эмоционального выгорания и качества жизни. У 23 (28%) психиатров наблюдался высокий уровень ЭИ, у 32 (39,5%) — высокий уровень ДП, у 25 (30,5%) — высокий уровень выгорания в домене РПД. Высокий уровень выгорания в dimенсиях ЭИ и ДП наблюдался у 8 (9,7%) психиатров, в dimенсиях ЭИ и РПД — у двух психиатров (2,4%); 11 (13,5%) врачей обнаруживали высокий уровень выгорания в трех доменах МВІ. Таким образом, СЭВ был выявлен у 21 психиатра, а его распространенность в исследуемой выборке составила

Таблица 1. Социально-демографические характеристики участников
Table 1. Sociodemographic characteristics of the participants

Характеристика	Значение
Пол, n (%): мужской женский	37 (45,1) 45 (54,9)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	42,5 [26; 81]
Место жительства, n (%): город сельская местность	43 (52,4) 39 (47,6)
Занимаемая должность, n (%): врач-психиатр заведующий отделением	52 (63,4) 30 (36,6)
Стаж работы в сфере психиатрии, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	15 [2; 58]
Врачебная категория, n (%): нет вторая первая высшая	45 (54,9) 5 (6,1) 7 (8,5) 25 (30,5)
Ученая степень, n (%): нет кандидат медицинских наук	75 (91,5) 7 (8,5)
Число рабочих часов в неделю, Me [25-й; 75-й перцентили]	45 [27; 54]
Семейное положение, n (%): женат / замужем не женат / не замужем	32 (39) 50 (61)
Дети, n (%): есть нет	61 (74,4) 21 (25,6)

25,6%. Не испытывал эмоционального выгорания ни в одной из модальностей этого синдрома 41 респондент (50%). Среднее значение ЭИ в исследуемой выборке оказалось равным $19,06 \pm 9,61$, средний уровень ДП — $8,45 \pm 5,48$, средний уровень РПД — $33,49 \pm 6,24$. Значения переменной ДП распределились ненормально, с медианой, равной 8,5, межквартильным размахом [4; 12] и диапазоном [0; 23].

По результатам исследования 200 медицинских карт стационарных больных было обнаружено, что средний возраст пациентов, которых лечили участвовавшие в исследовании врачи-психиатры, составил $36,5 \pm 7,95$ года. Средняя длительность госпитализации составила $30,1 \pm 5,58$ дня. Тест Шапиро–Уилка не выявил значимого отличия распределения этих показателей от нормального. Распределение длительности заболевания госпитализированных пациентов отличалось от нормального: большая часть пациентов страдали от имеющегося расстройства в течение 0–20 лет с модой, равной 9 годам, при этом 19 пациентов болели шизофренией на протяжении 20 лет и более. Детальное описание количественных характеристик, изучаемых на данном этапе работы, представлено в табл. 2.

Выборка пациентов, в отношении которых оформлялись исследуемые на данном этапе медицинские карты, включала 122 мужчин (61%) и 78 женщин (39%). Было выявлено два случая (1%) перевода в ОРИТ или летальных исходов. Антипсихотическая монотерапия применялась у 82 (41%) пациентов, в то время как 118 (59%) пациентов получали более одного антипсихотика. В 58 случаях (29%) после поступления пациенту сразу назначалось более одного препарата. В качестве первого назначенного после поступления препарата 81 пациент (40,5%) получал антипсихотик первого поколения, 61 пациент (30,5%) — антипсихотик второго поколения. Все препараты были назначены в соответствии с инструкциями по применению, дозы находились в те-

рапевтическом диапазоне. Холинолитические корректоры на фоне проводимой антипсихотической терапии получали 109 (52,5%) пациентов.

Распределение исследованных характеристик в зависимости от наличия или отсутствия у курирующего врача пациента, чья медицинская карта изучалась на данном этапе, представлено в табл. 3 и 4.

Согласно полученным данным, наличие сформированного СЭВ у врача-психиатра значимо не связано с возрастом пациентов, лечением которых он занимается.

Длительность госпитализации пациентов, которых курировали врачи-психиатры, подверженные СЭВ, была выше, чем длительность госпитализации лиц, лечением которых занимались интактные врачи, в среднем на два дня — $31,2 \pm 5,81$ и $29 \pm 5,14$ соответственно ($p=0,004$).

Распределение мужчин и женщин среди двух групп пациентов оказалось почти одинаковым и не было связано с наличием актуального эмоционального выгорания у курирующих их врачей. Также не было обнаружено значимых различий в частоте переводов в ОРИТ или летальных исходов среди лиц, лечением которых занимались подверженные СЭВ психиатры, и тех, кого курировали врачи без сформированного эмоционального выгорания.

Врачи со сформированным СЭВ статистически значимо чаще прибегали к практикам полипрагмазии — в 67 случаях из 100, по сравнению с 51 случаем из 100 у их интактных коллег ($\chi^2 p=0,031$; отношение шансов 1,95; 95% доверительный интервал 1,10–3,46).

В исследовании не было обнаружено статистически значимой разницы между паттернами назначения первых антипсихотиков врачами с развитым СЭВ и без него.

Врачи, подверженные СЭВ, статистически значимо чаще назначали холинолитические корректоры по сравнению с психиатрами, у которых эмоциональное выгорание не фиксировалось ($\chi^2 p=0,023$; отношение шансов 1,99; 95% доверительный интервал 1,13–3,50).

Таблица 2. *Характеристики пациентов с шизофренией*
Table 2. *Characteristics of patients with schizophrenia*

Переменная	Среднее	Медиана	SD	Межквартильный размах	Размах	Нормальность (p)
Возраст, годы	36,5	36,5	7,95	[30; 42]	[19; 55]	0,107
Длительность заболевания, годы	10,8	10	6,51	[6,75; 15]	[0; 34]	<0,001
Длительность госпитализации, дни	30,1	30	5,58	[27; 34]	[17; 47]	0,214

Таблица 3. *Характеристики пациентов в зависимости от наличия СЭВ у их лечащего врача*
Table 3. *Characteristics of the patients depending on the presence of EBS in their attending physician*

Переменная	СЭВ	Среднее	Медиана	SD	Межквартильный размах	Размах	Нормальность (p)	t/U-критерий (p)
Возраст, годы	+	35,6	35	7,5	[30; 42]	[20; 55]	0,304	0,136
	–	37,3	37	8,33	[30; 44]	[19; 54]	0,182	
Длительность госпитализации, дни	+	31,2	32	5,81	[28; 35]	[19; 47]	0,352	0,004
	–	29	29	5,14	[26; 32]	[17; 40]	0,317	

Обсуждение. В изученной выборке врачей-психиатров среднее значение ЭИ, ДП и РПД составило 19,06; 8,45 и 33,49 балла соответственно, что отличается от ранее опубликованных данных, полученных на выборке врачей-неврологов, которые демонстрировали существенно более высокие значения ЭИ (29,4) и ДП (17,4) и примерно равные значения РПД (33,43) [10]. Важным открытием оказалась структурная особенность СЭВ, которому были подвержены участники данного исследования. Если высокий уровень СЭВ в домене РПД встречался одинаково часто среди обследованных специалистов и среди врачей-психиатров в целом (30,5 и 32,4%), то высокий уровень ЭИ среди обследованных оказался менее распространен (28 и 43,5%), а высокий уровень ДП — более (39 и 26,2%) [11]. Очевидно, что отчуждение врачей от курируемых пациентов, недостаток эмпатии и нехватка навыков, способствующих построению эффективного терапевтического альянса, должны быть первоочередными мишенями при коррекции СЭВ у отечественных психиатров.

Длительность госпитализации является одним из наиболее устойчивых показателей, связанных с качеством жизни пациентов: чем меньше времени человек проводит в больнице, тем быстрее он возвращается к своей повседневной жизни [12]. Представляется маловероятным влияние среднего срока госпитализации на развитие эмоционального выгорания врача-психиатра, поскольку эмоциональное выгорание — это реакция на хронический стресс, а значит и факторы риска развития данного синдрома должны воздействовать на работника длительно и постоянно. Таким образом, формируется «замкнутый круг»: подверженные СЭВ врачи должны были систематически оказывать помощь пациентам, которым требовалось более длительное пребывание в стационаре. В то же

время помощь, которую оказывает врач, подверженный эмоциональному выгоранию, вероятно, отличается от той, что оказывают его интактные коллеги, что, так или иначе, приводит к увеличению длительности пребывания пациента в стационарных психиатрических отделениях. Эмоциональное выгорание может привести к неоптимальному планированию сроков выписки с подготовкой ухода пациента из стационарного отделения и его переводу на амбулаторный этап лечения. Так, эмоционально истощенный психиатр может отложить выписку пациента в силу непреодолимой усталости, «деперсонализация» при СЭВ может приводить к снижению эмпатии, задержке адекватной оценки положительной динамики в состоянии пациента, а редукция профессиональных достижений может заставить врача «перестраховаться» и в попытке достижения более стойкой ремиссии продлить госпитализацию пациента на несколько дней. Стоит отметить, что в мировой литературе наблюдается нехватка исследований на тему связи СЭВ с длительностью пребывания пациента в стационаре. Выводы имеющихся публикаций [13] в целом соответствуют тем, что были получены в настоящей работе. Профилактика СЭВ среди врачей-психиатров может привести к предотвращению неоправданно длительного пребывания пациентов в психиатрическом стационаре.

В 29% случаев после поступления пациенту сразу назначалось более одного антипсихотического препарата. Такая распространенность полипрагмазии в целом совпадает с данными, полученными в других исследованиях этого феномена в отечественной психиатрической практике [14, 15]. В ходе терапии пациентов обследованные врачи, подверженные СЭВ, чаще прибегали к практике полипрагмазии по сравнению их интактными коллегами (67 и 51%). Практика антипсихотической полипрагмазии рассматривается как допустимая лишь в ограниченном диапазоне случаев: при преодолении терапевтической резистентности (неэффективность как минимум трех курсов антипсихотической монотерапии, включая клозапин и/или амисульприд) [16, 17]; при кросс-титрации антипсихотиков на фоне изменения схемы лечения; при возникновении побочных эффектов от препарата, дозу которого можно снизить, но который по каким-либо причинам нельзя или крайне нежелательно отменять [14]. Считается, что в большинстве случаев антипсихотическая полипрагмазия не является оправданной тактикой лечения в связи с сомнительной эффективностью и частым возникновением ряда побочных эффектов, таких как экстрапирамидная симптоматика (ЭПС), метаболические побочные эффекты, сексуальные дисфункции, повышение риска перелома бедра, паралитическая кишечная непроходимость, аритмии [18].

Таблица 4. Пол пациентов и характеристики проводимой им терапии в зависимости от наличия СЭВ у их лечащего врача, n (%)

Table 4. The gender of patients and characteristics of their therapy, depending on the presence of EBS in their attending physician, n (%)

Характеристика	СЭВ+	СЭВ–	χ^2 (p)
Пол:			
женщины	40 (20)	38 (19)	0,885
мужчины	60 (30)	62 (31)	
Перевод в ОРИТ или летальный исход:			
да	1 (0,5)	1 (0,5)	1
нет	99 (49,5)	99 (49,5)	
Полипрагмазия:			
да	67 (33,5)	51 (25,5)	0,031
нет	33 (16,5)	49 (24,5)	
Группа первого назначенного антипсихотика:			
антипсихотик первого поколения	35 (17,5)	46 (23)	0,236
антипсихотик второго поколения	35 (17,5)	26 (13)	
полипрагмазия	30 (15)	28 (14)	
Использование холинолитических корректоров:			
да	61 (30,5)	44 (22)	0,023
нет	39 (19,5)	56 (28)	

Среди опубликованных ранее исследований вопрос связи между назначением нескольких антипсихотиков и развитием у врача-психиатра СЭВ практически не поднимался. Усталость, когнитивное истощение и снижение концентрации, связанные с эмоциональным выгоранием, могут увеличить вероятность ошибок в назначении лекарств. В случае отсутствия должного ответа на проводимую терапию врач со сформированным СЭВ может чаще прибегать к назначению дополнительного препарата вместо подбора нового. Эмоционально истощенный специалист может не находить в себе когнитивных резервов, чтобы подобрать «идеальную» схему для пациента, и прибегать к формальным подходам к лечению, не учитывая специфику конкретного больного. Врач со сформировавшимся эмоциональным выгоранием в доменах ДП и РПД может не стремиться к этому или считать себя неспособным к подобному подходу. Связь между СЭВ и практикой полипрагмазии может быть обусловлена и иными причинами. Например, недостаточно широкий выбор антипсихотиков может приводить к более частым вынужденным практикам полипрагмазии. В условиях нехватки рабочих ресурсов врач подвергается дистрессу и становится уязвимым к развитию эмоционального выгорания. Иногда пациенты ожидают и требуют от врача назначения лекарств, которые могли бы помочь быстро, «здесь и сейчас». Подверженный СЭВ психиатр склонен отказываться от тщательных дискуссий об альтернативных вариантах лечения и может пытаться удовлетворить подобные требования пациента, назначая дополнительные препараты.

Согласно последним клиническим рекомендациям, выбор антипсихотика при терапии шизофрении должен основываться на предпочтениях пациента при условии детального объяснения возможных преимуществ и рисков, сопутствующих использованию того или иного препарата [19, 20]. Тем не менее имеющиеся данные демонстрируют, что при невозможности обсуждения с пациентом стратегии фармакотерапии шизофрении, например при манифестации заболевания с развитием первого психотического эпизода, рекомендуется начинать терапию с атипичных антипсихотических препаратов [21]. По имеющимся данным [14], около 40% психиатров предпочитают использовать антипсихотический препарат для купирования обострений психических расстройств, что соответствует полученным в нашем исследовании результатам. Несмотря на отсутствие значимой разницы в этих паттернах, обращает на себя внимание тенденция, в рамках которой врачи со сформированным эмоциональным выгоранием в равной степени часто назначают типичные и атипичные антипсихотики, в то время как их интактные коллеги предпочитают назначать в стационаре антипсихотический препарат.

При этом в исследовании установлено, что врачи-психиатры, подверженные СЭВ, чаще назначают холинолитические корректоры курируемым ими пациентам. Разные авторы сообщают, что корректоры ЭПС в отечественной практике назначаются в 57% [22] и даже в 77% случаев [23]. Таким образом, по данным ретроспективного анализа медицинской документации, врачи-психиатры, участвовавшие в настоящем исследовании, несколько реже (52,5% случаев) назначали корректоры ЭПС. На-

значение корректоров на фоне лечения антипсихотиками в психиатрическом стационаре в подавляющем большинстве случаев свидетельствует либо о развитии ЭПС, либо о «профилактическом» назначении корректоров, при этом доказательств большей эффективности последней терапевтической тактики нет [24]. На фоне отсутствия более частого назначения подверженными СЭВ врачами антипсихотиков первого поколения и даже при наличии противоположной, хоть и не статистически значимой тенденции, данный результат выглядит неожиданным. Эмоциональное выгорание психиатра может привести к снижению внимания к деталям и увеличению числа ошибок при назначении лекарств, таких как «профилактическое» назначение корректоров ЭПС до ее возникновения, к неправильному дозированию лекарств или несвоевременной коррективке схем лечения. Вероятно, эмоциональное выгорание приводит к тому, что при назначении препаратов врачи наращивают их дозу слишком быстро и до уровней, которые могут оказаться токсическими для конкретного пациента. Постепенное наращивание дозы препаратов и внимательный мониторинг состояния пациента с целью раннего выявления минимально эффективной дозы может быть затруднителен для эмоционально истощенных врачей. Деперсонализация как часть эмоционального выгорания также осложняет этот процесс, поскольку ведет к формальному выполнению врачом своих обязанностей, его отдалению от пациента и снижению количества времени, которое психиатр готов уделять непосредственному контакту с курируемым им лицом. Эмоциональное выгорание ведет к снижению контактов между врачом и его коллегами, например средним медицинским персоналом — важным источником информации о развитии побочных эффектов психофармакотерапии.

Заключение. Эмоциональное выгорание влияет на качество оказываемой врачами-психиатрами медицинской помощи. Подверженные этому синдрому специалисты чаще своих интактных коллег прибегают к практике антипсихотической полипрагмазии, чаще назначают холинолитические корректоры. Длительность терапии пациентов, курацией которой занимаются психиатры с развитым СЭВ, в среднем выше приблизительно на двое суток. Несмотря на имеющиеся убедительные косвенные свидетельства того, что именно СЭВ может приводить к вышеперечисленным особенностям оказания психиатрической помощи, для однозначного выявления характера и направления каузальных связей между изучаемыми явлениями необходимы проспективные, лонгитудинальные исследования. Кроме того, увеличение изучаемых выборок может позволить выявить связь между СЭВ и сравнительно редко встречающимися событиями в терапии психических больных — летальным исходом и переводом пациента в ОРИТ.

Следует заметить, что существенной представляется необходимость психопатологической квалификации СЭВ с целью дальнейшей разработки профилактических и лечебных тактик.

Полученные результаты будут полезны как врачам-психиатрам, заинтересованным в купировании эмоционального выгорания, так и руководителям сферы здравоохранения для оптимизации терапевтических практик.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Humphries N, Morgan K, Conry MC, et al. Quality of care and health professional burnout: narrative literature review. *Int J Health Care Qual Assur.* 2014;27(4):293-307. doi: 10.1108/IJHCQA-08-2012-0087
- Arnsten AFT, Shanafelt T. Physician Distress and Burnout: The Neurobiological Perspective. *Mayo Clin Proc.* 2021 Mar;96(3):763-9. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.12.027
- Freudenberger HJ. Staff burn-out. *J Soc Iss.* 1974;30(1):159-65. doi: 10.1111/j.1540-4560.1974.tb00706.x
- Maslach C, Leiter MP. Understanding the burnout experience: recent research and its implications for psychiatry. *World Psychiatry.* 2016 Jun;15(2):103-11. doi: 10.1002/wps.20311
- Tawfik DS, Scheid A, Profit J, et al. Evidence Relating Health Care Provider Burnout and Quality of Care: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019 Oct 15;171(8):555-67. doi: 10.7326/M19-1152. Epub 2019 Oct 8.
- Богомолов ВА. Эмоциональная экспрессия специалистов в сфере психического здоровья как проявление профессионального «выгорания». В сб.: Проблемы исследования синдрома «выгорания» и пути его коррекции у специалистов «помогающих» профессий (в медицинской, психологической и педагогической практике): сборник научных статей под ред. Лукьянова ВВ, Подсадного СА. Курск: КГУ, 2007. С. 19-21. ISBN 978-5-88313-573-5 [Bogomolov VA. Emotional expression of specialists in the field of mental health as a manifestation of professional "burnout". In: Problems of studying the "burnout" syndrome and ways of its correction in specialists of "helping" professions (in medical, psychological and pedagogical practice): a collection of scientific articles edited by Lukyanov VV, Podsadny SA. Kursk: KSU, 2007. P. 19-21. ISBN 978-5-88313-573-5 (In Russ.)].
- Быков КВ, Зражевская ИА, Тер-Исраелян АЮ. Распространенность синдрома эмоционального выгорания у российских психиатров: систематический обзор. *Вестник последипломного медицинского образования.* 2018;(4):90-4. Доступно по ссылке: https://vpmo.info/arhive/n4_2018.pdf [Bykov KV, Zrazhevskaya IA, Ter-Israelyan AYU. Prevalence of burnout in Russian psychiatrists: a systematic review. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya = Journal of Postgraduate Medical Education.* 2018;(4):90-4. Available at: https://vpmo.info/arhive/n4_2018.pdf (In Russ.)].
- Водопьянова НЕ, Старченкова ЕС. Синдром выгорания. 2-е изд. Санкт-Петербург: Питер; 2008. 336 с. ISBN: 978-5-91180-891-4 [Vodopyanova NE, Starchenkova ES. Sindrom vygoraniya. 2nd ed. St.Petersburg: Piter; 2008. 336 p. ISBN: 978-5-91180-891-4 (In Russ.)].
- Dyrbye LN, West CP, Shanafelt TD. Defining burnout as a dichotomous variable. *J Gen Intern Med.* 2009 Mar;24(3):440; author reply 441. doi: 10.1007/s11606-008-0876-6
- Ульянова ОВ, Куташов ВА, Скороходов АП, Дудина АА. Синдром эмоционального выгорания у врачей-неврологов. *Прикладные информационные аспекты медицины.* 2016;19(1):119-23. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25818617> [Ulyanova OV, Kutashov VA, Skorohodov AP, Dudina AA. Syndrome of Emotional Burning out of the neurologists. *Prikladnyye informatsionnyye aspekty meditsiny = Applied Information Aspects of Medicine.* 2016;19(1):119-23. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25818617> (In Russ.)].
- Bykov KV, Zrazhevskaya IA, Topka EO, et al. Prevalence of burnout among psychiatrists: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2022 Jul 1;308:47-64. doi: 10.1016/j.jad.2022.04.005. Epub 2022 Apr 6.
- De Jonge P, Latour CH, Huyse FJ. Implementing psychiatric interventions on a medical ward: effects on patients' quality of life and length of hospital stay. *Psychosom Med.* 2003 Nov-Dec;65(6):997-1002. doi: 10.1097/01.psy.0000097332.77685.c8
- Schlak AE, Aiken LH, Chittams J, et al. Leveraging the Work Environment to Minimize the Negative Impact of Nurse Burnout on Patient Outcomes. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jan 12;18(2):610. doi: 10.3390/ijerph18020610
- Петрова НН, Дорофейкова МВ. Антипсихотическая полипрагмазия: за и против. *Современная терапия психических расстройств.* 2016;(1):11-6. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25952489> [Petrova NN, Dorofeykova MV. Antipsychotic polypharmacy: pros and cons. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders.* 2016;(1):11-6. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25952489> (In Russ.)].
- Медведев ВЭ. Комплексная терапия шизофрении: проблемы и решения. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2023;25(5):29-42. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=54949524> [Medvedev VE. Complex therapy of schizophrenia: problems and solutions. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy.* 2023;25(5):29-42. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=54949524> (In Russ.)].
- Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res.* 2012 Jun;138(1):18-28. doi: 10.1016/j.schres.2012.03.018. Epub 2012 Apr 24.
- Медведев ВЭ. Шизофрения и современная антипсихотическая терапия. Москва: МЕДпресс-информ; 2025. 340 с. ISBN 978-5-907849-00-6 [Medvedev VE. Schizophrenia and modern antipsychotic therapy. Moscow: MEDpress-inform, 2025. 340 p. ISBN 978-5-907849-00-6 (In Russ.)].
- Lähteenvuo M, Tiihonen J. Antipsychotic Polypharmacy for the Management of Schizophrenia: Evidence and Recommendations. *Drugs.* 2021 Jul;81(11):1273-84. doi: 10.1007/s40265-021-01556-4. Epub 2021 Jul 1.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet.* 2009 Jan 3;373(9657):31-41. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X. Epub 2008 Dec 6.
- Kuipers E, Yesufu-Udechuku A, Taylor C, Kendall T. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2014 Feb 12;348:g1173. doi: 10.1136/bmj.g1173. Erratum in: *BMJ.* 2014;348:g2234.
- Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, et al. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013 Jul;16(6):1205-18. doi: 10.1017/S1461145712001277. Epub 2012 Dec 3.
- Любов ЕБ, Борисович ЛЕ, Ястребов ВС и др. Экономическое бремя шизофрении в России. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2012;22(3):36-42. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17882318> [Lyubov EB, Yastrebov VS, Schevchenko LS, et al. Economic burden of schizophrenia in Russia. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya = Social and Clinical Psychiatry.* 2012;22(3):36-42. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17882318> (In Russ.)].
- Дробизhev МЮ, Калинина ЕВ, Антохин ЕЮ, Сорокина ЕЮ. Практика применения антипсихотиков и корректоров в психиатрии. Первые результаты программы АНКОРПСИ (АНтипсихотики и КОРректоры в ПСИхиатрии). *Социальная и клиническая психиатрия.* 2015;25(2):65-77. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24933501> [Drobizhev MYu, Kalinina EV, Antokhin EYu, Sorokina EYu. Use of antipsychotics and side effects correctors in psychiatry. The first results of the ANCORPSY Programme (Antipsychotics and CORrectors in PSYchiatry). *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya = Social and Clinical Psychiatry.* 2015;25(2):65-77. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24933501> (In Russ.)].
- Chatterjee K, Dangi A, Sharma R, et al. Adding pre-emptive anticholinergics to antipsychotics: Is it justified? *Ind Psychiatry J.* 2022 Jul-Dec;31(2):370-3. doi: 10.4103/ipj.ipj_269_21. Epub 2022 Aug 30.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
16.09.2024/02.12.2024/03.12.2024

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.

Медведев В.Э. <https://orcid.org/0000-0001-8653-596X>

Быков К.В. <https://orcid.org/0000-0003-3813-4330>

Оценка содержания микробных метаболитов в цереброспинальной жидкости лиц с радиологически изолированным синдромом



Омарова М.А.^{1,2}, Жиленкова О.Г.³, Бойко А.Н.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;

³лаборатория биологии бифидобактерий ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского», Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Россия, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10

За последние десять лет получено большое количество данных о роли кишечной микробиоты в развитии заболеваний нервной системы, в частности, в литературе имеются данные о составе кишечной микробиоты при рассеянном склерозе (РС). Однако микробиом организма не ограничивается только лишь кишечной микробиотой. Особый интерес вызывают среды организма, которые находятся в непосредственном контакте с нервной тканью, такие как цереброспинальная жидкость (ЦСЖ). В наших предыдущих исследованиях мы уже провели анализ ЦСЖ при различных вариантах течения РС и обнаружили содержание маркеров различных микробов, что подтверждает гипотезу об ассоциации РС с полимикробной инфекцией. Не меньший интерес вызывает переходное состояние — радиологически изолированный синдром (РИС), изучению микробиома при котором уделено меньше внимания.

Цель исследования — оценка содержания микробных метаболитов в ЦСЖ лиц с РИС и представителей контрольной группы.

Материал и методы. Оценка уровня микробных маркеров проводилась в ЦСЖ при помощи метода газовой хромато-масс-спектрометрии у 10 лиц с РИС и 10 лиц контрольной группы.

Результаты. Нами показано статистически значимое увеличение содержания маркеров микробиоты в ЦСЖ у лиц с РИС, а именно — выявлено статистически значимое увеличение уровня маркеров вируса Эпштейна–Барр, бактерий *Propionibacterium acnes*, а также *Pseudomonas*, *Moraxella* и *Acinetobacter*.

Заключение. Результаты настоящей работы согласуются с гипотезой о возможной ассоциации РС и полимикробной инфекции, особенно инфицирования вирусом Эпштейна–Барр.

Ключевые слова: радиологически изолированный синдром; цереброспинальная жидкость; микробиотические маркеры; микробиота.

Контакты: Мадина Алиевна Омарова; omarova.neurology@mail.ru

Для ссылки: Омарова МА, Жиленкова ОГ, Бойко АН. Оценка содержания микробных метаболитов в цереброспинальной жидкости лиц с радиологически изолированным синдромом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):79–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-79-82

Evaluation of the content of microbial metabolites in cerebrospinal fluid of individuals with radiologically isolated syndrome

Omarova M.A.^{1,2}, Zhilenkova O.G.³, Boyko A.N.^{1,2}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ³Laboratory of Bifidobacteria Biology, G.N. Gabrichevsky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia;

³10, Admirala Makarova St., Moscow 125212, Russia

Over the past decade, a large amount of data has been obtained on the role of the gut microbiota in the development of diseases of the nervous system. In particular, the literature contains data on the composition of the gut microbiota in multiple sclerosis (MS). However, the body's microbiome is not limited to the gut microbiota. Of particular interest are the body fluids that are in direct contact with the nervous tissue, such as cerebrospinal fluid (CSF). In our previous studies, we have already analyzed the CSF in different variants of MS course and found the markers of different microbes, which confirms the hypothesis of the association of MS with polymicrobial infection. No less interesting is the transitional state — radiologically isolated syndrome (RIS), in which less attention was paid to analyzing the microbiome.

Objective: to evaluate the content of microbial metabolites in the CSF of individuals with RIS and in the control group.

Material and methods. The content of microbial markers in the CSF was determined using gas chromatography-mass spectrometry in 10 individuals with RIS and in 10 individuals in the control group.

Results. We found a statistically significant increase in the content of microbiota markers in the CSF of individuals with RIS, namely a statistically significant increase in the content of markers of Epstein–Barr virus, *Propionibacterium acnes* bacteria, *Pseudomonas*, *Moraxella* and *Acinetobacter*.

Conclusion. The results of this study are consistent with the hypothesis of a possible association between MS and polymicrobial infection, particularly infection with Epstein–Barr virus.

Keywords: radiologically isolated syndrome; cerebrospinal fluid; microbiotic markers; microbiota.

Contact: Madina Alievna Omarova; omarova.neurology@mail.ru

For reference: Omarova MA, Zhilenkova OG, Boyko AN. Evaluation of the content of microbial metabolites in cerebrospinal fluid of individuals with radiologically isolated syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):79–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-79-82

За последние несколько десятилетий распространенность рассеянного склероза (РС) возросла, демонстрируя как увеличение абсолютного числа пациентов, так и реальный рост заболеваемости РС [1, 2]. Данный рост распространенности РС делает стратегически важными вопросы изучения этиологии данного заболевания. В числе факторов окружающей среды, вовлеченных в патогенез РС, следует выделить условия образа жизни (такие как курение и уровень физической активности), а также диету (например, западная, восточная или средиземноморская) и/или конкретные параметры питания (потребление витамина D и соли и т. д.) [3, 4]. Условия питания и образа жизни могут оказывать выраженное влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), в частности на кишечник — орган, который играет значительную роль в регуляции сигнальных систем человеческого организма, а именно: эндокринной, иммунной и центральной нервной системы (ЦНС) [5, 6].

Кишечная микробиота, как важный модулятор иммунного ответа и работы мозга, может быть одной из причин повышения риска развития РС [7]. Предполагается, что нарушенная бактериальная и вирусная микробиота кишечника является важной составляющей патогенеза и опосредует аутоиммунный механизм заболевания через измененную ось «кишечник — иммунитет — мозг» [8, 9]. Ось «кишечник — иммунитет — мозг» можно определить как путь двусторонней связи между ЦНС, ЖКТ и кишечной микробиотой, опосредованный продуктами жизнедеятельности бактерий, действующими на системном уровне, вовлекая эндокринную и нервную систему [10–12].

Говоря о составе цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с РС, следует отметить, что нами ранее было обнаружено увеличение микробной нагрузки у таких пациентов, свидетельствующее о возможной ассоциации РС с полимикробной инфекцией [13]. В частности, обнаружено повышение содержания маркеров *Streptococcus*, а также выявлена тенденция трехкратного увеличения содержания кампестерола — маркера кампестерол-продуцирующих микрогрибов — в ЦСЖ пациентов с РС по сравнению с контрольной группой (диагностические пункции, различные заболевания нервной системы не аутоиммунного или воспалительного характера) [13].

Цель исследования — оценка содержания микробных маркеров в ЦСЖ лиц с радиологически изолированным синдромом (РИС) и представителей контрольной группы.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 10 лиц с РИС. Контрольная группа (n=10) включала пациентов, которым требовалось проведение анализа ликвора с диагностической целью (заболевания ЦНС не воспалительного характера, в том числе нормотензивная гидроцефалия, болезнь двигательного нейрона, объемные образования головного мозга) с использованием хромато-масс-

спектрометрического исследования [14]. Все пациенты подписали письменное информированное согласие для участия в исследовании. Диагноз РИС был установлен на основании данных нейровизуализации.

Анализ микробных маркеров заключается в прямом извлечении ионов жирных кислот, альдегидов и стероидов из ЦСЖ, их хроматографическом разделении и последующем масс-спектрометрическом обнаружении [15]. Анализ был проведен согласно методике, описанной Г.А. Осиповым и соавт. [16].

Для определения статистической значимости использовался U-тест Манна–Уитни. Значения $p < 0,05$ принимались как статистически значимые.

Результаты. Нами обнаружен ряд различий между содержанием микробных маркеров в ЦСЖ представителей контрольной группы и лиц с РИС. Данные по маркерам с наибольшими отклонениями от контрольной группы представлены в таблице.

У обследованных с РИС выявлено статистически значимое увеличение уровня маркеров вируса Эпштейна–Барр, бактерий *Propionibacterium acnes*, а также *Pseudomonas*, *Moraxella* и *Acinetobacter*. Повышение уровня маркера 3h12, характерного для *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Acinetobacter*, было показано нами в недавнем исследовании для пациентов из групп ремиттирующего РС и первично-прогрессирующего РС [17]. Стоит отметить, что для лиц с РИС нами не выявлено статистически значимого повышения уровня эндотоксина и плазмалогена, в отличие от полученных ранее данных для группы пациентов с РС [17].

Обсуждение. В настоящей работе нами исследовано содержание микробиотических маркеров в ЦСЖ лиц с РИС. Полученные данные согласуются с результатами нашей предыдущей работы [13]. На данном этапе можно отметить возможные патогенетические последствия повышения содержания отдельных групп микроорганизмов и их компонентов.

Среди обнаруженных различий важное значение может иметь повышение маркера *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с РИС. В литературе имеются данные о возможной молекулярной мимикрии между антигенами *Pseudomonas aeruginosa* и компонентами миелиновой оболочки [18].

Также в настоящей работе нами выявлено увеличение содержания маркеров, характерных для вируса Эпштейна–Барр, в ЦСЖ лиц с РИС. В литературе показана высокая распространенность вируса Эпштейна–Барр, ассоциированная с РС. В недавнем исследовании выдвинуто предположение, что хроническое инфицирование вирусом Эпштейна–Барр является основной причиной РС. Риск развития РС увеличивался в 32 раза после инфицирования вирусом Эпштейна–Барр, но не увеличивался после заражения другими вирусами, включая цитомегаловирус, передающийся аналогичным образом [19].

Концентрация микробных маркеров в ЦСЖ лиц с РИС и представителей контрольной группы, нмоль/г

Concentration of the microbial markers in CSF of patients with RIS and controls, nmol/g

Маркер	Предполагаемый источник	Контрольная группа	РИС	p
i12	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0,29 [0,15; 0,56]	0,42 [0,3; 0,9]	0,17
2h12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,1 [0,04; 0,2]	0,23 [0,11; 0,48]	0,03*
20:1d11	<i>Streptococcus</i> (anaerobic)	0,09 [0,03; 0,18]	0,22 [0,09; 0,43]	0,06
Campesterol	Кампестерол-продуцирующие микрогрибы	0,9 [0,61; 1,77]	0,98 [0,46; 4,16]	0,66
3h12	<i>Acinetobacter, Pseudomonas, Vibrio, Neisseria, Moraxella, Kingella, Ps. pertucinogena</i>	0,02 [0,01; 0,03]	0,04 [0,02; 0,07]	0,03*
Coprostanol	<i>Eubacterium</i>	0,26 [0,18; 0,69]	0,37 [0,18; 0,76]	0,66
i14a	<i>Bifidobacterium, Butirivibrio</i>	0,22 [0,12; 0,46]	0,52 [0,5; 0,55]	0,19
a13	<i>Bacillus cereus, Brevibacterium</i>	0,023 [0,01; 0,05]	0,05 [0,03; 0,07]	0,1
i14	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0,36 [0,06; 0,68]	0,4 [0,11; 0,47]	0,004*
15:1d9	<i>Clostridium propionicum, Bacteroides hypermegas</i>	0,15 [0,06; 0,24]	0,21 [0,14; 0,32]	0,14
18:1d11	<i>Lactobacillus, Streptococcus, Pseudomonas, Cardiobacterium hominis</i>	1,76 [0,4; 5,12]	1,54 [0,45; 5,93]	0,77
18:1d11a	<i>Eubacterium</i>	1,61 [0,67; 4,6]	1,3 [0,66; 3,87]	0,66
Epstein–Barr	Вирус Эпштейна–Барр	0,23 [0,1; 0,45]	0,56 [0,33; 0,74]	0,03*
i15a	<i>Butyrvibrio, Lactobacillus (rumen), Propionibacterium acnes</i>	0,17 [0,07; 0,34]	0,45 [0,27; 1,1]	0,02*
16:1d11	<i>Ruminococcus</i>	0,1 [0,04; 0,24]	0,21 [0,12; 0,29]	0,13
a15a	<i>Butyrvibrio, Eubacterium, Frigoribacterium, Propionibacterium freudenreichii, Propionibacterium jensenii</i>	0,11 [0,06; 0,19]	0,2 [0,11; 0,28]	0,09
Cholestadienon	<i>Cytomegalovirus</i>	0,02 [0,01; 0,05]	0,03 [0,02; 0,07]	0,36
20:1	<i>Actinomyces / Actinomyces viscosus, Propionibacterium jensenii, Streptococcus</i> (anaerobic), <i>Streptococcus thermophilus, St. salivarius, St. mutans</i>	0,18 [0,11; 0,51]	0,4 [0,18; 0,72]	0,2
2h26	Грибы <i>Aspergillus</i> spp.	0,53 [0,2; 1,07]	0,53 [0,32; 0,74]	1,0
Плазмалоген (по 16a)	Анаэробные и некоторые факультативно анаэробные бактерии	0,11 [0,04; 0,48]	0,25 [0,11; 0,69]	0,26
Эндотоксин (суммарно)	Грамотрицательные бактерии	0,99 [0,61; 1,71]	1,45 [1,06; 2,69]	0,05

Примечания. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [25-й; 75-й перцентили].

i12 – изолауриновая кислота; 2h12 – 2-гидроксилауриновая кислота; 15:1d9 – 9,10-пентадеценная кислота; 19сус – циклонадекановая кислота; 20:1d11 – 11-эйкозановая кислота; 14:1d7 – 7,8-тетрадеценная кислота; 20:1 – арахидовая кислота; 3h12 – 3-гидроксилауриновая кислота; i14a – изомиристиновый альдегид; a13 – антеизодекановая кислота; i14 – изомирамиристиновая кислота; 15:1d9 – 9,10-пентадеценная кислота; 18:1d11 – цис-вакценовая кислота; 18:1d11a – цис-вакценовый альдегид; 16:1d11 – 11,12-гексадеценная кислота; a15a – антеизопентадекановый альдегид; 20:1 – арахидовая кислота.

* – различия между группой РИС и контрольной группой статистически значимы ($p < 0,05$, двусторонний критерий Манна–Уитни).

Заключение. Таким образом, нами показано значимое увеличение содержания маркеров микробиоты в ЦСЖ лиц с РИС по сравнению с контрольной группой. В целом, результаты настоящей работы согласуются с гипотезой о возможной ассоциации РС и полимикробной ин-

фекции, а особенно инфицирования вирусом Эпштейна–Барр. Вероятно, для ЦСЖ лиц с РИС характерно наличие определенного паттерна микробиотических и вирусных маркеров, общего с РС и ассоциированного с трансформацией РИС в РС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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

2. Grytten N, Torkildsen O, Myhr KM. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(199):29–36. doi: 10.1111/ane.12428

3. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015 Mar;14(3):263-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70267-4. Epub 2015 Feb 4.
4. Zheng C, He L, Liu L, et al. The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Jul;23:56-61. doi: 10.1016/j.msard.2018.05.008. Epub 2018 May 12.
5. Camara-Lemarroy CR, Metz LM, Yong VW. Focus on the gut-brain axis: Multiple sclerosis, the intestinal barrier and the microbiome. *World J Gastroenterol*. 2018 Oct 7;24(37):4217-23. doi: 10.3748/wjg.v24.i37.4217
6. Pröbstel AK, Baranzini SE. The Role of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Risk and Progression: Towards Characterization of the "MS Microbiome". *Neurotherapeutics*. 2018 Jan;15(1):126-34. doi: 10.1007/s13311-017-0587-y
7. Zhou X, Baumann R, Gao X, et al; iMSMS Consortium. Gut microbiome of multiple sclerosis patients and paired household healthy controls reveal associations with disease risk and course. *Cell*. 2022 Sep 15;185(19):3467-86.e16. doi: 10.1016/j.cell.2022.08.021
8. Thirion F, Sellebjerg F, Fan Y, et al. The gut microbiota in multiple sclerosis varies with disease activity. *Genome Med*. 2023 Jan 5;15(1):1. doi: 10.1186/s13073-022-01148-1
9. Boziki MK, Kesidou E, Theotokis P, et al. Microbiome in Multiple Sclerosis; Where Are We, What We Know and Do Not Know. *Brain Sci*. 2020 Apr 14;10(4):234. doi: 10.3390/brain-sci10040234
10. Castillo-Alvarez F, Marzo-Sola ME. Role of the gut microbiota in the development of various neurological diseases. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022 Jul-Aug;37(6):492-8. doi: 10.1016/j.nrl.2019.03.017. Epub 2019 Jul 21.
11. Castillo-Alvarez F, Perez-Matute P, Oteo JA, Marzo-Sola ME. The influence of interferon β -1b on gut microbiota composition in patients with multiple sclerosis. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Sep;36(7):495-503. doi: 10.1016/j.nrleng.2020.05.006. Epub 2020 May 31.
12. Ntranos A, Park HJ, Wentling M, et al. Bacterial neurotoxic metabolites in multiple sclerosis cerebrospinal fluid and plasma. *Brain*. 2022 Apr 18;145(2):569-83. doi: 10.1093/brain/awab320
13. Бойко АН, Мельников МВ, Бойко ОВ и др. Исследование содержания маркеров микробиоты в цереброспинальной жидкости пациентов с рассеянным склерозом и радиологически изолированным синдромом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1S):27-30. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1S-27-30 [Boyko AN, Melnikov MV, Boyko OV, et al. Microbiota markers level in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and radiologically isolated syndrome. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1S):27-30. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1S-27-30 (In Russ.)].
14. Osipov GA, Verkhovtseva NV. Study of human microecology by mass spectrometry of microbial markers. *Benef Microbes*. 2011 Mar;2(1):63-78. doi: 10.3920/BM2010.0017
15. Осипов ГА. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах. Химический анализ в медицинской диагностике. Москва: Наука; 2010. [Osipov GA. Chromato-mass-spectrometric analysis of microorganisms and communities in clinical samples for infections and dysbiosis. Chemical analysis in medical diagnostics. Moscow: Nauka; 2010 (In Russ.)].
16. Osipov GA, Boiko NB, Fedosova NF, et al. Comparative gas chromatography mass-spectrometry study of the composition of microbial chemical markers infeces. *Microb Ecol Health Dis*. 2009;21(3-4):159-71. doi: 10.3109/08910600903462657
17. Омарова МА, Роговский ВС, Садеков ТШ и др. Исследование содержания маркеров микробиоты в цельной крови и цереброспинальной жидкости пациентов с различными типами течения рассеянного склероза и лиц с радиологически изолированным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023;123(7-2):96-102. doi: 10.17116/jnevro202312307296 [Omarova MA, Rogovskii VS, Sadekov TSh, et al. Microbiota markers level in the blood and cerebrospinal fluid of patients with different types of multiple sclerosis and radiologically isolated syndrome. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(7-2):96-102. doi: 10.17116/jnevro202312307296 (In Russ.)].
18. Hughes LE, Smith PA, Bonell S, et al. Cross-reactivity between related sequences found in *Acinetobacter* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2003 Nov;144(1-2):105-15. doi: 10.1016/s0165-5728(03)00274-1
19. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022 Jan 21;375(6578):296-301. doi: 10.1126/science.abj8222. Epub 2022 Jan 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.08.2024/16.11.2024/17.11.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ, грант № 22-15-00284. 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 carried out with financial support from the Russian Science Foundation, grant No. 22-15-00284. 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.

Омарова М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6744-2191>

Жиленкова О.Г. <https://orcid.org/0000-0003-3206-6648>

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Особенности детско-родительских отношений в семьях детей с церебральным параличом и рассеянным склерозом (обзор литературы)



Бойко Е.А.¹, Малыгин В.Л.², Глущенко Е.И.³

¹ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва; ³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119602, Москва, Мичуринский просп., 74; ²Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

³Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1

Рассеянный склероз (РС) и детский церебральный паралич (ДЦП) — хронические инвалидизирующие заболевания, обусловленные поражением центральной нервной системы. Выявление хронического заболевания у ребенка является психотравмирующим событием, которое нарушает структуру и функционирование семейной системы, психологическое благополучие и здоровье членов семьи. В процессе адаптации к стрессовому фактору происходит деформация как детско-родительских, так и супружеских отношений. В большинстве семей, воспитывающих детей-инвалидов, преобладают негармоничные стили воспитания. Родители отмечают снижение качества жизни, неудовлетворенность своей ролью и семейными отношениями, испытывают тревогу, депрессию, чувство вины, беспомощность, пытаются компенсировать психологическое неблагополучие сосредоточением на проблемах ребенка, зачастую жертвуя личной жизнью и досугом. Помимо этого, родители детей с РС тягостятся чувством неопределенности, связанным с трудно контролируемым и непредсказуемым течением заболевания. Отсутствие достаточного количества научных работ по данной теме не позволяет сделать однозначные выводы о влиянии типа течения (прогрессирующее, стационарное) заболевания ребенка на особенности детско-родительских отношений. Кроме того, для оценки динамики отношений «родитель — ребенок» и эффективности психокоррекционных вмешательств в семьях детей с РС и ДЦП необходимо проведение лонгитудных исследований.

В основу обзора легло проведенное на основе систематического поиска литературы в базах данных PubMed, Google Scholar, eLibrary, DisserCat теоретическое исследование проблемы детско-родительских отношений в семьях, воспитывающих детей с ДЦП и РС, а также влияния хронических инвалидизирующих заболеваний на семейную систему.

Ключевые слова: рассеянный склероз; детский церебральный паралич; детско-родительские отношения; семейная система.

Контакты: Екатерина Алексеевна Бойко; boykoea26@gmail.com

Для ссылки: Бойко ЕА, Малыгин ВЛ, Глущенко ЕИ. Особенности детско-родительских отношений в семьях детей с церебральным параличом и рассеянным склерозом (обзор литературы). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):83–88. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-83-88

Characteristics of the parent-child relationship in families of children with cerebral palsy and multiple sclerosis (literature review)

Boiko E.A.¹, Malygin V.L.², Glushchenko E.I.³

¹Research and Practical Center of Pediatric Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow;

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³N.I. Pirogov Russian

National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹74, Michurinsky Prosp., Moscow 119602, Russia; ²20, Delegatskaya St., Build. 1,

Moscow 127473, Russia; ³1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Multiple sclerosis (MS) and cerebral palsy (CP) are chronic disabling diseases caused by central nervous system affection. The diagnosis of a chronic illness in a child is a psychotraumatic event that disrupts the structure and functioning of the family system, the psychological well-being and the health of family members. In the process of adapting to the stress factor, both parent-child relationships and marital relationships are deformed. In most families raising disabled children, disharmonious parenting styles prevail. Parents report a decrease in quality of life, dissatisfaction with their role and family relationships, experience anxiety, depression, guilt and helplessness and try to compensate for the psychological distress by focusing on the child's problems, often sacrificing their private life and free time. In addition, parents of children with MS are burdened by a sense of insecurity related to the difficult-to-control and unpredictable course of the disease. The lack of a sufficient number of scientific studies on this topic does not allow us to draw clear conclusions about the influence of the type of child's disease progression (progressive, stationary) on the characteristics of the parent-child relationship. In addition, longitudinal studies are needed to assess the dynamics of parent-child relationships and the effectiveness of psychocorrective interventions in families with children with MS and CP. The review is based

on a theoretical study of the issues of parent-child relationships in families raising children with CP and MS and the impact of chronic disabling illness on the family system, which was conducted based on a systematic literature search of PubMed, Google Scholar, eLibrary and DisserCat databases.

Keywords: multiple sclerosis; cerebral palsy; parent-child relationships; family system.

Contact: Ekaterina Alekseevna Boyko; boykoea26@gmail.com

For reference: Boiko EA, Malygin VL, Glushchenko EI. Characteristics of the parent-child relationship in families of children with cerebral palsy and multiple sclerosis (literature review). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):83–88. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-83-88

Болезнь ребенка — серьезное испытание для родителей, нарушающее весь жизненный уклад семьи [1, 2]. Исследования показали, что выявление хронического заболевания у ребенка влияет на формирование отношений внутри семейной системы и деформирует уже сформированные подсистемы, что негативно сказывается на процессе воспитания и развития ребенка [3–5]. В частности, на характере детско-родительских отношений (ДРО) отражаются диагноз и возраст его установления, тип и тяжесть течения заболевания [2].

Рассеянный склероз (РС) и детский церебральный паралич (ДЦП) являются хроническими инвалидизирующими заболеваниями, обусловленными поражением центральной нервной системы (ЦНС) [6, 7]. В отличие от ДЦП, РС имеет прогрессирующее течение, отличающееся непредсказуемостью, тогда как ДЦП характеризуется появлением в детстве стойких двигательных нарушений, относительно стабильных и сохраняющихся в течение всей жизни [8]. Многие авторы подчеркивают, что влияние хронического заболевания ребенка на его семью с позиции теории семейных систем различается в зависимости от типа и характера течения заболевания [9, 10]. В данной статье мы рассматриваем влияние ДЦП и РС на семейные отношения, поскольку данные заболевания принципиально различаются типом течения и представляют собой две различные ситуации: 1) свершившееся событие (ДЦП); 2) длительно развивающийся, малуправляемый процесс (РС).

Особенности детско-родительских отношений

Согласно В.В. Ткачевой [11], выявление хронического заболевания отражается на всех уровнях организации семейной системы и функционирования внутрисемейных отношений (психологическом, социальном и соматическом). Для родителей установление диагноза и болезнь ребенка являются психотравмирующим событием, источником острого, а затем и хронического стресса, причиной развития соматических и психических нарушений у членов семьи [3, 12]. Супруги испытывают тревогу, разочарование, чувство вины и бессилия, начинают ограничивать социальные контакты и взаимодействие семьи с социумом, вынуждены перестраивать систему ожиданий и представлений о своем ребенке и его будущем [13–15]. Многие из них сосредотачивают внимание и силы на идее «служения ребенку», устанавливая с ним созависимые отношения [4, 16, 17]. Помимо этого, родители детей с РС испытывают чувство неопределенности и выраженную тревогу в связи с непредсказуемостью течения заболевания, стремятся всецело контролировать состояние и образ жизни

ребенка [18]. Многочисленные исследования указывают на снижение качества жизни всех членов семьи ребенка-инвалида [19–21]. Со временем у родителей, воспитывающих ребенка с ограниченными возможностями здоровья (ОВЗ), могут формироваться астенический и депрессивный синдромы, при этом степень тяжести депрессии у родителей положительно коррелирует с тяжестью двигательных нарушений ребенка и выраженностью внешних проявлений болезни [10, 22, 23]. Приведенные психологические особенности родителей во многом определяют характер ДРО и вектор дальнейшего развития ребенка. К примеру, J. Barfoot и соавт. [24] сообщают, что при наличии у родителей симптомов депрессии, тревоги или высокого уровня стресса в отношениях «родитель — ребенок» возрастает уровень враждебности при снижении отзывчивости и эмоциональной доступности.

Необходимо отметить, что испытание, которому подвергается семья ребенка в связи с установлением диагноза, может являться как дестабилизирующим, так и объединяющим фактором [2, 11, 25]. По результатам опроса Е.С. Ткаченко [26], около половины супружеских пар отмечали улучшение семейных взаимоотношений, повышение сплоченности и дружности вопреки всем трудностям. К. Scorgie и соавт. [27] также приводят ряд положительных изменений в жизни семей, в частности увеличение эмпатии и терпимости в супружеских и детско-родительских отношениях, улучшение навыков общения. В ряде случаев смена рода деятельности, участие в тематических конференциях и мероприятиях оценивались родителями как позитивный опыт.

Проведенный нами систематический поиск литературы показал, что проблеме ДРО в семьях детей, страдающих РС, не уделялось должного внимания [25, 28]. До сих пор большинство авторов рассматривали взрослую популяцию и семьи, в которых один из родителей страдал РС, в то время как особенностям ДРО в семье больного ребенка посвящены единичные работы [25, 28–30]. М.М. Uccelli и соавт. [25, 28] сообщают, что родители, воспитывающие детей с РС, как правило, недостаточно информированы об особенностях заболевания и ухода за больным ребенком, вследствие чего испытывают тревогу, неуверенность, не считают себя компетентными в вопросах воспитания и меньше удовлетворены своей ролью в сравнении с родителями здоровых детей. Во многих семьях происходит перераспределение обязанностей: основную массу забот по уходу за «особым» ребенком берут на себя матери, тогда как отцы материально обеспечивают семью [4, 31]. По нашим данным, в семьях подростков с РС преобладает несбалансированный тип семейной

структуры, при этом чаще встречается сцепленный хаотичный тип [31]. Кроме того, родители детей с РС более авторитарны, демонстрируют более высокий уровень контроля и опеки, чаще испытывают боязнь потерять своего ребенка и предъявляют к нему меньше требований и запретов по сравнению с родителями детей с ДЦП [29]. С. Тилл и соавт. [32] отмечают, что ДРО являются важным фактором в поддержании эмоционального благополучия подростков с РС.

Между тем в отечественной и зарубежной литературе проблеме ДРО в семьях детей с ДЦП уделяется более пристальное внимание. ДЦП — гетерогенная группа расстройств, в клинической картине которых, помимо двигательных нарушений, могут присутствовать нарушения чувствительности, интеллекта и речи, зрения и слуха, эпилептические приступы [8, 33]. В.В. Ткачева [10] считает наиболее фрустрирующим фактором для родителей наличие выраженных двигательных нарушений у их ребенка, тогда как И.К. Шац [2] предполагает, что поведенческие проблемы обладают более стрессогенным действием, нежели физические ограничения. Разнообразие клинических проявлений и их различная выраженность отчасти объясняют неоднородность ДРО в семьях, воспитывающих детей с ДЦП. В большинстве исследований подчеркивается преобладание в таких семьях негармоничных стилей семейного воспитания, преимущественно по типу гиперопеки, концентрация семейных функций на больном ребенке и дестабилизация супружеской подсистемы [4, 15, 34, 35].

В то же время своеобразие отношений в диадах «мать — ребенок» и «отец — ребенок» в значительной степени определяется не только характеристиками заболевания (тип течения, степень тяжести, длительность, обратимость и выраженность внешних проявлений различных нарушений), но и особенностями личности родителей [10, 34, 36]. Так, экстравертированные родители более требовательны и уделяют воспитанию ребенка меньше внимания, их отношения характеризуются высоким уровнем тревожности и напряженности. Родители-интроверты, напротив, предъявляют меньше требований, боятся потерять ребенка и сомневаются в своих воспитательных способностях. К непоследовательности и противоречивости в воспитании приводит агрессивность родителя, тогда как сенситивность ведет к повышенному контролю и ограничениям в отношении ребенка-инвалида [37]. В.В. Ткачева [10] обращает внимание на то, что дети с ДЦП остро нуждаются в постоянной эмоциональной близости с родителями и в случае невозможности позитивного взаимодействия с ними вынуждены удовлетворять эту потребность в общении с сиблингами, игрушками и домашними животными.

Значительно большее число исследований посвящено ДРО в семьях, воспитывающих детей с другими хроническими инвалидизирующими заболеваниями, такими как умственная отсталость, расстройства аутистического спектра, задержка развития, сенсорные нарушения. Результаты этих научных изысканий весьма противоречивы и не могут быть применены к семьям детей с РС и ДЦП. Заметим, однако, что в семьях детей с ОВЗ чаще встречаются негармоничные стили воспитания, в частности по типу гиперпротекции [2, 34].

Важно подчеркнуть, что ДРО претерпевают определенные изменения по мере развития и взросления ребенка [4, 38]. Мы не обнаружили лонгитюдных исследований, в которых бы изучалась динамика ДРО в семьях детей с РС и ДЦП. Попытку дифференцированного подхода к изучению ДРО в зависимости от возраста ребенка предприняли Д.Г. Пирогов и соавт. [4, 38], разделив выборку на три группы в соответствии с возрастными интервалами детей. Авторы пришли к выводу, что период наибольшей психосоциальной уязвимости родителей — кризис адаптации — приходится на первые 4–6 лет с момента постановки диагноза. В большинстве рассмотренных нами исследований не учитывались факторы, способные исказить конечный результат, к примеру, возраст, пол родителей и детей, условия социокультурной среды, тип семьи, количество и порядок рождения детей в семье.

Вопросы лечения и реабилитации

В современном мире методы лечения и реабилитации детей с особенностями здоровья многочисленны и весьма разнообразны, однако роль семьи в процессе восстановления зачастую недооценивается или полностью игнорируется. На наш взгляд, семейная система должна рассматриваться как основа для всестороннего терапевтического подхода, поскольку именно семья выполняет роль «связующего звена» между пациентом и системой оказания медицинской помощи и может стать как поддерживающим, так и дестабилизирующим фактором в процессе реабилитации ребенка [31, 39, 40].

Большинство ученых и врачей разделяют мнение, что лечебно-реабилитационный процесс должен начинаться как можно раньше, реализоваться многопрофильной командой специалистов последовательно и непрерывно на разных уровнях, при этом учитывать потребности пациента и его родителей и предоставлять семье долгосрочную поддержку [41–43]. Основными направлениями работы психолога с семьями, воспитывающими детей с ОВЗ, являются коррекция психоэмоционального состояния членов семьи, отношений в супружеской и детско-родительской подсистемах, развитие коммуникативных навыков, образовательно-просветительная деятельность, повышение уровня психолого-педагогической компетентности родителей [5, 44]. Также многие авторы подчеркивают необходимость сочетания как индивидуальных, так и групповых занятий [5, 45–47].

В настоящее время существует большое количество программ реабилитации детей-инвалидов, многие из них подтвердили свою эффективность в систематических обзорах и метаанализах. Примерами таких интервенций могут служить методика обучения родителей навыкам решения проблем по уходу за хронически больным ребенком (Problem-Solving Skills Training) [48], программа позитивного родительства (Stepping Stones Triple P), терапия принятия и ответственности (Acceptance and Commitment Therapy) [49, 50]. Также в литературе имеются данные об эффективности игротерапии, когнитивно-поведенческой, семейной и мультисистемной терапии в коррекции ДРО в семьях, воспитывающих ребенка-инвалида [51, 52]. Тем не менее до сих пор отсутствуют специализированные программы поддержки семей, воспитывающих детей с РС и ДЦП.

Заключение

Таким образом, в семьях детей с РС и ДЦП происходит деформация не только детско-родительских, но и супружеских отношений. В большинстве семей, воспитывающих детей-инвалидов, преобладают негармоничные стили воспитания. Родители отмечают снижение качества жизни, неудовлетворенность своей ролью и семейными отношениями, испытывают тревогу, депрессию, чувство вины, беспомощность, пытаются компенсировать психологическое неблагополучие сосредоточением на проблемах ребенка, зачастую жертвуя лич-

ной жизнью и досугом. Помимо этого, родители детей с РС тяготеют к чувству неопределенности, связанным с трудно контролируемым и непредсказуемым течением заболевания. Отсутствие достаточного количества научных работ по данной теме не позволяет сделать однозначные выводы о влиянии типа течения заболевания ребенка (прогрессирующее, непрогрессирующее) на особенности ДРО. Кроме того, для оценки динамики ДРО в семьях детей с РС и ДЦП и эффективности психокоррекционных вмешательств необходимо проведение лонгитудных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Majnemer A, Shevell M, Law M, et al. Indicators of distress in families of children with cerebral palsy. *Disabil Rehabil.* 2012;34(14):1202-7. doi: 10.3109/09638288.2011.638035. Epub 2012 Jan 12.
2. Шац ИК. Больной ребенок и его семья: формы и возможности психологической помощи: учеб. пособие. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2016. 303 с. [Shats IK. A sick child and his family: forms and opportunities of psychological support: a training manual. St. Petersburg: SpetsLit; 2016. 303 p. (In Russ.).]
3. Di Tella M, Perutelli V, Miele G, et al. Family Functioning and Multiple Sclerosis: Study Protocol of a Multicentric Italian Project. *Front Psychol.* 2021 Jun 9;12:668010. doi: 10.3389/fpsyg.2021.668010
4. Пирогов ДГ, Маликова ТВ, Аверин ВА, Иванова ТВ. Личностные особенности и система отношений родителей, воспитывающих детей с детским церебральным параличом (часть 1). *Психология. Психофизиология.* 2013;6(4):106-12. [Pirogov DG, Malikova TV, Averin VA, Ivanova TV. Personal characteristics and relationship system of parents raising children with cerebral palsy (part 1). *Psikhologiya. Psikhofiziologiya.* 2013;6(4):106-12 (In Russ.).]
5. Ткачева ВВ. Технологии психологического изучения семей, воспитывающих детей с отклонениями в развитии: учеб. пособие для студентов вузов, обучающихся по направлению и специальностям «Психология». Москва: УМК «Психология»; 2006. 319 с. [Tkacheva VV. Techniques for the psychological study of families raising children with developmental disabilities: a textbook. Moscow: UMK "Psikhologiya"; 2006. 319 p. (In Russ.).]
6. Kornbluh AB, Kahn I. Pediatric Multiple Sclerosis. *Semin Pediatr Neurol.* 2023 Jul;46:101054. doi: 10.1016/j.spn.2023.101054. Epub 2023 May 11.
7. Uzokova MX, Norkulov UT, Zaripov J. Current aspects of infantile cerebral palsy. *Int J Cogn Neurosci Psychol.* 2024;2(7):68-72.
8. Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, Merrick J. Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Transl Pediatr.* 2020 Feb;9(Suppl 1):S125-S135. doi: 10.21037/tp.2020.01.01
9. Куланова АА, Аринцина ИА. Сравнительное изучение эмоциональных переживаний, родительских установок и отношения к семейной роли матерей детей с РАС, с ДЦП и с типичным развитием. В сб.: Ананьевские чтения – 2021: Материалы международной научной конференции, Санкт-Петербург, 19–22 октября 2021 г. Санкт-Петербург: ООО «Скифия-принт»; 2021. С. 368-9. [Kulanova AA, Arintsina IA. Comparative study of emotional experiences, parental attitudes and attitudes towards family role of mothers of children with ASD, cerebral palsy and typical development. In: Ananyev Readings – 2021: Proceedings of the International Scientific Conference, St. Petersburg, Oct 19–22, 2021. St. Petersburg: ООО "Skifiya-print"; 2021. P. 368-9 (In Russ.).]
10. Ткачева ВВ. Система психологической помощи семьям, воспитывающим детей с отклонениями в развитии: специальность 19.00.10 «Коррекционная психология»: Автореф. дис. ... д-ра психол. наук. Нижний Новгород; 2005. 46 с. [Tkacheva VV. System of psychological assistance to families raising children with developmental disabilities: specialty 19.00.10 "Correctional Psychology": Abstract of a Doctor of Psychological Sciences dissertation. Nizhny Novgorod; 2005. 46 p. (In Russ.).]
11. Ткачева ВВ. Семья ребенка с ограниченными возможностями здоровья: диагностика и консультирование. Москва: Национальный книжный центр; 2014. 160 с. [Tkacheva VV. The family of a child with disabilities: diagnosis and counselling. Moscow: National Book Center; 2014. 160 p. (In Russ.).]
12. Сорокин ВМ. Психологическое содержание реакций родителей на факт рождения больного ребенка. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология. Социология. Педагогика.* 2008;12(3):166-71. [Sorokin VM. Psychological content of parents' reactions to the fact of giving birth to a sick child. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Psikhologiya. Sotsiologiya. Pedagogika.* 2008;12(3):166-71 (In Russ.).]
13. Гильяно АС. Особенности межличностных отношений в семьях, воспитывающих ребенка с детским церебральным параличом. *Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Психологические науки.* 2020;(1):76-91. [Gil'yano AS. Features of interpersonal relations in families raising a child with cerebral palsy. *Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo oblastnogo universiteta. Seriya: Psikhologicheskie nauki.* 2020;(1):76-91 (In Russ.).]
14. Kouzoupis AB, Paparrigopoulos T, Soldatos M, Papadimitriou GN. The family of the multiple sclerosis patient: a psychosocial perspective. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22(1):83-9. doi: 10.3109/09540261003589588
15. Тимофеева ИВ. Особенности родительно-детских отношений в семьях, имеющих детей с детским церебральным параличом, с позиции теории семейных систем. *Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена.* 2011;(139):59-66. [Timofeeva IV. Features of parent-child relations in families with children with cerebral palsy from the perspective of family systems theory. *Izvestiya Rossiiskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. A.I. Gertsena.* 2011;(139):59-66 (In Russ.).]
16. Целевич ТИ. Особенности социально-педагогического сопровождения семьи, воспитывающей ребенка с тяжелыми двигательными нарушениями вследствие ДЦП. *Вестник Университета Российской академии образования.* 2007;(4):44-6. [Tselevich TI. Features of socio-pedagogical support of a family raising a child with severe motor disorders due to cerebral palsy. *Vestnik Universiteta Rossiiskoy akademii obrazovaniya.* 2007;(4):44-6 (In Russ.).]
17. Geuze L. "Continuously struggling for balance": The lived experiences of Dutch parents caring for children with profound intellectual and multiple disabilities. *Glob Qual Nurs Res.* 2023;48(2):161-71. doi: 10.1177/2333936211028170
18. Hinton D, Kirk S. Living with uncertainty and hope: A qualitative study exploring parents' experiences of living with childhood multiple sclerosis. *Chronic Illn.* 2017 Jun;13(2):88-99. doi: 10.1177/1742395316664959. Epub 2016 Aug 17.

19. Pousada M, Guillaumon N, Hernandez-Encuentra E. Impact of caring for a child with cerebral palsy on the quality of life of parents: a systematic review of the literature. *J Devel Phys Disabil.* 2013;2:545-77. doi: 10.1007/s10882-013-9332-6
20. Schertz M, Karni-Visel Y, Tamir A, et al. Family quality of life among families with a child who has a severe neurodevelopmental disability: Impact of family and child socio-demographic factors. *Res Dev Disabil.* 2016 Jun-Jul;53:54-95-106. doi: 10.1016/j.ridd.2015.11.028. Epub 2016 Feb 10.
21. Wang Y, Huang Z, Kong F. Parenting stress and life satisfaction in mothers of children with cerebral palsy: The mediating effect of social support. *J Health Psychol.* 2020 Mar;25(3):416-25. doi: 10.1177/1359105317739100. Epub 2017 Nov 13.
22. Park EY. Relationship among Gross Motor Function, Parenting Stress, Sense of Control, and Depression in Mothers of Children with Cerebral Palsy. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Sep 2;18(17):9285. doi: 10.3390/ijerph18179285
23. Тихомирова ВС, Исаев ДН. Отношение матерей к воспитываемым ими детям-дошкольникам с церебральным параличом, и психологическая помощь семье. *Детская и подростковая реабилитация.* 2011;2(17):88-97. [Tikhomirova VS, Isaev DN. Mothers' attitudes towards their preschool children with cerebral palsy and psychological support for the family. *Det'skaya i podrostkovaya reabilitatsiya.* 2011;2(17):88-97 (In Russ.)].
24. Barfoot J, Meredith P, Ziviani J, Whittingham K. Parent-child interactions and children with cerebral palsy: An exploratory study investigating emotional availability, functional ability, and parent distress. *Child Care Health Dev.* 2017 Nov;43(6):812-22. doi: 10.1111/cch.12493. Epub 2017 Jul 23.
25. Uccelli MM. The impact of multiple sclerosis on family members: a review of the literature. *Neurodegener Dis Manag.* 2014;4(2):177-85. doi: 10.2217/nmt.14.6
26. Ткаченко ЕС. Медико-социальный портрет семей, воспитывающих детей с детским церебральным параличом. *Казанский медицинский журнал.* 2017;98(6):1040-3. [Tkachenko ES. Medico-social portrait of families bringing up children with infantile cerebral palsy. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2017;98(6):1040-3 (In Russ.)].
27. Scorgie K, Sobsey D. Transformational outcomes associated with parenting children who have disabilities. *Ment Retard.* 2000 Jun;38(3):195-206. doi: 10.1352/0047-6765(2000)038<0195:TOAWPC>2.0.CO;2
28. Messmer Uccelli M, Traversa S, Trojano M, et al. Lack of information about multiple sclerosis in children can impact parents' sense of competency and satisfaction within the couple. *J Neurol Sci.* 2013 Jan 15;324(1-2):100-5. doi: 10.1016/j.jns.2012.10.010. Epub 2012 Nov 8.
29. Бойко ЕА, Аркуша ЛМ, Быкова ОВ и др. Особенности детско-родительских отношений в семьях детей с нарушениями опорно-двигательного аппарата. В сб.: Сборник тезисов II ежегодной междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей», Москва, 15–16 ноября 2012 г. Москва: Ассоциация экспертов по детскому церебральному параличу и сопряженным заболеваниям; 2012. С. 35-6. [Boyko EA, Arkusha LM, Bykova OV, et al. Peculiarities of child-parent relations in families of children with musculoskeletal disorders. In: Collection of abstracts of the II annual interdisciplinary scientific and practical conference with international participation "Cerebral palsy and other movement disorders in children", Moscow, Nov 15–16, 2012. Moscow: Association of Experts on Cerebral Palsy and Related Diseases; 2012. P. 35-6 (In Russ.)].
30. Бойко ЕА, Иванчук ЕВ, Латий КР и др. Особенности детско-родительских отношений и семейной системы в семьях подростков, больных рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(Прил.1):20-4. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1S-20-24 [Boyko EA, Ivanchuk EV, Latii KR, et al. Parent-child relationship and family system characteristics in families of adolescents with multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(Suppl. 1):20-4. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1S-20-24 (In Russ.)].
31. Seo JY, Lee HJ, You MA. [Factors Influencing Burnout among Mothers of Children with Cerebral Palsy]. *J Korean Acad Nurs.* 2017 Apr;47(2):233-41 (In Korean). doi: 10.4040/jkan.2017.47.2.233
32. Till C, Udler E, Ghassemi R, et al. Factors associated with emotional and behavioral outcomes in adolescents with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012 Aug;18(8):1170-80. doi: 10.1177/1352458511433918. Epub 2012 Jan 30.
33. Sadowska M, Sarecka-Hujar B, Kopyta I. Cerebral Palsy: Current Opinions on Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification and Treatment Options. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 Jun 12;16:1505-18. doi: 10.2147/NDT.S235165
34. Гильяно АС. Проблемы психосоциальной помощи родителям, воспитывающим ребенка с детским церебральным параличом. В кн.: Новиков ГВ, Умняшов ИБ, редакторы. Развитие психолого-педагогической компетентности родителей обучающихся: Сборник научных трудов. Москва: МГППУ; 2017. С. 87-94. [Gil'yano AS. Problems of psychosocial support for parents raising a child with cerebral palsy. In: Novikov GV, Umnyashov IB, editors. Development of psychological and pedagogical competence of parents of students: Collection of scientific papers. Moscow: MGPPU; 2017. P. 87-94 (In Russ.)].
35. Киселева ТГ, Рогунова ЮВ. Психологические особенности детско-родительских отношений в семьях, воспитывающих детей с интеллектуальными нарушениями. *Мир науки. Педагогика и психология.* 2022;10(2). Доступно по ссылке: <https://mir-nauki.com/PDF/19PSMN222.pdf> (дата обращения 05.08.2024). [Kiseleva TG, Rogunova YuV. Psychological features of child-parent relations in families raising children with intellectual disabilities. *Mir nauki. Pedagogika i psikhologiya.* 2022;10(2). Available at: <https://mir-nauki.com/PDF/19PSMN222.pdf> (accessed 05.08.2024) (In Russ.)].
36. Михалькова ЕИ, Радченко СА. Особенности детско-родительских отношений в семьях, воспитывающих особенных детей. В сб.: Science and Technology Research – 2023: сборник статей Международной научно-практической конференции, Петрозаводск, 13 февраля 2023 г. Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука»; 2023. С. 134-40. [Mikhalkova EI, Radchenko SA. Peculiarities of child-parent relations in families raising special children. In: Science and Technology Research – 2023: Collection of articles from the International Scientific and Practical Conference, Petrozavodsk, Feb 13, 2023. Petrozavodsk: International Center for Scientific Partnership "New Science"; 2023. P. 134-40 (In Russ.)].
37. Иванова ВС, Гребенникова ЕВ, Шелехов ИЛ. Личностные особенности матерей и родительско-детские отношения в семьях, воспитывающих детей-инвалидов с детским церебральным параличом. *Научно-педагогическое обозрение.* 2017;2(16):48-53. [Ivanova VS, Grebennikova EV, Shelekhov IL. Personal characteristics of mothers and parent-child relations in families raising disabled children with cerebral palsy. *Nauchno-pedagogicheskoeobozrenie.* 2017;2(16):48-53 (In Russ.)].
38. Пирогов ДГ, Маликова ТВ, Аверин ВА, Иванова ТВ. Психологические защиты и копинги родителей, воспитывающих детей с детским церебральным параличом (часть 2). *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология.* 2014;7(1):68-76. [Pirogov DG, Malikova TV, Averin VA, Ivanova TV. Psychological defences and coping of parents raising children with cerebral palsy (part 2). *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Psikhologiya.* 2014;7(1):68-76 (In Russ.)].
39. Бойко ЕА, Иванчук ЕВ, Латий КР и др. Психосоциальные последствия и функционирование семьи детей и подростков, больных рассеянным склерозом. Обзор зарубежных исследований. *Детская и подростковая реабилитация.* 2021;1(44):48-52.

- [Boyko EA, Ivanchuk EV, Latii KR, et al. Psychosocial outcomes and family functioning of children and adolescents with multiple sclerosis. A review of foreign studies. *Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya*. 2021;1(44):48-52 (In Russ.)].
40. Баландина ЛЛ. Социально-психологические аспекты родительства в семьях, воспитывающих детей с ограниченными возможностями здоровья. *Вестник Пермского государственного гуманитарно-педагогического университета. Психологические и педагогические науки*. 2019;1(2):37-45.
- [Balandina LL. Socio-psychological aspects of parenting in families raising children with disabilities. *Vestnik Permskogo gosudarstvennogo humanitarno-pedagogicheskogo universiteta. Psikhologicheskie i pedagogicheskie nauki*. 2019;1(2):37-45 (In Russ.)].
41. Ткачева ВВ. Компетенции родителей в области специальной педагогики и специальной психологии как важнейшее условие воспитания, обучения и социализации ребенка с ограниченными возможностями здоровья. *Наука и школа*. 2023;(3):87-95. doi:10.31862/1819-463X-2023-3-87-95.
- [Tkacheva VV. The competence of parents in the field of special pedagogy and special psychology as the most important condition for the upbringing, training and socialization of a child with disabilities. *Nauka i shkola*. 2023;(3):87-95 (In Russ.)].
42. Momsen AH, Ortenblad L, Maribo T. Effective rehabilitation interventions and participation among people with multiple sclerosis: An overview of reviews. *Ann Phys Rehabil Med*. 2022 Jan;65(1):101529. doi: 10.1016/j.rehab.2021.101529. Epub 2022 Jan 25.
43. Ткаченко ЕС, Голева ОП, Щербakov ДВ, Халикова АР. Детский церебральный паралич: состояние изученности проблемы (Обзор). *Мать и дитя в Кузбассе*. 2019;2(77):4-9.
- [Tkachenko ES, Goleva OP, Shcherbakov DV, Khalikova AR. Cerebral Palsy in Children: State of the Art (Review). *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2019;2(77):4-9 (In Russ.)].
44. Ткаченко ИВ, Евдокимова ЕВ. Детско-родительские отношения в семье, воспитывающей ребенка с ограниченными возможностями здоровья: феноменология, диагностика, психологическая помощь. Армавир: РИО АГПУ; 2019. 187 с.
- [Tkachenko IV, Evdokimova EV. Child-parent relations in a family bringing up a child with disabilities: phenomenology, diagnostics, psychological assistance. Armavir: RIO AGPU; 2019. 187 p. (In Russ.)].
45. Krupp LB, Rintell D, Charvet LE, et al. Pediatric multiple sclerosis: Perspectives from adolescents and their families. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S4-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000002879
46. Kingsnorth S, Rudzik AEF, King G, McPherson AC. Residential immersive life skills programs for youth with disabilities: a case study of youth developmental trajectories of personal growth and caregiver perspectives. *BMC Pediatr*. 2019 Nov 6;19(1):413. doi: 10.1186/s12887-019-1793-z
47. Мазурова НВ, Подольская ТА. Психолого-педагогическая помощь родителям детей с тяжелыми нарушениями здоровья: основные направления и возможности. *Национальный психологический журнал*. 2016;1(21):70-7.
- [Mazurova NV, Podol'skaya TA. Psycho-pedagogical assistance to parents of children with severe disabilities: main directions and opportunities. *Natsional'nyy psikhologicheskii zhurnal*. 2016;1(21):70-7 (In Russ.)].
48. Zhou T, Luo Y, Xiong W, et al. Problem-Solving Skills Training for Parents of Children With Chronic Health Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatr*. 2024 Mar 1;178(3):226-36. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.5753
49. Whittingham K, Sheffield J, Mak C, et al. Parenting Acceptance and Commitment Therapy: An RCT of an online course with families of children with CP. *Behav Res Ther*. 2022 Aug;155:104129. doi: 10.1016/j.brat.2022.104129. Epub 2022 May 26.
50. Novak I, Morgan C, Fahey M, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020 Feb 21;20(2):3. doi: 10.1007/s11910-020-1022-z
51. Eccleston C, Fisher E, Law E, et al. Psychological interventions for parents of children and adolescents with chronic illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 15;4(4):CD009660. doi: 10.1002/14651858.CD009660.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 18;3:CD009660. doi: 10.1002/14651858.CD009660.pub4
52. Ждакаева ЕИ. Игровая терапия как средство коррекции деструктивных детско-родительских отношений. *Омский научный вестник*. 2011;6(102):160-3.
- [Zhdaakaeva EI. Play therapy as a means of correcting destructive child-parent relationships. *Omskiy nauchnyy vestnik*. 2011;6(102):160-3 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.09.2024/26.11.2024/27.11.2024

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.

Бойко Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-1166-6222>
Малыгин В.Л. <https://orcid.org/0000-0002-0269-7361>
Глушенко Е.И. <https://orcid.org/0009-0008-8273-6025>

Витамины и другие нутриенты, поддерживающие гомеостаз оксида азота и противодействующие формированию эндотелиопатии



Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.¹, Чучалин А.Г.², Майорова Л.А.^{1,3}

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

³ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет», Иваново

¹Россия, 211933, Москва, ул. Вавилова, 4; ²Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1; ³Россия, 153000, Иваново, Шереметевский просп., 7

Регуляция уровней оксида азота (NO) в крови — неотъемлемый компонент поддержки цереброваскулярного и сердечно-сосудистого кровотока. На выработку NO в эндотелии сосудов влияют многочисленные факторы, в том числе обеспеченность макро- и микронутриентами. В работе представлены результаты систематизации данных о связях обмена NO с нутриентными факторами. Особое внимание уделено влиянию витаминов группы В (фолаты, витамины В₁, В₂, В₇ и В₁₂) и микробиома на эндотелиальную функцию сосудов, активность NO-синтетазы и предотвращение оксидативно-нитрозативного стресса. Коррекция дефицитов соответствующих витаминов (группы В, А, С, Е, D₃), магния и кальция служит важным компонентом профилактики стрессовых состояний и широкого круга заболеваний нервной системы, связанных с эндотелиальной дисфункцией.

Ключевые слова: эндотелиопатия; полиорганный патология; гомеостаз оксида азота; фолаты; витамин В₁₂; нутрицевтики; питание.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Чучалин АГ, Майорова ЛА. Витамины и другие нутриенты, поддерживающие гомеостаз оксида азота и противодействующие формированию эндотелиопатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):89–96. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-89-96

Vitamins and other nutrients that support nitric oxide homeostasis and counteract the development of endotheliopathy

Torshin I.Yu.¹, Gromova O.A.¹, Chuchalin A.G.², Mayorova L.A.^{1,3}

¹Federal Research Center “Informatics and Control”, Russian Academy of Sciences, Moscow; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo

¹44, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ³7, Sheremetevskiy Prosp., Ivanovo 153000

Regulation of blood nitric oxide (NO) levels is an essential component of maintaining cerebrovascular and cardiovascular blood flow. The production of NO in the vascular endothelium is influenced by numerous factors, including the supply of macro- and micronutrients. This article presents the results of systematization of data on the relationship between NO metabolism and nutrient factors. Particular attention is paid to the effect of group B vitamins (folates, vitamins B₁, B₂, B₇ and B₁₂) and the microbiome on vascular endothelial function, NO synthase activity and the prevention of oxidative-nitrosative stress. The correction of deficiencies in these vitamins (group B, A, C, E, D₃), magnesium and calcium is an important part of the prevention of stress and a variety of diseases of the nervous system associated with endothelial dysfunction.

Keywords: endotheliopathy; multiple organ pathology; nitric oxide homeostasis; folates; vitamin B₁₂; nutraceuticals; nutrition.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Chuchalin AG, Mayorova LA. Vitamins and other nutrients that support nitric oxide homeostasis and counteract the development of endotheliopathy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(6):89–96. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-89-96

Двухвалентный оксид азота (NO) — уникальная сигнальная молекула, регулирующая не только тонус сосудов и обмен кислорода, но и митохондриальную функцию, гомеостаз нейротрансмиттеров, сокращение скелетных мышц [1]. Нарушения обмена NO отрицательно влияют на регуляцию артериального давления (АД), при-

водя к формированию гипертонических состояний и повреждениям сосудов головного мозга, способствуя развитию нейродегенерации, снижению познавательной способности и деменции. Нарушения обмена NO усиливают проявление неврологических долгосрочных эффектов COVID-19 [2].

Имеется положительный опыт применения ингаляционного оксида азота с помощью аппарата, синтезирующего его из воздуха, при легочных и сердечно-сосудистых заболеваниях и при умеренных когнитивных нарушениях [3].

Важным аспектом коррекции нарушений обмена NO является использование специальной диеты и определенных макро- и микронутриентов. Данный подход весьма перспективен для терапии и профилактики различных неврологических заболеваний, в том числе регуляции АД и неврологических проявлений постковидного синдрома.

У здорового человека отклик выработки NO в эндотелии сосудов на различные стимулы происходит посредством биосинтеза NO из аргинина NO-синтетазой и/или последовательного восстановления нитрата до нитрита и затем до NO [2]. При наличии той или иной патологии, затрагивающей состояние эндотелия сосудов, формируется своего рода «недостаточность» NO, связанная с недостаточной или несвоевременной выработкой NO в эндотелии. Одной из причин такой функциональной недостаточности NO являются дефициты макро- и микронутриентов.

Целью настоящей работы была систематизация информации об использовании микронутриентов и фармаконутрицевтиков как способа модуляции уровней NO на фоне патологии различных органов и систем организма, в том числе центральной нервной системы и сосудов. Методами топологического анализа данных был изучен массив из всех имеющихся к настоящему времени публикаций по этому вопросу ($n = 26\,103$). Используемая методология вычислительной лингвистики была описана ранее [4].

Результаты систематического компьютерного анализа исследований

По запросу «nitric oxide» в базе биомедицинских публикаций PubMed было найдено 198 480 статей, а по запросу «nitric oxide AND (vitamin OR vitamins OR magnesium OR zinc OR folate OR folic OR iron OR selenium OR copper OR calcium OR pyridoxine OR cyanocobalamin OR thiamine OR riboflavin OR niacin OR myoinositol OR D-chiroinositol OR PUFA OR polyunsaturated OR biotin OR coenzyme Q10 OR Dietary Supplements [MeSH Terms] OR Fruit and Vegetable Juices [MeSH Terms])» – 26 103 статьи.

После загрузки данной выборки был проведен анализ этих 26 103 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям влияния микронутриентов на уровни NO. Для нахождения наиболее информативных ключевых слов было проведено сравнение с контрольной выборкой из 26 103 текстов, случайно выбранных из 381 145 публикаций, найденных по запросу «Dose-Response Relationship, Drug [MeSH Terms] AND (Animals [MeSH Terms] OR Humans [MeSH Terms] OR Rats [MeSH Terms] OR Cells, Cultured [MeSH Terms]) NOT nitric NOT oxide». Эти массивы публикаций анализировались с использованием топологического и метрического подходов к анализу данных [4].

Кластерный анализ с последующим экспертным анализом позволил выделить наиболее интересные, на наш взгляд, направления клинических исследований участия микронутриентов в гомеостазе NO: 1) выработка NO из аргинина посредством NO-синтетазы; 2) нитрат-содержащие продукты; 3) фолаты и витамин B_{12} в гомеостазе NO, в том числе эффекты химических модификаций витамина B_{12} на NO; 4) эффекты других витаминов группы B (B_1 , B_2 , B_7), ви-

таминов-антиоксидантов C и E, гормоноподобных витаминов D_3 и A; 5) эффекты магния и кальция; 6) участие микробиома в выработке NO.

NO-синтетазы и выработка NO из L-аргинина

Сниженная биодоступность аргинина характерна для пациентов с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом (СД) 2-типа и диабетической невропатией [5]. У пациентов с дизрегуляцией тонуса бронхов дотация L-аргинина в течение 1 ч увеличивают уровень NO (FeNO) на 5,5 ppb ($p < 0,001$) [6].

NO – продукт активности фермента эндотелиальной NO-синтетазы (eNOS). Синтез NO в эндотелиоцитах возможен при взаимодействии синтазы окиси азота с кальмодулином, что стимулирует биосинтез NO из L-аргинина. NO-синтетаза требует сразу шесть кофакторов для синтеза NO: флавинаденина динуклеотид (ФАД, производное *витамина B₂*), флавиномононуклеотид (ФМН, производное *витамина B₂*), железосодержащий гем, никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ, производное *витамина PP*), тетрагидробиоптерин (BH4) и *кальций* в составе кальмодулина.

Метаанализ 21 клинического исследования пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) подтвердил связь между аргинином и *фолатным циклом* с участием витаминов B_6 и B_{12} . При ХОБЛ отмечены низкие уровни фолатов ($p = 0,009$) и повышенное содержание гомоцистеина ($p < 0,001$) на фоне окислительного стресса и снижения уровня NO [7].

Активность NO-синтетазы требует подавления *избыточной активности фермента аргиназы*, так как при избыточной активности аргиназы развивается эндотелиопатия. Аргиназа, превращая L-аргинин в мочевины и L-орнитин, тормозит выработку NO путем: 1) удаления L-аргинина, субстрата NO-синтетазы; 2) стимулирования образования супероксида и пероксинитрита, которые нейтрализуют NO; 3) ингибирования биосинтеза белка NOS и сенсибилизации NOS к его эндогенному ингибитору, асимметричному диметил-L-аргинину (ADMA). Повышение активности аргиназы отмечено при гипертензии, старении, цереброваскулярной патологии, ишемической болезни сердца и СД 2-го типа. Апробируются ингибиторы аргиназы для фармакотерапии эндотелиальной дисфункции [8].

Следует отметить, что уровни ADMA, ингибирующего NO-синтетазу, ассоциированы с когнитивными нарушениями и деменцией у пожилых. В частности, у пожилых (средний возраст $65,5 \pm 7,5$ года) с психологическим дистрессом, оцененным по шкале Кесслера (K10), уровни ADMA в крови были значимо повышены на 6% [9].

Продукты – концентраторы нитрата

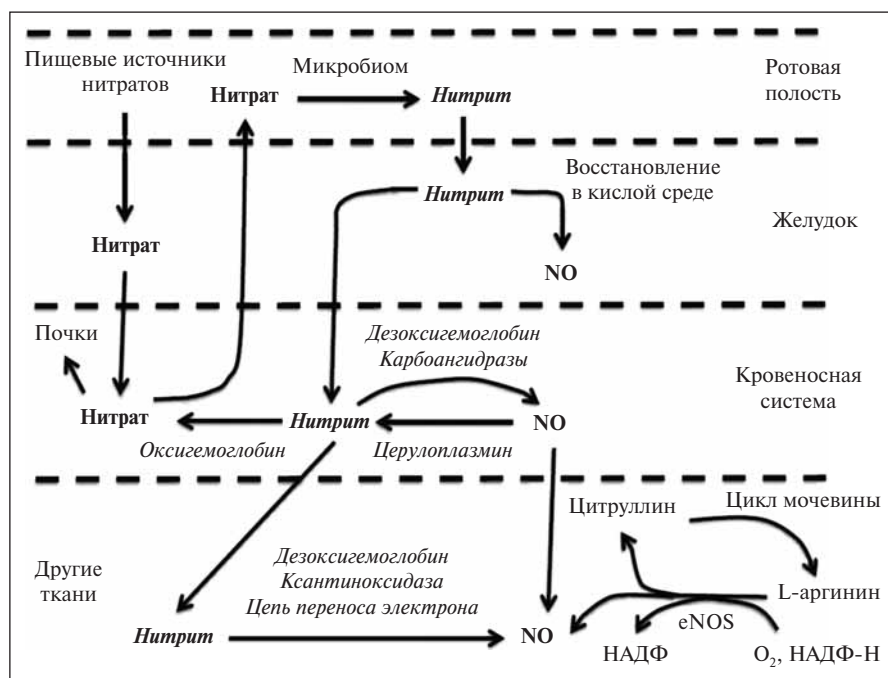
Увеличение концентраций NO_3^- и NO_2^- в крови позволяет генерировать NO либо *ферментативными* (нитрат-/нитритредуктазы, ксантинооксидоредуктаза, ферменты дыхательной цепи, альдегидоксидаза), либо *неферментативными* методами (особенно в условиях гипоксии и низкого pH). Иначе говоря, помимо активности NO-синтетазы eNOS, NO может также вырабатываться путем восстановления неорганического нитрата до нитрита, а затем до NO. Содержание нитратов в пище влияет на общий метаболизм NO и переносимость физических нагрузок у спортсменов.

NO, синтезируемый из нитратов/нитритов, проявляет те же кардиопротекторные и нейропротекторные свойства, что и NO, вырабатываемый из аргинина посредством активности фермента eNOS [10] (см. рисунок).

Повышенное потребление нитратов улучшает здоровье сердечно-сосудистой и цереброваскулярной системы и, следовательно, может способствовать улучшению состояния пациентов с деменцией. В крупномасштабном исследовании (9149 участников старше 25 лет) потребление нитратов растительного, овощного, естественного животного происхождения и переработанного мяса (где нитрат является разрешенной добавкой) оценивалось с помощью опросника диеты из 74 пунктов. За 17 лет наблюдений зарегистрировано 93 смерти (1,0%), связанных с деменцией, из общего числа 1237 смертей (13,5%). Участники с наибольшим потреблением нитратов растительного происхождения (медианное потребление 98 мг/сут) характеризовались на 57%

более низким риском смертности, связанным с деменцией [относительный риск (ОР) 0,43; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,22–0,87], по сравнению с участниками с наименьшим потреблением нитратов растительного происхождения (медианное потребление 35 мг/сут) [11].

Сок свеклы, являясь источником нитратов и других вазоактивных молекул, *снижает повышенное АД, улучшает функцию эндотелия сосудов и тормозит атеросклероз крупных артерий*. Обзор 11 исследований подтвердил, что свекольный сок может снижать АД через нитрат/нитрит/NO-зависимые пути и другие механизмы, связанные с компонентами метаболома свеклы (*Beta Vulgaris*) [12]. Метаанализ 27 исследований подтвердил положительное влияние сока свеклы на *уменьшение жесткости артерий* (скорость пульсовой волны $-0,27$ м/с; $p=0,04$), вазоконстрикции (вазодилатация $+0,62\%$; $p=0,002$) [13], что способствует значимому снижению АД.



Пути биосинтеза NO. Показаны два маршрута образования NO. Во-первых, NO вырабатывается посредством синтетазы eNOS при окислении L-аргинина с образованием L-цитруллина. Во-вторых, NO вырабатывается при восстановлении нитратов из пищи до нитритов, а затем до NO. Нитрат восстанавливается во рту бактериями микробиома до нитрита. Нитрит, поступающий в ЖКТ, преобразуется в NO путем кислотного восстановления при участии витамина C и полифенолов. Большая часть нитрита всасывается в кровеносную систему, где он восстанавливается до NO дезоксигемоглобином, редуктазами, ксантиноксидазой, цепью переноса электронов и т. д. NO может быть преобразован обратно в нитрит и нитрат путем окисления церулоплазмином и оксигемоглобином NO biosynthesis pathways. Two routes of NO formation are shown. Firstly, NO is produced by eNOS synthetase during the oxidation of L-arginine with the formation of L-citrulline. Secondly, NO is produced during the reduction of nitrates from food to nitrites, and then to NO. Nitrate is reduced in the mouth by microbiome bacteria to nitrite. Nitrite entering the gastrointestinal tract is converted to NO by acid reduction with the participation of vitamin C and polyphenols. Most of the nitrite is absorbed into the bloodstream where it is reduced to NO by deoxyhaemoglobin, reductases, xanthine oxidase, the electron transport chain, etc. NO can be converted back to nitrite and nitrate by oxidation by ceruloplasmin and oxyhaemoglobin

Фолаты и витамин B₁₂ в гомеостазе NO

Фолаты играют важную роль в рециркуляции тетрагидроптерина (BH₄), входящего в состав NO-синтетазы. Гипергомоцистеинемия на фоне дефицита фолатов, витамина B₁₂ и витамина B₆ связана с окислительно-нитрозативным стрессом, тромбозом и хроническим воспалением, активацией макрофагов [14], резким снижением чувствительности эндотелия к NO, усилением атеросклеротических поражений сосудов головного мозга и повышением свертывания крови [15]. Курение, способствуя снижению концентрации фолатов и витамина B₁₂, повышает уровень гомоцистеина и тормозит выработку NO [16]. Эти фундаментальные факты биохимии указывают на важность фолатов и их синергиста – витамина B₁₂ – для обмена NO.

Действительно, прогрессирование эндотелиальной дисфункции при различных заболеваниях цереброваскулярной и сердечно-сосудистой систем взаимосвязано с гипергомоцистеинемией, дефицитом биосинтеза NO, фолатов и цианокобаламина [17].

В исследовании случай-контроль дотации фолиевой кислоты нормализовали транскриптом эндотелиальных клеток-предшественников у пациентов с СД 1-го типа. Терапия фолиевой кислотой приближала профиль экспрессии генов эндотелиальных клеток-предшественников у пациентов с СД 1-го типа к транскриптомному профилю здоровых контролей. Редактирование активности генов путем нормализации уровней фолатов восстанавливало чувствительность эндо-

тения сосудов к NO через факторы транскрипции ID1 и MAFF [18].

Лечение пациентов с гипергомоцистеинемией витамином B_{12} и фолатами влияет на вазодилатацию и на обмен NO. По сравнению со здоровыми людьми, у пациентов с гипергомоцистеинемией наблюдались значительно более низкие средние уровни продуктов NO (нитраты, нитриты) в плазме крови ($12,1 \pm 9$ мкМ, контроль — $24,6 \pm 10$ мкМ; $p < 0,001$), ослабленный вазодилататорный ответ на пробу с ацетилхолином ($p < 0,01$). Лечение данных пациентов фолиевой кислотой (5 мг/сут, 12 мес) увеличило уровень конечных продуктов NO на 121% (95% ДИ 72–170%), а вазодилататорный ответ на ацетилхолин — на 124% (95% ДИ 36–212%) [19].

Модификации витамина B_{12} и биосинтез NO

Витамин B_{12} широко используется в неврологии в качестве противоболевого средства (особенно в сочетании с витаминами B_1 и B_6). Следует подчеркнуть, что молекула NO весьма специфично взаимодействует с кобириновым ядром различных химических вариантов витамина B_{12} . NO координируется с кобаламином (II) при всех значениях pH, а кобаламин (III) не реагирует с NO при нейтральном pH. При низком pH кобаламин (III) реагирует с NO посредством двух-этапного процесса, в котором кобаламин (III) восстанавливается до кобаламина (II). Исследования реакций с кобинамидом показали, что как кобинамид (II), так и кобинамид (III) легко реагируют с NO при всех значениях pH. Сродство кобинамида (II) к NO настолько велико, что данная химическая модификация витамина B_{12} может иметь важное биомедицинское применение в качестве сенсора NO [20].

Однако влияние витамина B_{12} на биосинтез NO практически не связано с прямым взаимодействием NO и различных модификаций витамина B_{12} , а обусловлено незаменимым участием витамина B_{12} в цикле обмена фолатов. Фармакотерапия, включающая внутривенное введение высоких доз различных форм витамина B_{12} , может быть полезной для пациентов с полиорганной патологией в критическом состоянии [21].

В эксперименте аквакобаламин, влияя на метаболизм NO у мышей, предотвращал гипотензию и снижал смертность, вызванную бактериальными липополисахаридами. Аквакобаламин (20 мг/кг внутривенно), введенный за 30 мин до липополисахаридов (16 мг/кг внутривенно), снижал 24-часовую смертность с 80 до 50%, а 96-часовую смертность — со 100 до 60%. Другая форма витамина B_{12} , цианокобаламин, снижала 24-часовую смертность с 85 до 70% [22]. Витамин B_{12} снижал вызванные трамадолом окислительный стресс, эндокринный дисбаланс, апоптоз и регулировал экспрессию NO/iNOS/NF- κ B у крыс [23].

Ранее нами было проведено сравнительное хемореактивное исследование различных форм витамина B_{12} (цианокобаламина, аквакобаламина, гептаметилового эфира цианоаквакобириновой кислоты, гептаметилового эфира дицианокобириновой кислоты и стабильного желтого корриноида). Хемонейроцитологический анализ этой группы соединений показал, что цианокобаламин и аквакобаламин могут обладать наибольшими нейропротекторными эффектами: увеличение концентрации веществ на 1 ммоль/л приводит к увеличению выживаемости нейронов на 25% [24].

Мы показали, что полусинтетическое производное витамина B_{12} (гептаметиловый эфир цианоаквакобирино-

вой кислоты) проявляет биологическую активность *in vivo* [25]. Специфическая черта этого класса соединений — формирование молекулярных сборок на интерфейсах [26–29]. Самосборка является ключевым процессом в формировании наночастиц, в том числе биоактивных соединений с улучшенными по сравнению с исходными соединениями свойствами [30, 31]. Была продемонстрирована возможность самосборки соединений в 2D- и 3D-наноструктуры, обладающие контролируемыми свойствами [32–36]. Получение подобных наночастиц лекарственных препаратов и исследование их свойств *in vitro* и *in vivo* — зарождающееся направление в наномедицине. Мы сообщили о полученных таким способом наночастицах производного витамина B_{12} (гептабутилового эфира цианоаквакобириновой кислоты) [37]. Они обладают уникальными свойствами. Помимо воспроизведения функциональных свойств комплексов витамина B_{12} с белками в живых организмах, наночастицы демонстрируют важные преимущества и по сравнению с самим витамином B_{12} . Они более эффективны в реакциях восстановления/выделения кислорода и в превращениях в другие формы. Такие наночастицы могут стать альтернативной формой лекарственных средств, широко используемых в медицине (в частности, витамина B_{12}).

Недавно нами были продемонстрированы первый пример формирования подобных наночастиц в белковых нанонесителях и нейропротекторная активность *in vivo* этой собственной наноформы препарата [38]. Изучено влияние инкапсулированных препаратов на характер и тяжесть первично-генерализованных судорог у крыс, вызванных фармакотоксикантом тиосемикарбазидом. Наилучшее влияние инкапсуляции на эффективность препаратов было достигнуто в случае производного витамина B_{12} , сформировавшего наночастицы, биодоступность которого как нейропротектора не изменилась при введении в частицы бычьего сывороточного альбумина, т. е. при введении этого препарата в свободной форме и в наноформе выжило 33% животных. Без введения препаратов выживших крыс не наблюдалось.

Проведено экспериментальное исследование, указывающее на то, что нейропротекторные свойства производных витамина B_{12} могут быть связаны с функцией фолатов и осуществляться при участии NO. Так, были показаны нейропротекторные эффекты производного витамина B_{12} метилкобаламина при использовании клеточной модели глутаматного стресса на кортикальных нейронах. Цитотоксичность глутамата также предотвращалась воздействием S-аденозилметионина, который образуется в метаболическом пути метаболизма фолат/ B_{12} / B_6 . Воздействие метилкобаламина и S-аденозилметионина также подавляло цитотоксичность, вызванную нитропруссидом, который вмешивается в физиологический гомеостаз NO [39].

Другие витамины группы B

Как было отмечено выше, витамин B_2 (рибофлавин) необходим для биосинтеза двух коферментов NO-синтетазы: ФАД и ФМН. В клиническом исследовании беременных ($n=154$) дефицит рибофлавина был связан с повышенным риском преэклампсии. В группе беременных с дефицитом рибофлавина значительно чаще встречались случаи преэклампсии (29%), чем в группе с достаточным количеством рибофлавина (8%; $p < 0,001$) [40].

Тиаминпирофосфат (витамин В₁) участвует в регуляции синтеза NO в эндотелиоцитах. В клетках тиамин фосфорилируется тиаминпирофосфокиназой и превращается в активную форму витамина В₁ — тиаминпирофосфат. Экзогенное введение тиаминпирофосфата влияет на активность митохондрий и биосинтез NO [41].

Продemonстрирован NO-зависимый нейропротекторный потенциал **витамина В₇ (биотина)** в высоких дозах (100 мг/сут) в контексте торможения прогрессирования рассеянного склероза. Эффект биотина связан с противовоспалительным действием и со стимуляцией активности растворимой гуанилатциклазы (синтезирует циклический гуанозинмонофосфат — цГМФ) при участии NO [42].

Витамины-антиоксиданты

Избыток активных форм кислорода может адсорбироваться витаминами-антиоксидантами. Исследования показывают, что аскорбиновая кислота (также известная как аскорбат или витамин С) может восстанавливать радикал ВН₃ до ВН₄, предотвращая реакцию радикала ВН₃ с другими свободными радикалами (в частности, супероксидом и пероксинитритом) [43].

Витамин С повышает чувствительность к NO эндотелия сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца, гиперхолестеринемией, гипергомоцистеинемией и инсулинорезистентностью [44]. Витамин С повышает биодоступность NO с участием тетрагидробиоптерина (ВН₄), фолат-зависимого кофактора эндотелиальной eNOS [45].

Витамин Е — жирорастворимый антиоксидантный витамин. Окисленный липопротеин низкой плотности стимулирует эндотелиальные клетки к производству воспалительных маркеров, оказывает цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки, подавляет подвижность тканевых макрофагов и ингибирует вазодилатацию, вызванную NO. Витамин Е противодействует этим процессам и предотвращает образование атеросклеротических бляшек [46]. Витамин Е (200 МЕ/сут, 27 нед) у пациентов 20–60 лет с начальной формой артериальной гипертензии снижал систолическое (на 24%; плацебо — на 1,6%) и диастолическое АД (на 12,5%; плацебо — на 6,2%) путем регуляции секреции NO [47].

Витамин D₃, генерация NO и эндотелий

В эндотелиоцитах витамин D₃ регулирует синтез NO, воздействуя на активность eNOS. Дефицит витамина D₃ приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окислительному стрессу и дисрегуляции биосинтеза NO [48]. Витамин D₃ противодействует формированию активных форм кислорода и улучшает антиоксидантную способность, усиливая активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы и др.) и снижая уровни медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли α, интерлейкинов 1β и 6), в том числе посредством ингибирования каскада ядерного фактора κB (NF-κB) [49].

Витамин А

Витамин А необходим для биосинтеза зрительного пигмента родопсина и способствует профилактике ретинопатии при СД 2-го типа и тяжелом гиповитаминозе А [50]. Тяжелый дефицит витамина А вызывает так называемую «куриную слепоту» (известную еще древним египтянам

и грекам), язвы и дефекты эпителия роговицы глаза. Рандомизированные исследования продемонстрировали выраженную эффективность добавления витамина А в отношении снижения детской смертности [51].

Дефицит витамина А усиливает воспалительные реакции, тем самым усугубляя эндотелиальную дисфункцию и снижая выработку NO в эндотелии сосудов [52]. Эффект ингаляционной терапии NO у недоношенных новорожденных (масса тела при рождении 500–1250 г) с дыхательной недостаточностью, находящихся на искусственной вентиляции легких (n=793), может быть улучшен путем добавления витамина А. По сравнению только с ингаляциями NO, комбинированная терапия (ингаляции NO и прием витамина А) способствовала значимому снижению бронхолегочной дисплазии (p=0,01) и улучшению индекса психомоторного развития (по шкале Бейли II) в возрасте 1 года [53].

Следует отметить, что у детей чувствительность организма к NO максимальна. Дети отвечают на маленькие дозы NO при ингаляции, в то время как взрослым требуется увеличение дозы в два-три раза; особенно высокие дозы необходимо назначать больным с СД. Индивидуальное титрование дозы NO по данным циркуляции крови в микрососудистом русле (капилляроскопия) является перспективным направлением диагностики динамики терапии пациентов с гиперкапнической формой дыхательной недостаточности и признаками вторичной легочной артериальной гипертензии. Подбор дозы NO, осуществляемый таким образом, повышает эффективность лечения дыхательной недостаточности за счет использования положительного давления в дыхательных путях, улучшения транспорта кислорода и его утилизации, способствуя уменьшению проявлений сердечно-легочной недостаточности и повышению толерантности к физической нагрузке [54].

Для неинвазивного контроля содержания NO в организме могут использоваться тест-полоски для оценки содержания NO в слюне в течение 1 мин. По использованию данные тест-системы сходны с лакмусовой бумагой, позволяющей определять pH по цвету. Слюна собирается утром после пробуждения или через 1–2 ч после еды, полоска погружается в слюну, выдерживается 10–20 с, после чего цвет полоски сравнивается с таблицей цветов. Несколько производителей уже освоили данную технологию контроля NO и достигли чувствительности данного теста, превышающей 90% [55, 56].

Магний, кальций, NO и эндотелий

Потребление **магния** с пищей (зеленолистные растения, водоросли хлореллы) повышают уровень магния и NO в крови и соответствуют снижению: 1) сосудистого риска по Фрамингемской шкале; 2) толщины комплекса интима-медиа сонной артерии; 3) смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Достаточная внеклеточная концентрация магния способствует устранению эндотелиальной дисфункции посредством увеличения продукции NO [57], NO-зависимой вазодилатации и других молекулярных механизмов (ингибирование NMDA-рецепторов, кальциевых каналов N-типа, высвобождения катехоламинов из симпатических нервных синапсов, калийсберегающих свойств магния и т. д.). Уровни магния в сыворотке крови связаны с фракционным выдыхаемым NO у пациентов с хронической астмой и ХОБЛ [58].

Уровень диетарного потребления **кальция** влияет на выработку NO: кальций входит в состав кальмодулина, взаимодействующего с eNOS. Дотации кальция беременным (2 г/сут) снижали риск гипертензии беременных на фоне повышения уровня синтеза NO в эндотелиоцитах [59].

Участие микробиома в выработке NO

Как было отмечено выше, биодоступность NO повышается при участии определенных родов бактерий микробиома полости рта, восстанавливающих нитрат до нитрита, а затем до NO. Взаимосвязь между микробиомом полости рта и биодоступностью NO изучалась после добавления нитрата (12 ммоль/д) у молодых (18–22 лет) и пожилых (70–79 лет) участников (n=18). Прием нитратов изменял микробиом слюны по сравнению с плацебо, увеличивая относительное количество *Proteobacteria* (+225%) и уменьшая относительное количество *Bacteroidetes* (-46%; $p < 0,05$). После добавления нитрата относительное количество *Rothia* (+127%) и *Neisseria* (+351%) было выше, а *Prevotella* (-60%) и *Veillonella* (-65%) — ниже, чем в условиях плацебо (во всех случаях $p < 0,05$). Дотации нитрата увеличили концентрацию NO_2^- в плазме и снизили системное артериальное давление у пожилых (70–79 лет), но не у молодых (18–22 года) участников. Высокая численность *Rothia* и *Neisseria* и низкая численность *Prevotella* и *Veillonella* коррелировали с большим увеличением уровня NO_2^- в плазме в ответ на дотации нитрата [60].

Метаанализ 12 клинических исследований (n=894) подтвердил, что лечебные пробиотические штаммы бактерий и вещества-пребиотики влияют на выработку NO и могут быть использованы в профилактике сосудистых осложнений гестационного диабета. Прием пробиотиков/пребиотиков увеличивал выработку NO (+2,31; 95% ДИ 0,91–3,70), общую антиоксидантную емкость крови (+0,74; 95% ДИ 0,21–1,27), снижал уровни высокочувствительного С-реактивного белка (-1,23; 95% ДИ от -1,97 до -0,49) и липопротеинов очень низкой плотности (-5,0; 95% ДИ от -8,3 до -1,8) [61].

Среди дополнительных диетарных факторов, влияющих на обмен NO, следует также отметить гипонатрие-

мию — распространенное нарушение электролитного баланса, ассоциированное с более тяжелым течением заживления переломов, остеопорозом, нейрокогнитивными нарушениями и нейропсихическими проявлениями. Сниженные внеклеточные концентрации натрия подавляют экспрессию гена синтазы *Nos2* и тормозят продукцию NO микроглией. И наоборот, коррекция низких концентраций натрия значительно увеличивает продукцию NO [62]. Следует отметить, что при лечении хронической гипонатриемии слишком быстрая коррекция дефицита натрия может вызвать синдром осмотической демиелинизации — центральное демиелинизирующее заболевание, которое также связано с неврологической заболеваемостью и смертностью [63, 64].

Заключение

Необходимость поддержки биосинтеза NO при цереброваскулярной патологии, особенно у пациентов пожилого возраста, обуславливает важность включения в терапию пациента особой нутритивной составляющей. Действительно, обеспеченность организма NO зависит от качества питания. При этом если раньше считалось, что диетическая коррекция биосинтеза NO зависит только от приема аминокислоты аргинина, то в настоящее время стало очевидным, что ряд витаминов (А, С, Е, D₃, фолаты, В₁, В₂, В₆, В₇ и В₁₂) принимают непосредственное участие в поддержании эндотелиального биосинтеза NO. Перспективно исследование эффектов различных модификаций витамина В₁₂, включая полусинтетические, на обмен азота, оксидативный и нитрозативный стресс и на сохранность различных органов животных в условиях оксидативно-нитрозативного стресса. Особый интерес представляют разрабатываемые в настоящее время наноформы этих соединений. Следует подчеркнуть особую роль таких NO-продуцентов, как зеленые листовые салаты, водоросль хлорелла, свекла, морковь и ряд пробиотических штаммов бактерий, которые позволяют эффективно усваивать нитраты из этих продуктов. Поддерживая эндотелиальную функцию, такое питание будет тормозить развитие хронической ишемии мозга, артериальной гипертензии и, в целом, полиорганной патологии, связанной со старением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020 Apr;36(2):307–21. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009
2. Сарвилина ИВ, Громова ОА, Наумов АВ. Патобиохимические пути развития редокс-дисбаланса при неврологических долгосрочных эффектах COVID-19 и роль хондроитина сульфата в восстановлении редокс-статуса. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):109–15. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-109-115 [Sarvilina IV, Gromova OA, Naumov AV. Pathobiobiochemical pathways of redox imbalance in the neurological long-term effects of COVID-19 and the role of chondroitin sulfate in the redox status restoration. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):109–15. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-109-115 (In Russ.)].
3. Старчина ЮА, Гришина ДА, Соколов ЕА, Парфенов ВА. Применение ингаляционно-го оксида азота (аппарат «Тианокс») у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(6):64–70. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-64-70 [Starchina YuA, Grishina DA, Sokolov EA, Parfenov VA. The use of inhaled nitric oxide (Tianox device) in patients with moderate cognitive impairment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):64–70. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-64-70 (In Russ.)].
4. Торшин ИЮ, Громова ОА, Нечаева ГИ и др. Систематический анализ молекулярно-биологических механизмов поддержки хондроитина сульфатом метаболизма соединительной ткани. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):154–62. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-154-162 [Torshin IYu, Gromova OA, Nechaeva GI, et al. Systematic analysis of molecular biological mechanisms for supporting connective tissue metabolism with chondroitin sulfate. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):154–62. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-154-162 (In Russ.)].
5. Mariotti F. Arginine supplementation and cardiometabolic risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020 Jan;23(1):29–34. doi: 10.1097/MCO.0000000000000612
6. Abuzayan I, Turner SW. Changes in exhaled nitric oxide after ingestion of L-arginine in children: a pilot study. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Mar;45(3):236–40. doi: 10.1002/ppul.21110

7. Zinellu A, Mangoni AA. Arginine, Transsulfuration, and Folic Acid Pathway Metabolomics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells*. 2023 Aug 30;12(17):2180. doi: 10.3390/cells12172180
8. Durante W, Johnson FK, Johnson RA. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 Sep;34(9):906-11. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04638.x
9. Sotgia S, Mangoni AA, Zoroddu S, et al. Higher scores of the Kessler Psychological Distress Scale (K10) are associated with lower serum ergothioneine and higher serum asymmetric dimethyl-L-arginine concentrations in a cohort of middle-aged and older adults. *Clin Nutr ESPEN*. 2024 Sep 28;64:107-13. doi: 10.1016/j.clnesp.2024.09.023. Epub ahead of print.
10. Ivy JL. Inorganic Nitrate Supplementation for Cardiovascular Health. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2019 Jul-Sep;15(3):200-6. doi: 10.14797/mdcj-15-3-200
11. Rajendra A, Bondonno NP, Zhong L, et al. Plant but not animal sourced nitrate intake is associated with lower dementia-related mortality in the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study. *Front Nutr*. 2024 Aug 21;11:1327042. doi: 10.3389/fnut.2024.1327042
12. Bonilla Ocampo DA, Paipilla AF, Marin E, et al. Dietary Nitrate from Beetroot Juice for Hypertension: A Systematic Review. *Biomolecules*. 2018 Nov 2;8(4):134. doi: 10.3390/biom8040134
13. Bahrami LS, Arabi SM, Feizy Z, Rezvani R. The effect of beetroot inorganic nitrate supplementation on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-regression of randomized controlled trials. *Nitric Oxide*. 2021 Oct 1;115:8-22. doi: 10.1016/j.niox.2021.06.002. Epub 2021 Jun 11.
14. Kolb AF, Petrie L. Folate deficiency enhances the inflammatory response of macrophages. *Mol Immunol*. 2013 Jun;54(2):164-72. doi: 10.1016/j.molimm.2012.11.012. Epub 2012 Dec 29.
15. Haloul M, Vinjamuri SJ, Naquiallah D, et al. Hyperhomocysteinemia and Low Folate and Vitamin B₁₂ Are Associated with Vascular Dysfunction and Impaired Nitric Oxide Sensitivity in Morbidly Obese Patients. *Nutrients*. 2020 Jul 7;12(7):2014. doi: 10.3390/nu12072014
16. Ozerol E, Ozerol I, Gökdeniz R, et al. Effect of smoking on serum concentrations of total homocysteine, folate, vitamin B₁₂, and nitric oxide in pregnancy: a preliminary study. *Fetal Diagn Ther*. 2004 Mar-Apr;19(2):145-8. doi: 10.1159/000075139
17. Stanger O, Weger M. Interactions of homocysteine, nitric oxide, folate and radicals in the progressively damaged endothelium. *Clin Chem Lab Med*. 2003 Nov;41(11):1444-54. doi: 10.1515/CCLM.2003.222
18. Van Oostrom O, de Kleijn DP, Fledderus JO, et al. Folic acid supplementation normalizes the endothelial progenitor cell transcriptome of patients with type 1 diabetes: a case-control pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2009 Aug 25;8:47. doi: 10.1186/1475-2840-8-47
19. Holven KB, Holm T, Aukrust P, et al. Effect of folic acid treatment on endothelium-dependent vasodilation and nitric oxide-derived end products in hyperhomocysteinemic subjects. *Am J Med*. 2001 May;110(7):536-42. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00696-9
20. Sharma VS, Pilz RB, Boss GR, Magde D. Reactions of nitric oxide with vitamin B₁₂ and its precursor, cobinamide. *Biochemistry*. 2003 Jul 29;42(29):8900-8. doi: 10.1021/bi034469t
21. Manzanares W, Hardy G. Vitamin B₁₂: the forgotten micronutrient for critical care. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 Nov;13(6):662-8. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833d3fae
22. Greenberg SS, Xie J, Zatarain JM, et al. Hydroxocobalamin (vitamin B_{12a}) prevents and reverses endotoxin-induced hypotension and mortality in rodents: role of nitric oxide. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995 Apr;273(1):257-65.
23. Adelakun SA, Ukwanya VO, Akintunde OW. Vitamin B₁₂ ameliorate Tramadol-induced oxidative stress, endocrine imbalance, apoptosis and NO/iNOS/NF- κ B expression in Sprague Dawley rats through regulatory mechanism in the pituitary-gonadal axis. *Tissue Cell*. 2022 Feb;74:101697. doi: 10.1016/j.tice.2021.101697. Epub 2021 Nov 25.
24. Gromova OA, Torshin IYu, Maiorova LA, et al. Bioinformatic and chemoneurocytological analysis of the pharmacological properties of vitamin B₁₂ and some of its derivatives. *J Porphyrins Phthalocyanines*. 2021;25(9):835-42. doi: 10.1142/S1088424621500644
25. Gromova OA, Maiorova LA, Salnikov DS, et al. Vitamin B₁₂ hydrophobic derivative exhibits bioactivity: biomedical and photophysical study. *BioNanoScience*. 2022;12:74-82. doi: 10.1007/s12668-021-00916-4
26. Vu TT, Maiorova LA, Berezin DB, Koifman OI. Formation and study of nanostructured M-monolayers and LS-films of triphenylcorrole. *Macroheterocycles*. (2016);9:73-9. doi: 10.6060/mhc151205m
27. Maiorova LA, Kobayashi N, Zyblov SV, et al. Magnesium Porphine Supermolecules and Two-Dimensional Nanoaggregates Formed Using the Langmuir-Schaefer Technique. *Langmuir*. 2018 Aug 7;34(31):9322-9. doi: 10.1021/acs.langmuir.8b00905. Epub 2018 Jul 26.
28. Valkova LA, Shabyshev LS, Borovkov NYu, et al. Supramolecular assembly formation in monolayers of tert-butyl substituted copper Phthalocyanine and Tetrabenzotriazaporphin. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*. 1999;35:243-9. doi: 10.1023/A:1008147031935
29. Maiorova LA, Koifman OI, Burmistrov VA, et al. 2D M-nanoaggregates in Langmuir layers of calamite mesogen. *Protect Metals Phys Chem Surf*. 2015;51:85-92. doi: 10.1134/S2070205115010074
30. Ariga K, Nishikawa M, Mori T, et al. Self-assembly as a key player for materials nanoarchitectonics. *Sci Technol Adv Mater*. 2019;20:51-95. doi: 10.1080/14686996.2018.1553108
31. Valkova L, Borovkov N, Pisani M, et al. Some features of the molecular assembly of copper porphyrines. *Mater Sci Engin*. 2002;22(2):167-70. doi: 10.1016/S0928-4931(02)00166-2
32. Valkova LA, Glibin AS, Valli L. Quantitative analysis of compression isotherms of fullerene C60 Langmuir layers. *Colloid J*. 2008;70:6-11. doi: 10.1134/S1061933X0801002X
33. Valkova L, Menelle A, Borovkov N, et al. Small-angle X-ray scattering and neutron reflectivity studies of Langmuir-Blodgett films of copper tetra-tert-butyl-azaporphyrines. *J Appl Crystallogr*. 2003;36:758-62. doi: 10.1107/S0021889803004965
34. Valkova L, Betrencourt C, Hochapfel A, et al. Monolayer study of monensin and lasalocid in the gas state. *Mol Cryst Liq Cryst Sci Technol*. 1996;287:269-73. doi: 10.1080/10587259608038763
35. Karlyuk MV, Krygin YuYu, Maiorova LA, et al. Formation of two-dimensional (M) and three-dimensional (V) nanoaggregates of substituted cobalt porphyrin in the Langmuir layers and Langmuir-Schaefer films. *Russ Chem Bull*. 2013;62:471-9. doi: 10.1007/s11172-013-0066-5
36. Kharitonova NV, Maiorova LA, Koifman OI. Aggregation behavior of unsubstituted magnesium porphyrine in monolayers at air-water interface and in Langmuir-Schaefer films. *J Porphyr Phthalocyanines*. 2018;22:509-20. doi: 10.1142/S1088424618500505
37. Maiorova L, Kobayashi N, Salnikov D, et al. Supermolecular nanoentities of vitamin B₁₂ derivative as a link in the evolution of the parent molecules during self-assembly at the air-water interface. *Langmuir*. 2023;39:3246-54. doi: 10.1021/acs.langmuir.2c02964
38. Maiorova LA, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Nanoparticles of nucleotide-free analogue of vitamin B₁₂ formed in protein nanocarriers and their neuroprotective activity *in vivo*. *Colloids Surf B: Biointerfaces*. 2024;244:114165. doi: 10.1016/j.colsurfb.2024.114165
39. Akaike A, Tamura Y, Sato Y, Yokota T. Protective effects of a vitamin B₁₂ analog, methylcobalamin, against glutamate cytotoxicity in cultured cortical neurons. *Eur J Pharmacol*. 1993 Sep 7;241(1):1-6. doi: 10.1016/0014-2999(93)90925-8
40. Wacker J, Frühauf J, Schulz M, et al. Riboflavin deficiency and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2000 Jul;96(1):38-44. doi: 10.1016/s0029-7844(00)00847-4
41. Alcazar-Leyva S, Alvarado-Vasquez N. Could thiamine pyrophosphate be a regulator of the nitric oxide synthesis in the endothelial cell of diabetic patients? *Med Hypotheses*. 2011 May;76(5):629-31. doi: 10.1016/j.mehy.2011.01.015. Epub 2011 Feb 1.

42. McCarty MF, DiNicolantonio JJ. Neuroprotective potential of high-dose biotin. *Med Hypotheses*. 2017 Nov;109:145-9. doi: 10.1016/j.mehy.2017.10.012. Epub 2017 Oct 16.
43. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite, tetrahydrobiopterin, ascorbic acid, and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem*. 2003 Jun 20;278(25):22546-54. doi: 10.1074/jbc.M302227200. Epub 2003 Apr 10.
44. Frei B. On the role of vitamin C and other antioxidants in atherogenesis and vascular dysfunction. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999 Dec;222(3):196-204. doi: 10.1046/j.1525-1373.1999.d01-136.x
45. Mortensen A, Lykkesfeldt J. Does vitamin C enhance nitric oxide bioavailability in a tetrahydrobiopterin-dependent manner? *In vitro, in vivo and clinical studies. Nitric Oxide*. 2014 Jan 30;36:51-7. doi: 10.1016/j.niox.2013.12.001. Epub 2013 Dec 9.
46. Saremi A, Arora R. Vitamin E and cardiovascular disease. *Am J Ther*. 2010 May-Jun;17(3):e56-65. doi: 10.1097/MJT.0b013e31819cdc9a
47. Boshtam M, Rafiei M, Sadeghi K, Sarraf-Zadegan N. Vitamin E can reduce blood pressure in mild hypertensives. *Int J Vitam Nutr Res*. 2002 Oct;72(5):309-14. doi: 10.1024/0300-9831.72.5.309
48. De la Guia-Galipienso F, Martinez-Ferran M, Vallecillo N, et al. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr*. 2021 May;40(5):2946-57. doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025. Epub 2020 Dec 29.
49. Kim DH, Meza CA, Clarke H, et al. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients*. 2020 Feb 22;12(2):575. doi: 10.3390/nu12020575
50. Shi J, Caldwell J, Sheck L, et al. Optic neuropathy from hypovitaminosis A in a series of children with severe dietary restrictions. *J Paediatr Child Health*. 2024 Oct;60(10):516-25. doi: 10.1111/jpc.16624. Epub 2024 Jul 25.
51. Lanska DJ. Chapter 29: historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: overview and fat-soluble vitamin A. *Handb Clin Neurol*. 2010;95:435-44. doi: 10.1016/S0072-9752(08)02129-5
52. Wiedermann U, Chen XJ, EnerbKck L, et al. Vitamin A deficiency increases inflammatory responses. *Scand J Immunol*. 1996 Dec;44(6):578-84. doi: 10.1046/j.1365-3083.1996.d01-351.x
53. Gadhia MM, Cutter GR, Abman SH, Kinsella JP. Effects of early inhaled nitric oxide therapy and vitamin A supplementation on the risk for bronchopulmonary dysplasia in premature newborns with respiratory failure. *J Pediatr*. 2014 Apr;164(4):744-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.040. Epub 2013 Dec 31.
54. Чучалин АГ, Шогенова ЛВ, Селемир ВД и др. Способ лечения гиперкапнической дыхательной недостаточности с признаками вторичной легочной артериальной гипертензии. Патент РФ RU2806575C1, Заявка 2023104384 от 27.02.2023. [Chuchalin AG, Shogenova LV, Selemir VD, et al. Method for the treatment of hypercapnic respiratory failure with signs of secondary pulmonary arterial hypertension. Russian Federation Patent RU2806575C1, Application 2023104384 dated 02.27.2023 (In Russ.)].
55. Nitric Oxide Test Strips. Available at: <https://berkeleylife.com/products/nitric-oxide-test-strips/> (accessed 11.09.2024).
56. Available at: https://aliexpress.ru/item/1005005968674251.html?utm_referrer=https://www.google.com/&sku_id=12000035098155275 (accessed 11.09.2024).
57. Banjanin N, Belojevic G. Relationship of dietary magnesium intake and serum magnesium with hypertension: a review. *Magnes Res*. 2021 Nov 1;34(4):166-71. doi: 10.1684/mrh.2021.0492
58. Ye M, Li Q, Xiao L, Zheng Z. Serum Magnesium and Fractional Exhaled Nitric Oxide in Relation to the Severity in Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap. *Biol Trace Elem Res*. 2021 May;199(5):1771-7. doi: 10.1007/s12011-020-02314-5. Epub 2020 Sep 18.
59. Lopez-Jaramillo P. Calcium, nitric oxide, and preeclampsia. *Semin Perinatol*. 2000 Feb;24(1):33-6. doi: 10.1016/s0146-0005(00)80052-x
60. Vanhatalo A, Blackwell JR, L'Heureux JE, et al. Nitrate-responsive oral microbiome modulates nitric oxide homeostasis and blood pressure in humans. *Free Radic Biol Med*. 2018 Aug 20;124:21-30. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.078. Epub 2018 May 25.
61. Zhou L, Ding C, Wu J, et al. Probiotics and synbiotics show clinical efficacy in treating gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2021 Dec;15(6):937-47. doi: 10.1016/j.pcd.2021.08.005. Epub 2021 Aug 18.
62. Fujisawa H, Watanabe T, Komine O, et al. Prolonged extracellular low sodium concentrations and subsequent their rapid correction modulate nitric oxide production dependent on NFAT5 in microglia. *Free Radic Biol Med*. 2024 Oct;223:458-72. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.08.019. Epub 2024 Aug 21.
63. Fuse S, Fujisawa H, Murao N, et al. Effects of hypernatremia on the microglia. *Peptides*. 2024 Sep;179:171267. doi: 10.1016/j.peptides.2024.171267. Epub 2024 Jun 20.
64. Wang L, Lu D, Wang X, et al. The effects of nitric oxide in Alzheimer's disease. *Med Gas Res*. 2024 Dec 1;14(4):186-91. doi: 10.4103/2045-9912.385939. Epub 2023 Sep 17.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

05.08.2024/11.11.2024/12.11.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 20-12-00175-п на базе ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет». 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 supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 20-12-00175-p and conducted in “Ivanovo State University of Chemical Technology”. 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.

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Чучалин А. Г. <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>

Майорова Л.А. <https://orcid.org/0000-0003-3172-5621>

Болевой синдром и когнитивные функции – борьба за когнитивный резерв



Ахмеджанова Л.Т., Табеева Г.Р., Мандра Е.В.

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

Боль в спине и головная боль являются наиболее частыми болевыми синдромами и оказывают значимое влияние на качество жизни пациентов. В процессе хронизации боли выделяют эмоционально-аффективный, когнитивный и мотивационный компоненты. Когнитивные нарушения (КН), такие как дефицит внимания, снижение памяти, снижение способности к обучению и принятию решений, наблюдаются почти у трети пациентов с хронической болью. При этом спектр КН у пациентов с хронической болью в спине зависит от возраста. Первичная головная боль также ассоциирована с развитием КН. Важной мерой профилактики КН при хронической боли является эффективное купирование болевого синдрома. Лорноксикам – нестероидный противовоспалительный препарат, который работает на разных уровнях формирования боли. Обсуждаются взаимное влияние боли в спине и головной боли на когнитивные функции, а также поддержание когнитивного потенциала при комплексном лечении пациентов.

Ключевые слова: боль в спине; головная боль; мигрень; головная боль напряжения; когнитивные нарушения; биопсихокогнитивная модель боли; кинезиотерапия; лорноксикам; Ксефокам.

Контакты: Луиза Талгатовна Ахмеджанова; luiziana78@mail.ru

Для ссылки: Ахмеджанова ЛТ, Табеева ГР, Мандра ЕВ. Болевой синдром и когнитивные функции – борьба за когнитивный резерв. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):97–104. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-97-104

Pain and cognitive functions – the battle for cognitive reserve

Akhmedzhanova L.T., Tabeeva G.R., Mandra E.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*

Back pain and headache are the most common pain syndromes and have a significant impact on patients' quality of life. In the process of pain chronification emotional-affective, cognitive and motivational components can be distinguished. Cognitive impairments (CI), such as attention deficits, memory loss, reduced learning and decision-making abilities, are observed in almost one third of patients with chronic pain. The spectrum of CI in patients with chronic back pain is age-dependent. Primary headaches are also associated with the development of CI. An important measure to prevent CI in chronic pain is effective pain relief. Lornoxicam is a non-steroidal anti-inflammatory drug that acts at different levels of pain formation. The mutual influence of back pain and headache on cognitive function and the maintenance of cognitive potential in the complex treatment of patients are discussed.

Keywords: back pain; headache; migraine; tension headache; cognitive impairment; biopsychocognitive model of pain; kinesiotherapy; Lornoxicam; Xefocam.

Contact: Luiza Talgatovna Akhmedzhanova; luiziana78@mail.ru

For reference: Akhmedzhanova LT, Tabeeva GR, Mandra EV. Pain and cognitive functions – the battle for cognitive reserve. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(6):97–104. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-97-104

Боль в спине и головная боль являются наиболее распространенными болевыми синдромами и оказывают значимое влияние не только на физическое, но и на психоэмоциональное здоровье пациентов. По мере хронизации боли увеличиваются период вынужденной нетрудоспособности и расходы на медицинское обслуживание, в связи с чем вопрос эффективного лечения пациентов крайне актуален для здравоохранения [1].

Возникновение и поддержание болевого синдрома – комплексный процесс, включающий в себя когнитивный и аффективно-мотивационный компоненты [2]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что когнитивные резервы снижаются при усилении концентрации внимания на текущей или ожидаемой боли [3, 4]. Когнитивные нарушения (КН), такие как дефицит внимания, снижение памяти, снижение способности к обучению и принятию решений, на-

блюдаются почти у трети пациентов с хронической болью [4]. Систематический обзор 2018 г. продемонстрировал значимую взаимосвязь между хронической болью и когнитивной дисфункцией [2, 5, 6].

Значимое влияние на когнитивный дефицит при хронической боли оказывают аффективные и оценочные компоненты боли, такие как катастрофизация, кинезиофобия, депрессия и тревога. Считают, что катастрофизация приводит к повышению внимания к боли или информации, связанной с болью [7]. Таким образом, пациент с болевым синдромом помимо трудностей, связанных непосредственно с заболеванием, сталкивается с когнитивными и эмоциональными нарушениями, что значимо отражается на качестве жизни. Пациент попадает в замкнутый круг, выход из которого возможен исключительно путем подбора оптимальной комплексной терапии.

Первичная головная боль является доброкачественным заболеванием, однако хронический характер течения нередко вызывает заметное нарушение повседневной активности, одним из важных аспектов которой является когнитивное функционирование. Клинические исследования последовательно демонстрируют заметные нарушения когнитивных функций (КФ) у пациентов мигренью и головной болью напряжения (ГБН) [8–10]. С. Сere и соавт. [8] выявили у пациентов с головной болью нарушения памяти, что отличало их от лиц контрольной группы. Позже эти данные были подтверждены с использованием специальных нейropsychологических тестов. Так, у пациентов с головной болью была нарушена логическая и зрительная память и выявлялись более низкие показатели ассоциативного обучения по сравнению с контрольной группой [9].

В медицинской практике скелетно-мышечная боль чаще всего рассматривается через призму физиологических и эмоциональных факторов, в то время как когнитивным аспектам уделяется недостаточно внимания. Врачи сконцентрированы на физических симптомах и эмоциональных проявлениях боли, но игнорирование когнитивных аспектов, таких как внимание к боли и катастрофизация, может снизить эффективность лечения. Кроме того, когнитивное снижение может дезадаптировать пациента не меньше, чем непосредственно сам болевой синдром. Таким образом, нарушение когнитивного функционирования у пациентов с болью в спине и первичной головной болью требуют специального обсуждения.

Боль в спине и когнитивная дисфункция

Наиболее распространенной среди скелетно-мышечных болей является боль в нижней части спины (БНЧС). Именно БНЧС находится на шестой строчке глобального рейтинга бремени болезней, занимая ведущую позицию среди причин утраты трудоспособности и экономических потерь, обогнав 300 других нозологий [11, 12].

Среди основных причин, вызывающих неспецифическую БНЧС, выделяют межпозвоночные диски, фасеточные суставы, крестцово-подвздошные сочленения и мышцы спины. При этом боль может возникать из-за одновременного поражения нескольких структур [13]. В структуре БНЧС скелетно-мышечная боль составляет 90–95% [14].

В настоящее время общепризнана биопсихосоциальная модель формирования болевого синдрома [15]. Данная концепция рассматривает боль как результат взаимодейст-

вия биологических, психологических и социальных факторов. *Биологический компонент* включает в себя физические причины боли, такие как травмы или заболевания, а также генетические и нейрофизиологические процессы. *Психологический компонент* охватывает эмоциональные и когнитивные факторы, такие как стресс, тревога, депрессия, а также стратегии, которые человек использует чтобы справиться с болью. *Социальный компонент* включает влияние окружающей среды и общества, такие как поддержка семьи и друзей, культурные нормы, экономические условия и доступ к медицинской помощи [16].

Двунаправленная взаимосвязь, при которой скелетно-мышечная боль может приводить к снижению КФ и наоборот — КН могут усилить восприятие боли, в настоящее время активно изучается. Безусловно, частично данное взаимодействие реализуется через эмоциональные нарушения у пациентов с острой и хронической болью. В ходе крупного метаанализа, включавшего 32 исследования, депрессия была признана фактором риска когнитивного снижения и развития деменции. Однако исследования показали существенную неоднородность, и влияние депрессии на КФ было значимо лишь в старших возрастных группах (старше 80 лет) [17]. Тревога также считается потенциальным фактором развития КН: пациенты с тревожными расстройствами имеют на 29–45% больший риск снижения КФ в сравнении с пациентами без тревоги [18, 19]. Симптомы тревоги были ассоциированы со снижением эпизодической памяти и управляющих функций у пациентов обоих полов, в то время как симптомы депрессии и гнева были связаны со снижением эпизодической памяти только у женщин [20].

Возраст пациентов также влияет на особенности взаимосвязи боли в спине, эмоциональных и когнитивных расстройств. В целом, у пациентов всех возрастных групп наблюдаются КН преимущественно нейродинамического круга. Однако у более молодых пациентов КФ подвержены воздействию сенсорно-дискриминативных (интенсивность) и аффективно-мотивационных (негативные эмоции, включая тревогу) аспектов боли, в то время как у пациентов старшей возрастной группы на КФ влияют аффективно-мотивационные (тревога, уровень психологического дистресса) и когнитивные (уровень катастрофизации) компоненты боли [21].

Взаимосвязь боли и когнитивного снижения имеет под собой и более фундаментальные патогенетические аспекты. Хронический болевой синдром может привести к изменению структуры и функций головного мозга, включая уменьшение объема серого вещества в областях, связанных с обработкой боли и эмоций, таких как префронтальная кора, таламус и гиппокамп. Это, в свою очередь, влияет на оперативную память, внимание и управляющие функции [22].

Кроме того, при любой боли активируется гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось, что приводит к постоянной выработке кортизола. Высокий уровень кортизола негативно влияет на КФ, в частности на эпизодическую память, управляющие функции, речь, пространственное восприятие и скорость обработки информации. У пациентов с хронической болью наблюдаются более высокие уровни глюкокортикоидов, что также может приводить к когнитивной дисфункции [23].

Следующий механизм развития КН при болевом синдроме — это нейровоспаление. Болевой синдром сопровождается выбросом провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ6, ИЛ17) и фактор некроза опухолей (ФНО) [24]. Эти молекулы могут преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и вызывать воспалительные процессы в центральной нервной системе (ЦНС), что может отрицательно сказываться в том числе и на КФ. Об этом свидетельствует тот факт, что нейровоспаление рассматривается как один из основных патогенетических механизмов нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера (БА) [25]. Считается, что микроглиальные клетки мозга опосредуют иммунный ответ мозга в процессе формирования альцгеймеровской патологии и, соответственно, было высказано предположение, что уменьшение или профилактика воспаления может замедлить прогрессирование БА или остановить его [26].

Также изучается роль опиоидной системы в развитии КН при болевом синдроме. Эндогенные опиоидные пептиды подавляют передачу болевых сигналов через ноцицептивные пути. В то же время эндогенные опиоиды участвуют в когнитивных процессах, таких как обучение и память. Эти пептиды могут модулировать синаптическую пластичность в орбитофронтальной коре, базальных ганглиях, миндалинах, передней поясной извилине и префронтальной коре головного мозга. Например, μ -опиоидные рецепторы, которые активируются эндорфинами, имеют прямое отношение к формированию положительного подкрепления, мотивации и принятию решений [27].

Головная боль и когнитивное функционирование

Мигрень и когнитивная дисфункция. Хотя боль является основной жалобой пациентов с мигренью, заболевание в целом характеризуется множеством проявлений, среди которых нарушение КФ занимает второе по частоте и дезадаптирующему влиянию на пациентов место среди неболевых проявлений мигрени [28]. В приступе мигрени когнитивные симптомы могут иметь самостоятельное значение и, как правило, коррелируют с тяжестью приступа [29]. Систематический обзор частоты и типа неболевых проявлений мигрени показал, что субъективные когнитивные жалобы были одними из наиболее частых симптомов продромального периода (30%) и фазы головной боли (38%) [29]. Когнитивные симптомы часто сохраняются после разрешения боли, хотя постдромальная фаза в основном характеризуется жалобами на усталость (71%), снижение физической энергии (34%) и подавленное настроение (32%). На когнитивные симптомы также часто жалуются пациенты во время ауры [29]. В проспективном исследовании пациентов с мигренью анализ продромальных симптомов показал, что трудности с речью и чтением были надежными предикторами приближающихся приступов в 92 и 90% случаев соответственно [29]. В контролируемом исследовании E. Quintela и соавт. [30] выявили, что нарушения концентрации внимания, наряду с тревожностью и подавленностью, отмечались пациентами как наиболее частые и постоянные продромальные симптомы, которые при этом отсутствовали в межприступный период. Во время фазы головной боли наиболее частыми когнитивными жалобами были «нарушение мышления», «чувство рассеянности или замедленно-

сти» и «нарушения речи» [29]. Проспективное наблюдение за 165 пациентами с мигренью без ауры подтвердило, что 89,7% из них испытывали во время головной боли КН, частота которых была аналогична представленности канонических симптомов мигрени, таких как тошнота, светобоязнь и жалобы на снижение настроения [31]. Наиболее часто пациенты указывают на нарушение внимания или исполнительной функции. При этом 37% пациентов отметили во время головной боли нарушение способности концентрироваться, 25% — трудности в рассуждениях и 23% — замедленность мышления [31].

Симптомы, о которых сообщают пациенты во время приступов, подтверждаются данными объективного когнитивного тестирования [29, 31]. Исследования с использованием функциональной МРТ (фМРТ) при спонтанных или вызванных нитроглицерином приступах мигрени показали повышенную активацию в корковых областях, имеющих отношение к исполнительным функциям, таких как поясная кора, островок, префронтальная кора и височные полюса [32].

Специальные исследования предоставили доказательства связи нарушений исполнительных функций во время приступов с верифицированной с помощью функциональной нейровизуализации обратимой дисфункции префронтальной и височной коры во время приступов мигрени [33], что согласуется с данными нейрофизиологических исследований [34]. Эти преходящие нарушения могут фактически начаться в продромальной фазе и развиваться последовательно в континууме всех фаз мигренозного приступа. Кроме того, эти изменения коррелируют с данными функциональной визуализации, показывающими предприступные активационные сдвиги в некоторых областях мозга, а именно: гипоталамусе, таламусе, стволе мозга и затылочной коре [35].

При хронической мигрени увеличение частоты приступов сужает цикл «нарушение-восстановление», что, как было показано, влияет на кортикальную гипервозбудимость и на риск развития хронической мигрени [36]. С другой стороны, при хронической мигрени функциональные изменения могут способствовать формированию и структурных изменений, наблюдаемых, например, в зрительных корковых областях [37], а также в областях, участвующих в когнитивных аспектах обработки боли, таких как передняя поясная кора (аффективная и когнитивная обработка боли, ожидание боли, идентификация соответствующих стимулов окружающей среды), орбитальная фронтальная кора (аффективная реакция на боль и принятие решений на основе эмоций), энторинальная кора (модулирование ожиданий) и *pars triangularis* (эмпатия) [37].

В настоящее время разработан опросник MIG-sCOG из девяти пунктов для оценки когнитивных симптомов во время приступов мигрени (не валидизирован в России) [38].

ГБН и когнитивная дисфункция. ГБН имеет множество фенотипов, в том числе с различным влиянием на повседневное функционирование пациентов.

A.P. Smith и соавт. [39] провели исследование, целью которого было изучение влияния эпизодической ГБН на ряд КФ. Было показано, что пациенты с ГБН медленнее справлялись с задачами на вербальные рассуждения, семантическую обработку и категориальный поиск. Результаты подтвердили, что люди с головной болью значительно мед-

ленные справлялись с заданием на вербальное рассуждение и заданием на семантическую обработку, они менее точно выполняли задачу визуального поиска и имели большее отвлечение от нерелевантных стимулов в тесте Струпа. Таким образом, наличие головной боли оказывает избирательное влияние на когнитивную производительность, при этом задачи на внимание (визуальный поиск из пяти элементов и восприимчивость к отвлечению), рабочую память (вербальное рассуждение и задача поиска из пяти элементов), извлечение из семантической памяти, а также координацию движений страдают в большей степени.

В общенациональном популяционном ретроспективном когортном исследовании F.-C. Yang и соавт. [40] изучали потенциальную связь между ГБН и деменцией, используя Национальную базу данных медицинского страхования Тайваня (NHIRD). В течение среднего периода наблюдения в 8,1 года показатели заболеваемости деменцией составили 5,30 и 3,68 на 1000 человеко-лет в группах с ГБН и без ГБН соответственно. По сравнению с группой без ГБН, при ГБН риски деменции были в 1,25 и 1,13 раза выше у женщин и у лиц старше 65 лет соответственно. Пациенты с ГБН и сопутствующими заболеваниями имели еще более высокий риск деменции, причем он был максимальным для несосудистых форм деменции.

Другие популяционные исследования также продемонстрировали взаимосвязь между немигренозной головной болью и более высоким риском деменции [41, 42]. Многомерный анализ Кокса показал, что ГБН является независимым предиктором риска последующего развития деменции [43].

В основе тесной связи ГБН и деменции могут лежать несколько механизмов. Во-первых, при ГБН возникают морфометрические изменения в структурах мозга, участвующих в обработке боли, таких как таламус, островковая, префронтальная кора, передняя поясная извилина, соматосенсорная кора, базальные ганглии, мозжечок, миндалевидное тело, гиппокамп и некоторые области теменной и височной коры [44]. Многие из этих структур обеспечивают и мнестические процессы [45]. Кроме того, в исследовании с использованием структурной нейровизуализации при хронической ГБН выявлено уменьшение объема серого вещества таких структур, как поясная кора, островковая, префронтальная и парагиппокампальная области [46]. Таким образом, потенциальную взаимосвязь между хронической болью и ухудшением памяти у пациентов с ГБН можно объяснить выраженными изменениями в перекрывающихся нейросетях боли и памяти. Во-вторых, у пациентов с мигренью наблюдалась гиперинтенсивность подкоркового белого вещества, что может быть связано с когнитивным снижением у этих пациентов. Аналогично, повышенный риск гиперинтенсивности белого вещества был зарегистрирован у пациентов с ГБН; это позволяет предположить, что данная связь распространяется и на немигренозные головные боли. Гиперинтенсивность белого вещества была ассоциирована с повышенным риском деменции [47]. Таким образом, незначительные изменения белого вещества мозга могут способствовать повышенному риску деменции у пациентов с ГБН. Наконец, ГБН обычно провоцируется стрессом и психическим напряжением. Крупное популяционное исследование продемонстрировало связь между длительным психологическим стрессом у женщин среднего возраста

и развитием деменции в более позднем возрасте. Хотя основной механизм этой связи остается не до конца понятным, гипотезы связаны с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью и воздействием глюкокортикоидов на мозг [48]. Таким образом, стресс, который является потенциальным триггером ГБН, может также потенциально увеличивать риски последующей деменции.

Функционирование глимфатической системы предлагает еще одну интригующую связь между головной болью и КН. Глимфатическая система охватывает сеть периваскулярных каналов, которые во время сна очищают интерстициальное пространство мозга, удаляя нейротоксичные молекулы и другие продукты метаболизма. Появляется все больше доказательств того, что нарушение глимфатической системы, по-видимому, является общей чертой нейродегенеративных расстройств, и это нарушение усугубляется по мере прогрессирования заболевания. Тем не менее общие факторы, способствующие дисфункции глимфатической системы при большинстве нейродегенеративных расстройств, остаются неясными. Однако предполагается, что воспаление играет ключевую роль. Дисфункция глимфатической системы может привести к значительному накоплению белка и отходов, которые могут вызвать воспаление. Взаимодействие между глимфатической системой и воспалением, по-видимому, является циклическим и потенциально синергетическим. Воспаление, нарушение глимфатической функции и нейродегенеративные расстройства взаимосвязаны в порочном круге в трех аспектах: 1) воспаление усугубляет дисфункцию глимфатической системы; 2) нарушенная глимфатическая система усугубляет прогрессирование нейродегенеративных расстройств; 3) прогрессирование нейродегенеративных расстройств способствует воспалению [48]. С другой стороны, нарушение функционирования глимфатической системы зарегистрировано в приступах головной боли [49]. В частности, аура мигрени, вызванная распространяющейся корковой депрессией, сопровождается временным закрытием периваскулярных пространств и накоплением ноцицептивных молекул. Менингеальная лимфатическая система может участвовать в начале приступа мигрени, перенося ноцицептивные молекулы. С другой стороны, все больше фактов указывают на то, что нарушение функции менингеальных лимфатических сосудов и воспаление мозга участвуют в патогенезе БА [50]. Эти феномены лежат в основе возможных нарушений целостности ГЭБ. При мигрени разнообразные молекулы с проноцицептивными свойствами могут проникать через ГЭБ [51]. При БА и других нейродегенеративных состояниях разрушение ГЭБ также является ранним событием, которое предшествует развитию атрофии мозга. Таким образом, нарушение целостности ГЭБ является потенциальным связующим звеном между мигренью и деменцией.

В целом, когнитивная и болевая обработка имеют несколько перекрывающихся сетей, поэтому можно ожидать, что одновременная активация обеих систем будет конкурировать за ресурсы. У здоровых людей обе эти системы могут быть активны одновременно. А у пациентов с болевым синдромом когнитивные задачи способны слегка снижать активность мозга в ответ на боль, при этом острая боль также продемонстрировала некоторую способность мешать когнитивной активности [52]. Поэтому полученные на сегод-

няшний день результаты исследований позволяют обсуждать биопсихокогнитивную модель болевого синдрома, в которой все три составляющие взаимно негативно влияют друг на друга.

Лечение болевого синдрома

Для предотвращения хронизации наиболее важно эффективное купирование болевого синдрома с учетом как периферических, так и центральных механизмов формирования боли. В настоящее время в лечении боли в спине наиболее оптимальным признан комплексный подход, включающий в себя как немедикаментозную (кинезиотерапия, коррективная двигательная активность, когнитивно-поведенческая терапия, образовательные программы), так и медикаментозную терапию. Особое значение придается ранней активизации пациента, возвращению к работе и восстановлению прежнего уровня социальной и бытовой активности [53, 54].

Для купирования боли в спине и головной боли используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако спектр эффектов НПВП при болевых синдромах не ограничивается только ЦОГ-зависимыми механизмами (ЦОГ — циклооксигеназа).

Исходя из роли нейровоспаления в развитии нейродегенеративных заболеваний, НПВП также стали назначаться с целью замедления прогрессирования или профилактики БА. Так, в 1990 г. были опубликованы данные о том, что пожилые люди, регулярно принимавшие НПВП, часто для облегчения боли, связанной с остеоартритом и ревматоидным артритом, по-видимому, имели более низкий риск развития БА по сравнению с общей популяцией [55]. В последующем 17 крупных эпидемиологических исследований подтвердили это утверждение и спровоцировали многочисленные проспективные клинические испытания БА с различными НПВП [55]. В настоящее время показано, что прием НПВП замедляет начало БА при назначении на доклинических стадиях, но не имеет эффекта на клинической стадии БА. Это может быть связано с тем, что раннее воспаление в ЦНС может начаться за десятилетия до развития деменции и этот процесс будет развиваться одновременно с нейрорепатологическим прогрессированием от доклинических до клинических стадий БА. Именно раннее воспаление в ЦНС следует считать многообещающей терапевтической целью на доклинических стадиях деменций [48]. НПВП широко изучались как возможные профилактические средства против снижения КФ из-за их противовоспалительных свойств, которые поддерживают мозговой кровоток и смягчают нейротоксичность микроглиальных клеток [56].

Растет количество данных, указывающих на то, что НПВП обладают нейропротекторными свойствами и повышают экспрессию α -секретазы, способствуя неамилоидогенной обработке белка — предшественника амилоида (APP) [57]. Существуют убедительные доказательства того, что НПВП могут снижать уровни $A\beta_{1-42}$ *in vitro* и *in vivo*, модулируя активность расщепления γ -секретазы [43].

Таким образом, НПВП представляют собой класс препаратов с нейротоксическим и нейропротекторным действием, которые играют различные роли в механизмах, влияющих на КН, такие как воспаление, высвобождение нейротрансмиттеров, синаптическая пластичность, церебральная ишемия и функция церебральных эндотелиальных и глад-

комышечных клеток. Важно, что НПВП модифицируют белок β -амилоида независимо от активности ЦОГ. Другие эффекты НПВП, которые могут иметь значение в процессах нарушения КФ, включают антиагрегантную активность, регуляцию вазомоторной активности, удаление свободных радикалов и изменение рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом [26].

К группе НПВП относится препарат лорноксикам (Ксефокам, Ксефокам рапид). Препарат эффективно блокирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что обеспечивает выраженный противовоспалительный и обезболивающий эффект. Противовоспалительный эффект лорноксикама дополняется его модулирующим влиянием на выработку провоспалительных цитокинов — ИЛ1, ИЛ6, ФНО α [58–62].

Кроме того, в отличие от других НПВП, лорноксикам работает на разных уровнях формирования боли, в том числе стимулирует выброс эндогенных опиоидных пептидов — β -эндорфинов и динорфина, обеспечивая, таким образом, центральный обезболивающий эффект, помимо противовоспалительного периферического действия [63, 64]. Опиоидные пептиды играют ключевую роль в модуляции болевых сигналов в ЦНС. Одним из центральных эффектов β -эндорфинов является их способность связываться с опиоидными рецепторами в головном и спинном мозге, что приводит к снижению восприятия боли. Динорфин, в свою очередь, модулирует ответ организма на стрессовые факторы и боль, взаимодействуя с каппа-опиоидными рецепторами. Данное взаимодействие подкрепляет центральное обезболивающее действие лорноксикама, что делает его эффективным средством для лечения болевого синдрома различной этиологии [63, 64]. Как описывалось ранее, такие важные КФ, как память и обучение, также реализуются посредством опиоидной системы. Именно поэтому лорноксикам (Ксефокам) не только эффективно купирует БНЧС, но и предотвращает развитие когнитивного снижения на фоне болевого синдрома, что позволяет значимо повысить качество жизни как молодых, так и пожилых пациентов.

Еще одной особенностью лорноксикама, по данным фМРТ головного мозга, является доказанное подавление активации передней поясной извилины, островковой, нижней теменной, префронтальной (нижней, медиальной), височной долей, вызванной болевым синдромом [65]. Данные области по большей части перекликаются с зонами головного мозга, принимающими участие в формировании эмоционального и когнитивного компонентов боли. Подавление активации данных полей приводит к снижению потенциала для формирования центральной сенситизации посредством механизмов нейропластичности, что обуславливает ведущую роль лорноксикама (Ксефокам) в предотвращении развития эмоциональных и когнитивных расстройств и, как следствие, хронизации боли у пациентов с БНЧС. Это особенно важно для пациентов, ведущих активный образ жизни и нуждающихся в поддержании высокой умственной формы.

Ксефокам представлен на российском рынке в различных формах, что позволяет адаптировать лечение в зависимости от индивидуальных нужд пациента. Это таблетки (№30 и №10), лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и внутривенного введения, а также особая форма таблеток с быстрым высвобождением — Ксефокам рапид [60–62]. В форме рапид лорноксикам заключен

в гранулы, содержащие бикарбонат натрия, которые создают слабощелочное микроокружение в желудке и способствуют скорейшему всасыванию препарата в кровоток. Скорость достижения максимальной концентрации в плазме крови при использовании формы рапид сопоставима с таковой инъекционной формы лорноксикама [61, 62, 66].

Все клинические руководства и рекомендации по лечению боли в спине акцентируют внимание на важности информирования пациентов о характере и благоприятном прогнозе данного заболевания [67]. Продолжительный постельный режим и длительное снижение физической, социальной и профессиональной активности ухудшают прогноз течения БНЧС, способствуют ее хронизации [68]. Кинезиотерапия является основным методом лечения неспецифической БНЧС. Это эффективное средство как для профилактики повторных обострений, так и для лечения подострой и хронической боли. Лечебная гимнастика значительно уменьшает болевые ощущения, повышает повседневную активность и улучшает качество жизни пациентов [69].

При лечении хронической БНЧС доказанную эффективность также показывают такие психологические подходы, как когнитивно-поведенческая терапия и терапия осознанности (майндфулнесс) [68, 69]. Эти методики способст-

вуют уменьшению боли, повышению функциональной активности, улучшению качества жизни и эмоционального состояния пациента [67].

Заключение

Боль в спине и головная боль представляют собой многогранную проблему, оказывающую значительное влияние на физическое и психоэмоциональное здоровье пациентов. Важная роль в понимании хронической боли и управлении ею отводится нефизическим факторам, таким как когнитивные и аффективные компоненты, которые могут способствовать хронизации боли через процессы катастрофизации и повышенного внимания к болевому синдрому. Необходим комплексный подход к терапии, учитывающий как физиологические, так и психологические аспекты хронической боли. Лорноксикам (Ксефокам) благодаря своему воздействию на центральные и периферические механизмы формирования боли может стать важным элементом в стратегии предотвращения хронизации боли и улучшения КФ пациентов. Таким образом, комплексная терапия, направленная на устранение как физических, так и когнитивных нарушений, может значительно повысить качество жизни пациентов с болью в спине и головной болью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cimmino MA, Ferrone C, Cutolo M. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011 Apr;25(2):173-83. doi: 10.1016/j.berh.2010.01.012
2. Higgins DM, Martin AM, Baker DG, et al. The Relationship Between Chronic Pain and Neurocognitive Function: A Systematic Review. *Clin J Pain*. 2018 Mar;34(3):262-75. doi: 10.1097/AJP.0000000000000536
3. Vancleef LM, Peters ML. Pain catastrophizing, but not injury/illness sensitivity or anxiety sensitivity, enhances attentional interference by pain. *J Pain*. 2006 Jan;7(1):23-30. doi: 10.1016/j.jpain.2005.04.003
4. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol*. 2011 Mar;93(3):385-404. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.01.002. Epub 2011 Jan 7.
5. Oosterman JM, Derksen LC, van Wijck AJ, et al. Memory functions in chronic pain: examining contributions of attention and age to test performance. *Clin J Pain*. 2011 Jan;27(1):70-5. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181f15cf5
6. Berryman C, Stanton TR, Jane Bowering K, et al. Evidence for working memory deficits in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2013 Aug;154(8):1181-96. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.002. Epub 2013 Mar 14.
7. Todd J, Sharpe L, Johnson A, et al. Towards a new model of attentional biases in the development, maintenance, and management of pain. *Pain*. 2015 Sep;156(9):1589-600. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000214
8. Sepe C, Colao AM, Merola B, et al. Headache and memory impairment. Study on 100 headache patients. *Acta Neurol (Napoli)*. 1993 Dec;15(6):421-6.
9. Kuhajda MC, Thorn BE, Klinger MR, Rubin NJ. The effect of headache pain on attention (encoding) and memory (recognition). *Pain*. 2002 Jun;97(3):213-21. doi: 10.1016/S0304-3959(01)00488-2
10. Moore DJ, Keogh E, Eccleston C. The interruptive effect of pain on attention. *Q J Exp Psychol (Hove)*. 2012;65(3):565-86. doi: 10.1080/17470218.2011.626865. Epub 2011 Dec 5.
11. 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.
12. 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 Nov 10;392(10159):1789-858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31047-5
13. Парфенов ВА, Парфенова ЕВ. Персонализированный подход к ведению пациентов с хронической неспецифической болью в спине. *Медицинский совет*. 2022;16(11):48-53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-11-48-53 [Parfenov VA, Parfenova EV. A personalized approach to the management of patients with chronic nonspecific back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(11):48-53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-11-48-53 (In Russ.)].
14. Парфенов ВА, Головачева ВА, Исайкин АИ и др. Лечение хронической неспецифической (скелетно-мышечной) боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3S):1-16. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3S-1-16 [Parfenov VA, Golovacheva VA, Isaikin AI, et al. Treatment of chronic non-specific (musculoskeletal) back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3S):1-16. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3S-1-16 (In Russ.)].
15. Linton SJ, Hallden K. Can we screen for problematic back pain? A screening questionnaire for predicting outcome in acute and subacute back pain. *Clin J Pain*. 1998 Sep;14(3):209-15. doi: 10.1097/00002508-199809000-00007
16. Петелин ДС, Истомина НС, Цапко ДС и др. Подходы к психотерапии хронической скелетно-мышечной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):68-73. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-68-73 [Petelin DS, Istomina NS, Tsapko DS, et al. Approaches to psychotherapy for chronic musculoskeletal pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):68-73. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-68-73 (In Russ.)].

17. Gulpers B, Ramakers I, Hamel R, et al. Anxiety as a Predictor for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016 Oct;24(10):823-42. doi: 10.1016/j.jagp.2016.05.015. Epub 2016 Jul 4.
18. Lipnicki DM, Makkar SR, Crawford JD, et al; for Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC). Determinants of cognitive performance and decline in 20 diverse ethno-regional groups: A COSMIC collaboration cohort study. *PLoS Med*. 2019 Jul 23;16(7):e1002853. doi: 10.1371/journal.pmed.1002853
19. Santabarbara J, Lipnicki DM, Bueno-Notivol J, et al. Updating the evidence for an association between anxiety and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Affect Disord*. 2020 Feb 1;262:397-404. doi: 10.1016/j.jad.2019.11.065. Epub 2019 Nov 11.
20. Lindert J, Paul KC, Lachman ME, et al. Depression-, Anxiety-, and Anger and Cognitive Functions: Findings From a Longitudinal Prospective Study. *Front Psychiatry*. 2021 Aug 6;12:665742. doi: 10.3389/fpsy.2021.665742
21. Мелкумова КА, Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Особенности когнитивных функций у пациентов, страдающих хроническими болями в спине. *Боль*. 2009;(3):64-5. [Melkumova KA, Podchufarova EB, Yakhno NN. Features of cognitive functions in patients suffering from chronic back pain. *Bol'*. 2009;(3):64-5 (In Russ.)].
22. Yang S, Chang MC. Chronic Pain: Structural and Functional Changes in Brain Structures and Associated Negative Affective States. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 26;20(13):3130. doi: 10.3390/ijms201313130
23. Ouane S, Popp J. High Cortisol and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Review of the Literature. *Front Aging Neurosci*. 2019 Mar 1;11:43. doi: 10.3389/fnagi.2019.00043
24. Kelkar RA, Kaye AD, Perilloux DM, et al. Evolving role of immunology in chronic pain medicine: tissue necrosis factor and interleukin modulatory treatments. *Explor Immunol*. 2024;4:523-32. doi: 10.37349/ei.2024.00156
25. Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Transl Neurodegener*. 2020 Nov 26;9(1):42. doi: 10.1186/s40035-020-00221-2
26. Launer LJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and Alzheimer disease: what's next? *JAMA*. 2003 Jun 4;289(21):2865-7. doi: 10.1001/jama.289.21.2865. Erratum in: *JAMA*. 2003 Sep 3;290(9):1154.
27. Van Steenberg H, Eikemo M, Leknes S. The role of the opioid system in decision making and cognitive control: A review. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2019 Jun;19(3):435-58. doi: 10.3758/s13415-019-00710-6
28. Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. The impact of cognitive symptoms on migraine attack-related disability. *Cephalalgia*. 2016 Apr;36(5):422-30. doi: 10.1177/0333102415604471. Epub 2015 Sep 8.
29. Gil-Gouveia R, Martins IP. Clinical description of attack-related cognitive symptoms in migraine: A systematic review. *Cephalalgia*. 2018 Jun;38(7):1335-50. doi: 10.1177/0333102417728250. Epub 2017 Aug 28.
30. Quintela E, Castillo J, Munoz P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. *Cephalalgia*. 2006 Sep;26(9):1051-60. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01157.x
31. Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. Subjective Cognitive Symptoms During a Migraine Attack: A Prospective Study of a Clinic-Based Sample. *Pain Physician*. 2016 Jan;19(1):E137-50.
32. Tolner EA, Chen SP, Eikermann-Haerter K. Current understanding of cortical structure and function in migraine. *Cephalalgia*. 2019 Nov;39(13):1683-99. doi: 10.1177/0333102419840643. Epub 2019 Mar 28.
33. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol*. 2005 Aug;62(8):1270-5. doi: 10.1001/archneur.62.8.1270
34. Vuralli D, Boran HE, Cengiz B, et al. Somatosensory temporal discrimination remains intact in tension-type headache whereas it is disrupted in migraine attacks. *Cephalalgia*. 2017 Nov;37(13):1241-7. doi: 10.1177/0333102416677050. Epub 2016 Nov 4.
35. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016 Jul;139(Pt 7):1987-93. doi: 10.1093/brain/aww097. Epub 2016 May 5.
36. Aurora SK, Brin MF. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. *Headache*. 2017 Jan;57(1):109-25. doi: 10.1111/head.12999. Epub 2016 Dec 2.
37. Schwedt TJ, Chong CD, Wu T, et al. Accurate Classification of Chronic Migraine via Brain Magnetic Resonance Imaging. *Headache*. 2015 Jun;55(6):762-77. doi: 10.1111/head.12584
38. Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. A subjective cognitive impairment scale for migraine attacks. The MIG-SCOG: development and validation. *Cephalalgia*. 2011 Jul;31(9):984-91. doi: 10.1177/0333102411408359. Epub 2011 May 31.
39. Smith AP. Acute Tension-Type Headaches Are Associated with Impaired Cognitive Function and More Negative Mood. *Front Neurol*. 2016 Mar 29;7:42. doi: 10.3389/fneur.2016.00042
40. Yang FC, Lin TY, Chen HJ, et al. Increased Risk of Dementia in Patients with Tension-Type Headache: A Nationwide Retrospective Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016 Jun 7;11(6):e0156097. doi: 10.1371/journal.pone.0156097
41. Hagen K, Stordal E, Linde M, et al. Headache as a risk factor for dementia: a prospective population-based study. *Cephalalgia*. 2014 Apr;34(5):327-35. doi: 10.1177/0333102413513181. Epub 2013 Nov 21.
42. Straete Rottereng AK, Bosnes O, Stordal E, et al. Headache as a predictor for dementia: The HUNT Study. *J Headache Pain*. 2015;16:89. doi: 10.1186/s10194-015-0573-x. Epub 2015 Oct 15.
43. Chuang CS, Lin CL, Lin MC, et al. Migraine and risk of dementia: a nationwide retrospective cohort study. *Neuroepidemiology*. 2013;41(3-4):139-45. doi: 10.1159/000353559. Epub 2013 Jul 30.
44. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005 Aug;9(4):463-84. doi: 10.1016/j.ejpain.2004.11.001. Epub 2005 Jan 21.
45. Svoboda E, McKinnon MC, Levine B. The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia*. 2006;44(12):2189-208. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.023. Epub 2006 Jun 27.
46. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology*. 2005 Nov 8;65(9):1483-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000183067.94400.80
47. Van Straaten EC, Harvey D, Scheltens P, et al; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Periventricular white matter hyperintensities increase the likelihood of progression from amnesic mild cognitive impairment to dementia. *J Neurol*. 2008 Sep;255(9):1302-8. doi: 10.1007/s00415-008-0874-y. Epub 2008 Sep 25.
48. Gorelick PB. Role of inflammation in cognitive impairment: results of observational epidemiological studies and clinical trials. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Oct;1207:155-62. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05726.x
49. Toriello M, Gonzalez-Quintanilla V, Perez-Pereda S, et al. The Potential Role of the Glymphatic System in Headache Disorders. *Pain Med*. 2021 Dec 11;22(12):3098-100. doi: 10.1093/pm/pnab137
50. Mikhailov N, Virenque A, Koroleva K, et al. The role of the meningeal lymphatic system in local meningeal inflammation and trigeminal nociception. *Sci Rep*. 2022 May 25;12(1):8804. doi: 10.1038/s41598-022-12540-7

51. Cai Y, Zhang Y, Leng S, et al. The relationship between inflammation, impaired glymphatic system, and neurodegenerative disorders: A vicious cycle. *Neurobiol Dis.* 2024 Mar;192:106426. doi: 10.1016/j.nbd.2024.106426. Epub 2024 Feb 7.
52. Seminowicz DA, Davis KD. Interactions of pain intensity and cognitive load: the brain stays on task. *Cereb Cortex.* 2007 Jun;17(6):1412-22. doi: 10.1093/cercor/bhl052. Epub 2006 Aug 14.
53. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 2;2014(9):CD000963. doi: 10.1002/14651858.CD000963.pub3
54. Chowdhury AR, Graham PL, Schofield D, et al. Cost-effectiveness of Multidisciplinary Interventions for Chronic Low Back Pain: A Narrative Review. *Clin J Pain.* 2021 Nov 22;38(3):197-207. doi: 10.1097/AJP.0000000000001009
55. McGeer PL, McGeer E, Rogers J, Sibley J. Anti-inflammatory drugs and Alzheimer disease. *Lancet.* 1990 Apr 28;335(8696):1037. doi: 10.1016/0140-6736(90)91101-f
56. Cuello AC. Early and Late CNS Inflammation in Alzheimer's Disease: Two Extremes of a Continuum? *Trends Pharmacol Sci.* 2017 Nov;38(11):956-66. doi: 10.1016/j.tips.2017.07.005. Epub 2017 Aug 31.
57. Avramovich Y, Amit T, Youdim MB. Non-steroidal anti-inflammatory drugs stimulate secretion of non-amyloidogenic precursor protein. *J Biol Chem.* 2002 Aug 30;277(35):31466-73. doi: 10.1074/jbc.M201308200. Epub 2002 Jun 17.
58. Gorsky VA, Agapov MA, Khoreva MV, Leonenko IV. The effect of lornoxicam on TLR2 and TLR4 messenger RNA expression and tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-8 secretion in patients with systemic complications of acute pancreatitis. *Pancreas.* 2015 Jul;44(5):824-30. doi: 10.1097/MPA.0000000000000344
59. Tsakiridis K, Zarogoulidis P, Vretzkakis G, et al. Effect of lornoxicam in lung inflammatory response syndrome after operations for cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Dis.* 2014 Mar;6 Suppl 1(Suppl 1):S7-S20. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.30
60. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) Ксефокам, таблетки, ЛП-№(006807)-(ПГ-РУ) от 09.09.2024. [General characteristics of the medicinal product (GCMP) Xefocam, tablets, LP-No. (006807)-(ПГ-РУ) dated 09.09.2024 (In Russ.)].
61. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам Репид ЛС-000323 от 05.05.2010. [Instructions for medical use of the drug Xefocam Rapid LS-000323 dated 05.05.2010 (In Russ.)].
62. Hillstrom C, Jakobsson JG. Lornoxicam: pharmacology and usefulness to treat acute postoperative and musculoskeletal pain a narrative review. *Expert Opin Pharmacother.* 2013 Aug;14(12):1679-94. doi: 10.1517/14656566.2013.805745. Epub 2013 May 29.
63. Swarnamba UN, Veena K, Shaikh SI. Comparison of the efficacy of lornoxicam and fentanyl in attenuating the hemodynamic response to laryngoscopy and intubation. *Anesth Essays Res.* 2016 Sep-Dec;10(3):478-82. doi: 10.4103/0259-1162.177521
64. Lorenz IH, Egger K, Schubert H, et al. Lornoxicam characteristically modulates cerebral pain-processing in human volunteers: a functional magnetic resonance imaging study. *Br J Anaesth.* 2008 Jun;100(6):827-33. doi: 10.1093/bja/aen082. Epub 2008 Apr 21.
65. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) Ксефокам, лиофилизат ЛП-№(005000)-(ПГ-РУ) от 09.09.2024. [General characteristics of the medicinal product (GCMP) Xefocam, lyophilisate LP-No. (005000)-(ПГ-РУ) dated 09.09.2024 (In Russ.)].
66. Radhofer-Welte S, Dittrich P, Simin M, Branebjerg PE. Comparative bioavailability of lornoxicam as single doses of quick-release tablet, standard tablet and intramuscular injection: a randomized, open-label, crossover phase I study in healthy volunteers. *Clin Drug Investig.* 2008;28(6):345-51. doi: 10.2165/00044011-200828060-00002
67. 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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(3):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-107-112 (In Russ.)].
68. 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.)].
69. Stochkendahl MJ, Kjaer P, Hartvigsen J, et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J.* 2018 Jan;27(1):60-75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2. Epub 2017 Apr 20.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.09.2024/26.11.2024/27.11.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Ахмеджанова Л.Т. <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>

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

Мандра Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-5397-9422>

Коморбидность сialореи и депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона, их взаимное влияние на выраженность симптоматики и успех проводимой терапии



Захаров Д.В., Кокарева Д.Д.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Депрессия и сialорея относятся к числу наиболее частых и обременительных немоторных симптомов болезни Паркинсона на всех стадиях заболевания, они негативно влияют на качество жизни, функциональную трудоспособность пациентов и взаимно усиливаются в рамках коморбидности. До настоящего времени остаются не выясненными точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития данных состояний, а также вклад в него нарушений в системе дофаминергической регуляции. Несмотря на наличие устоявшихся методов лечения как депрессии, так и сialореи, на сегодняшний день не существует рекомендованного стандартизированного терапевтического подхода для коррекции их сочетания при болезни Паркинсона с возможностью сокращения полипрагмазии. Терапия ботулиническим токсином имеет ряд потенциальных преимуществ, а также, с учетом современных данных, рассматривается в качестве возможного универсального средства, влияющего на достижение стойкости ремиссии данных состояний.

Ключевые слова: коморбидная депрессия; сialорея; депрессия и сialорея; депрессия при болезни Паркинсона; ботулинический токсин; ремиссия.

Контакты: Денис Валерьевич Захаров; zaharov_dv@mail.ru

Для ссылки: Захаров ДВ, Кокарева ДД. Коморбидность сialореи и депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона, их взаимное влияние на выраженность симптоматики и успех проводимой терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):105–111. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-105-111

Comorbidity of sialorrhea and depression in patients with Parkinson's disease, their mutual influence on the severity of symptoms and the success of therapy

Zakharov D.V., Kokareva D.D.

V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg
3, Bekhtereva St., St. Petersburg 192019, Russia

Depression and sialorrhea are among the most common and distressing non-motor symptoms of Parkinson's disease at all stages of the disease. They impair the patient's quality of life and ability to function and mutually reinforce each other in the context of comorbidity. To date, the exact pathophysiological mechanisms underlying the development of these conditions and the contribution of dopaminergic regulatory system dysfunctions to their development are unclear. Although there are established methods to treat both depression and sialorrhea, there is still no recommended standardized therapeutic approach to correct their combination in Parkinson's disease with the possibility of reducing polypharmacy. Botulinum toxin therapy has several potential advantages and is considered a possible universal remedy for achieving stable remission of these disorders.

Keywords: comorbid depression; sialorrhea; depression and sialorrhea; depression in Parkinson's disease; botulinum toxin; remission.

Contact: Denis Valer'yevich Zakharov; zaharov_dv@mail.ru

For reference: Zakharov DV, Kokareva DD. Comorbidity of sialorrhea and depression in patients with Parkinson's disease, their mutual influence on the severity of symptoms and the success of therapy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(6):105–111. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-105-111

Нейродегенеративные заболевания представляют собой одну из частых причин инвалидности населения, и их распространенность неуклонно растет с каждым годом. Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по частоте нейродегенеративным заболеванием, поражающим более 1% пожилого населения мира [1] и оказывающим огромное влияние на различные аспекты физического и психологического благополучия человека.

В последние годы БП демонстрирует быстрые темпы роста распространенности и инвалидизации, становясь одной из основных причин инвалидности во всем мире среди неврологических расстройств [2]. Ожидается, что к 2040 г. глобальная заболеваемость БП превысит 12 млн человек [3], что существенно увеличит нагрузку на общество, отдельных людей и систему здравоохранения в целом.

Для БП характерна совокупность моторных и немоторных феноменов. Несмотря на это, двигательные симптомы чаще оказываются в центре внимания во время консультаций со специалистами, что приводит к недооценке немоторных проявлений и их недостаточному лечению [4]. Все это дополнительно усугубляется низкой осведомленностью пациентов о немоторных симптомах данного заболевания и несообщением о них из-за отсутствия явной связи, а иногда и смущения при упоминании о них без наводящих вопросов [5]. Немоторные проявления являются важной, но недооцененной особенностью БП и других экстрапирамидных расстройств, которые в настоящее время признаются в качестве серьезной проблемы [4] и основного фактора, определяющего качество жизни как самих пациентов, так и лиц, осуществляющих за ними уход [6.]

Принято считать, что немоторные симптомы могут возникать на любой стадии развития заболевания [7], в каждой из них играя одну из ролей (фактора риска, биомаркера, клинически значимого или инвалидизирующего симптома), и по мере прогрессирования заболевания нередко приобретают доминирующее клиническое значение.

Немоторные проявления включают в себя широкий спектр симптомов, зачастую указывающих на мультисистемную природу нейродегенеративных заболеваний [8]. Являясь гетерогенно представленной группой, во многих случаях они могут затрагивать различные домены, например состояние психики (депрессия, беспокойство, апатия), познание (внимание, память, галлюцинации, деменция, психоз), сон (расстройство сна, чрезмерная дневная сонливость, бессонница, синдром беспокойных ног), сенсорные системы (нарушения обоняния, зрительные нарушения, проприоцептивный дефицит, боль), вегетативные функции организма (запор, чрезмерное потоотделение и слюнотечение, сексуальная дисфункция, ортостатическая гипотензия) [9].

Среди немоторных симптомов депрессия является одним из наиболее распространенных расстройств [10], затрагивающих четверть пациентов на продормальной [7] и поздней стадиях БП [6, 11, 12], а также способных влиять на продолжительность жизни [13].

В то время как аффективные нарушения вызывают немалый интерес среди исследователей и клиницистов, другие относительно распространенные и клинически значимые немоторные симптомы, включая сialорею, остаются за пределами исследовательских интересов [5].

Сialорея — непроизвольное неконтролируемое слюнотечение — является социально неприглядным симптомом и способна ухудшать течение основного заболевания, нарушать социальную адаптацию пациентов, провоцировать развитие и декомпенсацию соматических заболеваний, феномена аутостигматизации, снижать мотивацию к лечению, реабилитационный потенциал больных, а также ухудшать течение или инициировать развитие депрессии [14, 15].

В последние годы наблюдается заметное увеличение интереса медицинской общественности к коморбидности различных патологий. Понятие «коморбидность» M. van den Akker и соавт. [16] определяли как сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой и способных оказывать взаимное влияние друг на друга. Наличие коморбидных заболеваний способно не только усложнить своевременную

диагностику и лечение пациента, но также повысить риск осложнений и существенно снизить качество жизни. Таким образом, внимание к феномену коморбидности продиктовано не только стремлением научного сообщества получить новые представления о патогенезе трудно курируемых заболеваний, но и необходимостью повышения эффективности проводимой терапии при сialорее, а также повышения стойкости ремиссии депрессии при БП. На часть вопросов коморбидности и взаимного влияния сialореи и депрессии при БП приведены ответы в данном обзоре.

К вопросу о патогенетическом фундаменте коморбидности сialореи и депрессии

Традиционно БП рассматривают как прогрессирующее нейродегенеративное заболевание [17] дофаминергических нейрональных клеток в компактной черной субстанции мозга с последующим снижением уровня дофамина и накоплением телец Леви, которые в основном состоят из агрегатов белка альфа-синуклеина [18]. Облигатным симптомом БП является олиго-брадикинезия, которая, наряду с ригидностью, затрагивает в том числе и краниальную мускулатуру и приводит к дискоординации мышечной активности и нарушению физиологической эвакуации слюны.

Помимо черной субстанции, в патогенезе заболевания с синдромом паркинсонизма участвуют и другие структуры мозга, а именно: стволые ядра, лимбическая система, различные отделы коры и др. [19], что приводит к развитию большого спектра немоторных проявлений, которые в свою очередь могут оказывать большее влияние на благополучие пациента, чем двигательные феномены [20, 21]. Преобладающая на сегодняшний день модель развития депрессии при БП предполагает, что дегенерация мезокортикальных и мезолимбических дофаминергических нейронов фронтальной области вызывает избирательные нарушения в серотонинергической и норадренергической трансмиссии и приводит к развитию депрессии [22].

В качестве доказательств связи развития депрессии с экстрапирамидными заболеваниями рассматриваются мультисистемная атрофия и прогрессирующий надъядерный паралич. При этом было выявлено, что у пациентов с мультисистемной атрофией была самая высокая доля депрессии, за ними следовала группа больных с прогрессирующим надъядерным параличом, а затем — с БП [23].

Хотя точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе депрессии при БП, остаются не выясненными, современные нейровизуализационные и нейропатологические исследования позволяют получить представление о сочетании распространенного нейродегенеративного процесса, вовлекающего подкорковые дофаминергические, серотонинергические и норадренергические ядра, дисбаланс нейромедиаторов, нейровоспаление и нарушения регуляции нейротрофических факторов, вносящих вклад в патогенез нейropsychических расстройств [24].

Дефицит дофамина также считается одной из возможных причин развития избыточного слюнотечения при экстрапирамидной патологии. Исследования на моделях как беспозвоночных, так и позвоночных животных показали, что дофамин модулирует секрецию слюны [25, 26]. Экспериментальные исследования на крысах продемонстрировали, что дофамин может увеличивать скорость слюноотделения и секрецию белка за счет активации специфических до-

фаминовых рецепторов [27], однако такие выводы не нашли убедительного подтверждения в дальнейших исследованиях и остаются противоречивыми.

Присутствие дофамина, его переносчиков и рецепторов в слюнных железах крыс указывает на существование дофаминергической системы, которая, вероятно, участвует в секреции слюны и в регуляции ее объема [28]. Вместе с тем дефицит дофамина не стоит рассматривать как основной фактор, влияющий на патофизиологию слюнотечения при БП.

Ряд ученых подтвердили, что на секрецию слюны может влиять множество аффективных факторов, таких как стресс, тревога и депрессия [29]. Недавно проведенные наблюдения наглядно иллюстрируют наличие прямой взаимосвязи вегетативной дисфункции и тяжести депрессии [30–32].

Тем не менее на сегодняшний день существует ограниченное число исследований по изучению корреляции слюноотделения и депрессии [33]. Так, в 2014 г. группой ученых из Китая был проведен перекрестный анализ 518 пациентов с БП, продемонстрировавший, что пациенты со слюнотечением имели высокие баллы по шкалам тревоги и депрессии Гамильтона [34]. Подобные результаты нашли подтверждение при тестировании французской когорты в 2020 г. с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), где также выявлены более высокие баллы у пациентов с БП и сиалореей по сравнению с группой контроля [35].

Таким образом, депрессия в сочетании с сиалореей при БП представляет собой сложное мультифакториальное состояние, которое является следствием патогенетических механизмов БП, реакцией пациента на болезнь, ассоциированную с инвалидностью или видимыми немоторными проявлениями, а также может рассматриваться как отдельное явление или сочетание всех трех вышеупомянутых факторов.

Клинические особенности депрессии и сиалореи при экстрапирамидных расстройствах

Встречаемость при БП депрессивных симптомов, таких как грусть и ангедония, по данным литературы, достигает почти 50% [36]. Идентификация этих признаков является клинически сложной задачей, поскольку психомоторные и соматические проявления депрессии могут во многом напоминать типичные признаки паркинсонизма, такие как брадикинезия и гипомимия, а также сниженную концентрацию внимания и ухудшение аппетита. Таким образом, пациенты с депрессивными проявлениями подвержены риску несвоевременной постановки диагноза и назначения соответствующей терапии [10]. Однако важно отметить и обратное явление, когда начальные моторные симптомы БП (амимия, общая замедленность) и немоторные проявления, например нарушения сна, могут быть интерпретированы как проявление депрессии и приводить к ошибочному назначению терапии [37].

В литературных источниках имеются противоречивые доказательства того, что депрессия при БП отличается от «чистой» депрессии. В некоторых исследованиях сообщается о повышенной степени дисфории, высоких показателях тревоги и пессимизма по поводу будущего [38] при низкой

встречаемости беспокоящего чувства вины и самобичевания, свойственных эндогенной депрессии [19]. Также ставится под сомнение ставшее почти догмой влияние личностных черт, характерных для пациентов с БП, таких как высокий невротизм, интровертированность, низкое стремлением к новизне, избыточное подавление внешних эмоциональных проявлений, отсутствие гибкости, осторожность, неуверенность и душевная скупость [19, 39], на возникновение и усугубление депрессивных расстройств. В основном это происходит из-за опасений по поводу предвзятости в исследованиях, проведенных уже после постановки основного диагноза.

Сиалорея определяется как чрезмерное скопление слюны в полости рта и ее истечение за кайму губ, вызванное избыточным производством и/или нарушением эвакуации слюны в результате дискоординации механизмов контроля за ее перемещением, причиной чего может служить не только неврологическое или соматическое заболевание, но и использование некоторых классов лекарственных средств, в том числе применяемых для лечения аффективных расстройств [40].

Для облегчения понимания происхождения сиалореи выделяют истинную сиалорею, которая возникает из-за повышенного выброса слюны железистым аппаратом организма человека (таким образом, наблюдается реальное увеличение слюны в ротовой полости), и ложную, которая обусловлена процессами дискоординации механизмов контроля перемещения слюны, когда глотание затруднено либо происходит нарушение работы лицевых мышц. Ряд авторов в современных публикациях предпочитают разделять сиалорею на переднюю и заднюю для более точного понимания осложнений и прогнозирования развития наиболее тяжелых заболеваний [41, 42]. Так, переднюю сиалорею характеризуют как непреднамеренное истечение слюны за край каймы губ, которое может стать причиной неприятных последствий, таких как повреждение книг и компьютеров, загрязнение одежды, неприятие социумом, повышение самостигматизации, социальной тревожности, а также провоцировать развитие периорального растрескивания, мацерации и инфекции. Реже может наблюдаться задняя сиалорея — истечение слюны с языка в глотку, которое может привести к наиболее грозному осложнению — аспирационной пневмонии [43]. При БП сиалорея является преимущественно ложной, т. е. связанной с ухудшением эвакуации слюны, а по истечению слюны — преимущественно передней на ранних стадиях и комбинированной с задней на развернутых стадиях заболевания [44].

Взаимное влияние сиалореи и депрессии в клинической картине проявляется прежде всего в выраженности симптоматики. Так, при депрессии может отмечаться увеличение количества нестимулированной слюны, а гипомимия при депрессии также не способствует ее эвакуации [45]. Количество слюны может зависеть и от принимаемых психотропных препаратов, особенно если они усиливают брадикинезию, чрезмерную седацию с замедлением глотания [46]. В ряде работ сообщается о случаях возникновения дозозависимой сиалореи на фоне приема сертралина [47], включенного в список препаратов первой линии для коррекции депрессии у пациентов с БП как в отечественных [48], так и в зарубежных рекомендациях [49].

Сиалорея способна приводить к целому ряду физических осложнений, включая обветривание периоральной области, мацерацию кожи, неприятный запах изо рта, нарушение речи и пр. [43], что приводит к увеличению аутостигматизации пациентов, т. е. негативному восприятию себя пациентом в связи с симптомом, заметным для окружающих, с последующей самоизоляцией, и усугублению психоэмоциональных проблем. Депрессивная симптоматика при БП отличается особой стойкостью и в целом хуже поддается коррекции, чем депрессия в общей популяции [50]. D. Weintraub и соавт. [51] отмечали, что значительная часть пациентов с БП получали антидепрессанты в самых высоких дозах или имелся факт назначения более чем одного препарата, при этом половина пациентов не могли достичь стойкой ремиссии. В современных работах, посвященных рецидивам большого депрессивного расстройства, подчеркивается значимость так называемых «якорных» соматических симптомов, способных поддерживать субдепрессивный фон и/или провоцировать ухудшение психоэмоционального состояния [52].

Таким образом, взаимное потенцирование депрессии, как наиболее частого немоторного симптома при БП, и сиалореи, как аутостигматизирующего фактора, несомненно оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов, снижает эффективность проводимой терапии и существенно ухудшает прогноз основного заболевания.

Эпидемиология депрессии и сиалореи при БП

Встречаемость депрессии при хронических заболеваниях, в том числе нейродегенеративных, значимо выше [53]. Проводимые исследования, включая метаанализы клинко-эпидемиологических исследований, демонстрируют, что, в целом, клинически значимая депрессия наблюдается у 35% пациентов с БП, достигая 40,4% среди амбулаторных и 54,3% среди стационарных пациентов, с различной степенью проявлений заболевания [54]. Данные, полученные в исследовании среди большой группы населения в 2021 г., демонстрируют, что около 38% пациентов уже проходят лечение или получают диагноз депрессии в течение 1 года после постановки диагноза БП, это свидетельствует о том, что депрессия зачастую предшествует двигательным проявлениям и может быть одним из основных симптомов продромальной стадии БП [50].

Вместе с тем эпидемиологические исследования при БП демонстрируют значительный разброс показателей распространенности депрессии — от 2,7 до 90%, что обусловлено многообразием методов оценки, неоднородностью исследуемых групп пациентов, наличием сопутствующих заболеваний, а также нестойкостью ремиссии [50].

Данные о распространенности сиалореи при БП также значимо разнятся. Так, по данным систематического обзора J.G. Kalf и соавт. [55], опубликованного в 2009 г., от 10 до 84% пациентов с БП страдают сиалореей, что подтверждается и более новыми исследованиями [34, 56]. Причиной такого разброса показателей могут быть отсутствие стандартов определения, критериев диагностики и пр., ситуацию дополнительно усугубляет низкая осведомленность как самих пациентов, так и медицинского персонала о данном симптоме [5]. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что сиалорея, так же как и депрессия, является достаточно распространенной жалобой пациентов на ранних стадиях

заболевания [57], а при поздних стадиях она входит в число трех наиболее часто упоминаемых жалоб от пациентов в целом [6].

Вместе с тем данные симптомы объединяет не только значительный разброс показателей встречаемости. Так, известно, что, с одной стороны, депрессивные расстройства могут провоцировать избыточное слюноотечение [45], а препараты, используемые для коррекции психоэмоционального состояния, могут его самостоятельно индуцировать [46], а с другой стороны, пациенты с депрессией меньше жалуются и реже сообщают о своих симптомах. Вместе с тем для пациентов с сиалореей характерны большая вероятность развития депрессивных расстройств и больший риск прерывания ремиссии, особенно при БП [44]. Таким образом, часто встречающиеся при БП сиалорея и депрессия, наряду с возможностью взаимного негативного влияния в рамках коморбидности, могут оказывать еще и взаимное потенцирующее действие.

Факторы риска

Согласно данным литературы, риск развития депрессии у пациентов с БП в четыре раза выше, чем в общей популяции, сопоставимой по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям [58]. К основным причинам, провоцирующим развитие депрессии при БП, относят: женский пол, семейный анамнез депрессии, раннюю манифестацию заболевания, «атипичный» паркинсонизм, сопутствующие аффективные нарушения (тревога, апатия, бессонница), депрессия в анамнезе, плохая двигательная компенсация, когнитивные нарушения, а также большая продолжительность болезни [50].

В качестве факторов риска развития сиалореи при БП был определен перечень потенциально ассоциированных факторов с увеличением частоты встречаемости сиалореи у пациентов с БП, к ним относят: высокую стадию по шкале Хен—Яра, суммарную суточную дозу леводопы, поздний дебют, возраст пациента [56], выраженность дизартрии и дисфагии [34], суммарный балл по III части Унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), мужской пол, а также наличие и выраженность сопутствующих когнитивных нарушений [57].

Несмотря на то что указанные факторы риска развития депрессии и сиалореи кажутся несопоставимыми, можно проследить общие закономерности. Этот факт подчеркивает важность комплексного подхода к терапии, которая должна быть направлена на единовременную стабилизацию как моторных, так и немоторных симптомов.

Лечение сиалореи и депрессии

Лечение немоторных симптомов при БП и особенно их сочетания представляет собой сложную задачу, подтверждая актуальность разработки современных и универсальных методов терапии во избежание полипрагмазии.

На сегодняшний день в результате проведения многих клинических испытаний получены доказательства эффективности и безопасности применения ботулинического токсина типа А (БТА) для лечения сиалореи. В исследованиях участвовали широко представленные группы пациентов с такими заболеваниями, как БП, боковой амиотрофиче-

ский склероз, последствия инсульта, детский церебральный паралич, с дисфагией различных типов и др. В большинстве исследований эффективность оценивали путем измерения количества слюны с течением времени с субъективной оценкой качества жизни пациентов [59].

Самым крупным на сегодняшний день в этой области является международное плацебоконтролируемое исследование SIAXI, в котором изучались эффективность и безопасность инкоботулотоксина у пациентов с хронической сialореей вследствие различной патологии [60]. По окончании исследования на фоне лечения инкоботулотоксином наблюдалось снижение средней интенсивности нестимулированного слюноотделения и улучшение по шкале общего впечатления со значимыми отличиями от группы плацебо. Устойчивый эффект наблюдался в течение 16 нед после инъекции. Профиль безопасности препарата не отличался от такового в группе плацебо, а наиболее частыми нежелательными явлениями были сухость во рту и дисфагия. Высокий уровень доказательности и низкая встречаемость нежелательных побочных эффектов позволили в 2021 г. зарегистрировать инкоботулотоксин на территории Российской Федерации с показанием «сialорея у взрослых» и включить его в клинические рекомендации по БП и паркинсонизму.

Классическим механизмом действия БТА является ингибирование высвобождения ацетилхолина из пресинаптических нервных окончаний с последующим снижением активности мышечных волокон или железы [61, 62].

Вместе с тем современные исследования показывают, что фармакологические эффекты БТА находятся и за пределами холинергического нервно-мышечного или нервно-железистого синапса. Одной из гипотез эффективности БТА при депрессии является теория существования связи между эмоциональными расстройствами и снижением доступности 5-гидрокситриптамина и норадреналина в головном мозге [63], которая меняется в месте введения БТА. S. Ibragic и соавт. [64] успешно показали в экспери-

менте значительное увеличение уровня норадреналина в полосатом теле и 5-гидрокситриптамина в гипоталамусе, демонстрирующее роль эффективности БТА в лечении депрессии.

Научным сообществом была неоднократно продемонстрирована способность инъекций ботулинического токсина в мышцы лица улучшать эмоциональное самочувствие и уменьшать симптомы клинической депрессии. Данный тезис первоначально лег в основу теории механизма «обратной связи по лицу» [65], а позже был подтвержден в различных рандомизированных контролируемых исследованиях [58, 66]. В нескольких последующих метаанализах результаты также демонстрировали, что инъекционная терапия является эффективным и безопасным методом лечения депрессивных расстройств [67, 68].

Сходные результаты были воспроизведены и среди 89 пациентов с БП и депрессией в исследовании 2021 г., где инъекционная терапия препаратами БТА продемонстрировала эффективность, аналогичную таковой традиционного антидепрессанта сертралина, при лечении депрессивных симптомов [69].

Заключение

Таким образом, депрессия, с учетом прогрессирующего дефицита моноаминов, а также сохраняющихся симптомов БП, является трудно курируемой проблемой. Также в настоящее время нет рекомендованного стандартизированного терапевтического подхода для коррекции сialореи с коморбидной депрессией. Однако существующие доказательства эффективности применения инкоботулотоксина при сialорее и экспериментальные данные о его положительном влиянии при депрессии, с учетом коморбидности этих состояний, позволяют предположить, что инъекции БТА могут считаться таким универсальным методом, способным оказать существенное влияние как на выраженность депрессии, так и на стойкость ее ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ou Z, Pan J, Tang S, et al. Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Front Public Health*. 2021 Dec 7;9:776847. doi: 10.3389/fpubh.2021.776847
2. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017 Nov;16(11):877–97. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30299-5. Epub 2017 Sep 17.
3. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson Pandemic – A Call to Action. *JAMA Neurol*. 2018 Jan 1;75(1):9–10. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3299
4. Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol*. 2014 Oct;14(5):310–22. doi: 10.1136/practneurol-2013-000741. Epub 2014 Apr 3.
5. Bergmans B, Clark V, Isaacson SH, Bäumer T. Recommendations for a paradigm shift in approach to increase the recognition and treatment of sialorrhea in Parkinson's disease. *Clin Park Relat Disord*. 2023 Oct 11;9:100223. doi: 10.1016/j.prdoa.2023.100223. Erratum in: *Clin Park Relat Disord*. 2024 Apr 18;10:100250. doi: 10.1016/j.prdoa.2024.100250.
6. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR; NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Feb 15;26(3):399–406. doi: 10.1002/mds.23462. Epub 2011 Jan 24.
7. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al; PRIAMO study group. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Aug 15;24(11):1641–9. doi: 10.1002/mds.22643
8. Ehgoetz Martens KA, Shine JM. The interactions between non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2018 Jun;18(6):457–60. doi: 10.1080/14737175.2018.1472578. Epub 2018 May 8.
9. Jellinger KA. Neuropathology of Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;133:13–62. doi: 10.1016/bs.im.2017.05.005. Epub 2017 Jun 27.
10. Schrag A. Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006 Oct 25;248(1–2):151–7. doi: 10.1016/j.jns.2006.05.030. Epub 2006 Jun 21.
11. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord*. 2010 Nov 15;25(15):2493–500. doi: 10.1002/mds.23394
12. Aarsland D, Bronnick K, Alves G, et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Aug;80(8):928–30. doi: 10.1136/jnnp.2008.166959

13. Hughes TA, Ross HF, Mindham RH, Spokes EG. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand.* 2004 Aug;110(2):118-23. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00292.x
14. Barbero P, Busso M, Artusi CA, et al. Ultrasound-guided Botulinum Toxin-A Injections: A Method of Treating Sialorrhea. *J Vis Exp.* 2016 Nov 9;(117):54606. doi: 10.3791/54606
15. Soundy A, Stubbs B, Roskell C. The experience of Parkinson's disease: a systematic review and meta-ethnography. *Scientific World Journal.* 2014;2014:613592. doi: 10.1155/2014/613592. Epub 2014 Nov 30.
16. Van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. *Eur J General Pract.* 1996;2(2):65-70. doi: 10.3109/13814789609162146
17. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015 Aug 29;386(9996):896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3. Epub 2015 Apr 19.
18. MacMahon Copas AN, McComish SF, Fletcher JM, Caldwell MA. The Pathogenesis of Parkinson's Disease: A Complex Interplay Between Astrocytes, Microglia, and T Lymphocytes? *Front Neurol.* 2021 May 26;12:666737. doi: 10.3389/fneur.2021.666737
19. Левин ОС. Диагностика и лечение депрессии при болезни Паркинсона. *Нервные болезни.* 2006;(2):2-8. [Levin OS. Diagnosis and treatment of depression in Parkinson's disease. *Nervnye bolezni.* 2006;(2):2-8 (In Russ.)].
20. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Apr;79(4):368-76. doi: 10.1136/jnnp.2007.131045
21. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017 Jul;18(7):435-50. doi: 10.1038/nrn.2017.62. Epub 2017 Jun 8. Erratum in: *Nat Rev Neurosci.* 2017 Aug;18(8):509. doi: 10.1038/nrn.2017.91
22. Marsh L. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Dec;13(12):409. doi: 10.1007/s11910-013-0409-5
23. Santangelo G, Cuoco S, Pellicchia MT, et al. Comparative cognitive and neuropsychiatric profiles between Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neurol.* 2018 Nov;265(11):2602-13. doi: 10.1007/s00415-018-9038-x. Epub 2018 Sep 3.
24. Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, et al. Depression in Parkinson disease – epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol.* 2011 Dec 26;8(1):35-47. doi: 10.1038/nrneurol.2011.189
25. Marg S, Walz B, Blenau W. The effects of dopamine receptor agonists and antagonists on the secretory rate of cockroach (*Periplaneta americana*) salivary glands. *J Insect Physiol.* 2004 Sep;50(9):821-30. doi: 10.1016/j.jin-sphys.2004.06.004
26. Koga T, Kobashi M, Mizutani M, et al. Area postrema mediates gastric motor response induced by apomorphine in rats. *Brain Res.* 2003 Jan 17;960(1-2):122-31. doi: 10.1016/s0006-8993(02)03801-5
27. Michalek R, Templeton D. The role of dopamine in salivation in the rat parotid gland. *Gen Pharmacol.* 1986;17(4):473-6. doi: 10.1016/0306-3623(86)90196-5
28. Tomassoni D, Traini E, Mancini M, et al. Dopamine, vesicular transporters, and dopamine receptor expression in rat major salivary glands. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015 Sep;309(5):R585-93. doi: 10.1152/ajpregu.00455.2014. Epub 2015 Jul 1.
29. Gholami N, Hosseini Sabzvari B, Razzaghi A, Salah S. Effect of stress, anxiety and depression on unstimulated salivary flow rate and xerostomia. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2017 Fall;11(4):247-52. doi: 10.15171/joddd.2017.043. Epub 2017 Dec 13.
30. Cui J, Qin Y, Tian Y, et al. Activities of daily living as a longitudinal moderator of the effect of autonomic dysfunction on anxiety and depression of Parkinson's patients. *Brain Behav.* 2021 Aug;11(8):e2297. doi: 10.1002/brb3.2297
31. Sklerov M, Shih CH, Browner N, et al. Longitudinal change in autonomic symptoms predicts activities of daily living and depression in Parkinson's disease. *Clin Auton Res.* 2020 Jun;30(3):223-30. doi: 10.1007/s10286-020-00672-7. Epub 2020 Feb 20.
32. Matsubara T, Suzuki K, Fujita H, et al. Autonomic Symptoms Correlate with Non-Autonomic Non-Motor Symptoms and Sleep Problems in Patients with Parkinson's Disease. *Eur Neurol.* 2018;80(3-4):193-9. doi: 10.1159/000495797. Epub 2018 Dec 20.
33. Busfield BL, Wechsler H. Studies of salivation in depression. A comparison of salivation rates in depressed, schizoaffective depressed, nondepressed hospitalized patients, and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry.* 1961 Jan;4:10-5. doi: 10.1001/arch-psyc.1961.01710070012002
34. Ou R, Guo X, Wei Q, et al. Prevalence and clinical correlates of drooling in Parkinson disease: a study on 518 Chinese patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Mar;21(3):211-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.004. Epub 2014 Dec 16.
35. Rascol O, Negre-Pages L, Damier P, et al; COPARK Study Group. Correction to: Excessive buccal saliva in patients with Parkinson's disease of the French COPARK cohort. *J Neural Transm (Vienna).* 2021 Jun;128(6):871-2. doi: 10.1007/s00702-020-02264-1. Erratum for: *J Neural Transm (Vienna).* 2020 Dec;127(12):1607-17. doi: 10.1007/s00702-020-02249-0
36. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986 Apr;49(4):381-9. doi: 10.1136/jnnp.49.4.381
37. Marinus J, Zhu K, Marras C, et al. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2018 Jun;17(6):559-68. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30127-3. Epub 2018 Apr 23.
38. Assogna F, Pellicano C, Savini C, et al. Drug Choices and Advancements for Managing Depression in Parkinson's Disease. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2020;18(4):277-87. doi: 10.2174/1570159X17666191016094857
39. Santangelo G, Garramone F, Baiano C, et al. Personality and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Apr;49:67-74. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.01.013. Epub 2018 Jan 12.
40. Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins (Basel).* 2013 May 21;5(5):1010-31. doi: 10.3390/toxins5051010
41. Scully C, Limeres J, Gleeson M, et al. Drooling. *J Oral Pathol Med.* 2009 Apr;38(4):321-7. doi: 10.1111/j.1600-0714.2008.00727.x. Epub 2009 Feb 23.
42. Захаров ДВ, Кокарева ДД. Сialоррея как мультидисциплинарная проблема. Обзор возможных причин и терапевтических решений. *Нервные болезни.* 2023;(2):32-8. doi: 10.24412/2226-0757-2023-12842 [Zakharov DV, Kokareva DD. Sialorrhea as a multidisciplinary problem. The review of potential causes and therapeutic solutions. *Nervnye bolezni.* 2023;(2):32-8. doi: 10.24412/2226-0757-2023-12842 (In Russ.)].
43. Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, Handler SD. Sialorrhea: a management challenge. *Am Fam Physician.* 2004 Jun 1;69(11):2628-34.
44. Isaacson J, Patel S, Torres-Yaghi Y, Pagan F. Sialorrhea in Parkinson's Disease. *Toxins (Basel).* 2020 Oct 31;12(11):691. doi: 10.3390/toxins12110691
45. Mathew RJ, Weinman M, Claghorn JL. Xerostomia and sialorrhea in depression. *Am J Psychiatry.* 1979 Nov;136(11):1476-7. doi: 10.1176/ajp.136.11.1476
46. Freudenreich O. Drug-induced sialorrhea. *Drugs Today (Bare).* 2005 Jun;41(6):411-8. doi: 10.1358/dot.2005.41.6.893628
47. Sahan E, Kilicarslan T, Kirpinar I. Sialorrhoea associated with sertraline use. *Scott Med J.* 2019 Nov;64(4):159-61. doi: 10.1177/0036933019875051. Epub 2019 Sep 10.
48. Клинические рекомендации. Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма. 2023. ID: 716. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/716_1?ysclid=m35mk09a9c104611465

[Clinical guidelines. Parkinson's disease, secondary parkinsonism and other diseases manifested by parkinsonism syndrome. 2023. ID: 716. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/716_1?ysclid=m35mk09a9c104611465 (In Russ.)].

49. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al; the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease — an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019 Feb;34(2):180-98. doi: 10.1002/mds.27602. Epub 2019 Jan 17. Erratum in: *Mov Disord.* 2019 May;34(5):765. doi: 10.1002/mds.27684
50. Prange S, Klinger H, Laurencin C, et al. Depression in Patients with Parkinson's Disease: Current Understanding of its Neurobiology and Implications for Treatment. *Drugs Aging.* 2022 Jun;39(6):417-39. doi: 10.1007/s40266-022-00942-1. Epub 2022 Jun 16.
51. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, et al. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003 Sep;16(3):178-83. doi: 10.1177/0891988703256053
52. Mendlewicz J. Towards achieving remission in the treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(4):371-5. doi: 10.31887/DCNS.2008.10.4/jmendlewicz
53. Prinsie JC, Sajobi TT, Wang M, et al. Effects of depression and anxiety on quality of life in five common neurological disorders. *Gen Hosp Psychiatry.* 2018 May-Jun;52:58-63. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2018.03.009. Epub 2018 Apr 4.
54. Riedel O, Bitters D, Amann U, et al. Estimating the prevalence of Parkinson's disease (PD) and proportions of patients with associated dementia and depression among the older adults based on secondary claims data. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2016 Aug;31(8):938-43. doi: 10.1002/gps.4414. Epub 2016 Jan 14.
55. Kalf JG, de Swart BJ, Borm GF, et al. Prevalence and definition of drooling in Parkinson's disease: a systematic review. *J Neurol.* 2009 Sep;256(9):1391-6. doi: 10.1007/s00415-009-5098-2. Epub 2009 Mar 14.
56. Van Wamelen DJ, Leta V, Johnson J, et al. Drooling in Parkinson's Disease: Prevalence and Progression from the Non-motor International Longitudinal Study. *Dysphagia.* 2020 Dec;35(6):955-61. doi: 10.1007/s00455-020-10102-5. Epub 2020 Mar 4.
57. Malek N, Lawton MA, Grosset KA, et al; PROBaND Clinical Consortium. Autonomic Dysfunction in Early Parkinson's Disease: Results from the United Kingdom Tracking Parkinson's Study. *Mov Disord Clin Pract.* 2016 Nov 24;4(4):509-16. doi: 10.1002/mdc3.12454
58. Hsu YT, Liao CC, Chang SN, et al. Increased Risk of Depression in Patients with Parkinson Disease: A Nationwide Cohort Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015 Sep;23(9):934-40. doi: 10.1016/j.jagp.2014.10.011. Epub 2014 Nov 6.
59. Martinez-Poles J, Nedkova-Hristova V, Escibano-Paredes JB, et al. Incobotulinumtoxin A for Sialorrhea in Neurological Disorders: A Real-Life Experience. *Toxins (Basel).* 2018 May 28;10(6):217. doi: 10.3390/toxins10060217
60. Jost WH, Friedman A, Michel O, et al. SIAXI: Placebo-controlled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxinA for sialorrhea. *Neurology.* 2019 Apr 23;92(17):e1982-e1991. doi: 10.1212/WNL.00000000000007368. Epub 2019 Mar 27.
61. Jankovic J. Botulinum toxin: State of the art. *Mov Disord.* 2017 Aug;32(8):1131-8. doi: 10.1002/mds.27072. Epub 2017 Jun 22.
62. Hosp C, Naumann MK, Hamm H. Botulinum Toxin Treatment of Autonomic Disorders: Focal Hyperhidrosis and Sialorrhea. *Semin Neurol.* 2016 Feb;36(1):20-8. doi: 10.1055/s-0035-1571214. Epub 2016 Feb 11.
63. Castren E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci.* 2005 Mar;6(3):241-6. doi: 10.1038/nrn1629
64. Ibragic S, Matak I, Dracic A, et al. Effects of botulinum toxin type A facial injection on monoamines and their metabolites in sensory, limbic and motor brain regions in rats. *Neurosci Lett.* 2016 Mar 23;617:213-7. doi: 10.1016/j.neulet.2016.02.020
65. Finzi E. Botulinum Toxin Treatment for Depression: A New Paradigm for Psychiatry. *Toxins (Basel).* 2023 May 14;15(5):336. doi: 10.3390/toxins15050336
66. Wollmer MA, Magid M, Kruger THC, Finzi E. Treatment of Depression with Botulinum Toxin. *Toxins (Basel).* 2022 May 31;14(6):383. doi: 10.3390/toxins14060383
67. Arnone D, Galadari H, Rodgers CJ, et al. Efficacy of onabotulinumtoxinA in the treatment of unipolar major depression: Systematic review, meta-analysis and meta-regression analyses of double-blind randomised controlled trials. *J Psychopharmacol.* 2021 Aug;35(8):910-8. doi: 10.1177/0269881121991827. Epub 2021 Mar 15.
68. Crowley JS, Silverstein ML, Reghunathan M, Gosman AA. Glabellar Botulinum Toxin Injection Improves Depression Scores: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2022 Jul 1;150(1):211e-220e. doi: 10.1097/PRS.00000000000009240. Epub 2022 May 20.
69. Zhu C, Wang K, Yu T, Liu H. Effects of botulinum toxin type a on mood and cognitive function in patients with parkinson's disease and depression. *Am J Transl Res.* 2021 Apr 15;13(4):2717-23.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.10.2024/27.11.2024/30.11.2024

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.

Захаров Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-2266-9197>

Кокарева Д.Д. <https://orcid.org/0009-0001-2218-2162>

Коморбидные расстройства и их возможная профилактика у пациентов с вестибулярным головокружением



Косивцова О.В., Старчина Ю.А., Шоев Б.А.

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

Острое вестибулярное головокружение (ОВГ) проявляется иллюзией движения перед глазами или ощущением движения собственного тела вокруг окружающих предметов. Причиной ОВГ в большинстве случаев является патология периферического вестибулярного анализатора, в более редких случаях — повреждение ствола головного мозга. Головная боль, боль в области шеи, тревожно-депрессивные расстройства, неустойчивость при ходьбе, снижение когнитивных способностей, общая слабость часто осложняют ОВГ, значительно снижают качество жизни, замедляют выздоровление. Ведение пациентов с ОВГ должно включать быстрое купирование острого приступа, что позволит предотвратить развитие данных симптомов, повысить приверженность пациентов вестибулярной реабилитации и снизить риск развития тревожно-депрессивного синдрома. В качестве лекарственной терапии ОВГ эффективна фиксированная комбинация дименгидрината и циннаризина (Арлеверт), которая обладает минимальным седативным эффектом по сравнению с другими вестибулолитическими препаратами и помогает быстро уменьшить интенсивность головокружения и вегетативных симптомов. Вестибулярная гимнастика способствует процессам естественной габитуации, уменьшает выраженность неустойчивости и снижает риск падений, увеличивает двигательную активность. У всех пациентов с головокружением необходимо оценивать психическое состояние и проводить коррекцию имеющихся расстройств совместно с психиатрами и специалистами по когнитивно-поведенческой терапии.

Ключевые слова: головокружение; лечение; боль в шее; неустойчивость; тревожно-депрессивный синдром; вестибулосупрессивная терапия; доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; болезнь (синдром) Меньера; вестибулярный нейронит; дименгидринат; циннаризин; Арлеверт; вестибулярная реабилитация.

Контакты: Ольга Владимировна Косивцова; o.kosivtsova@gmail.com

Для ссылки: Косивцова ОВ, Старчина ЮА, Шоев БА. Коморбидные расстройства и их возможная профилактика у пациентов с вестибулярным головокружением. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):112–117. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-112-117

Comorbid disorders and their possible prevention in patients with vestibular vertigo

Kosivtsova O.V., Starchina Yu.A., Shoev B.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

Acute vestibular vertigo (AVV) is manifested by the illusion of movement of surrounding objects in front of the eyes or the sensation of movement of one's own body in space. The cause of AVV is in most cases a pathology of the peripheral vestibular analyser, in rarer cases — involvement of the brain stem. Headaches, neck pain, anxiety-depressive disorders, unsteadiness when walking, reduced cognitive abilities and general weakness often complicate AVV, significantly impair quality of life and slow down recovery. Treatment of patients with AVV should include rapid relief of an acute attack to prevent the development of these symptoms, increase patient compliance with vestibular rehabilitation and reduce the risk of developing anxiety-depressive syndrome. As a drug therapy for AVV, a fixed combination of dimenhydrinate and cinnarizine (Arlevert) is effective; it has a minimal sedative effect compared to other vestibular blockers and helps to rapidly reduce the intensity of dizziness and vegetative symptoms. Vestibular gymnastics promotes the processes of natural habituation, reduces the severity of instability and the risk of falling and increases motor activity. All patients with dizziness should have their mental state assessed and existing disorders corrected in collaboration with psychiatrists and cognitive behavioural therapists.

Keywords: dizziness; treatment; neck pain; instability; anxiety-depressive syndrome; vestibular suppressive therapy; benign paroxysmal positional vertigo; Meniere's disease (syndrome); vestibular neuronitis; dimenhydrinate; cinnarizine; Arlevert; vestibular rehabilitation.

Contact: Olga Vladimirovna Kosivtsova; o.kosivtsova@gmail.com

For reference: Kosivtsova OV, Starchina YuA, Shoev BA. Comorbid disorders and their possible prevention in patients with vestibular dizziness. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(6):112–117. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-112-117

Ведение пациентов с головокружением вызывает множество трудностей с момента их обращения за первичной медицинской помощью. При развитии острого вестибулярного головокружения (ОВГ), особенно у людей более старшего возраста, часто ошибочно устанавливаются диагнозы транзиторной ишемической атаки или инсульта в вертебробазилярной системе при развитии периферической вестибулопатии [1, 2]. Гипердиагностика сосудистых причин ОВГ приводит к значительному увеличению частоты цереброваскулярных заболеваний в Российской Федерации [3]. У большинства пациентов не проводится первичная дифференциальная диагностика периферической вестибулопатии, не назначается высокоэффективная терапия [1, 2]. В настоящее время накоплен большой опыт ведения пациентов с ОВГ. Многие исследования демонстрируют, что при первичном обращении пациента тщательный анализ жалоб, анамнеза, сопутствующих заболеваний, отоневрологическое обследование и дополнительные методы исследования в 80% случаев позволяют диагностировать причину ОВГ [4]. В качестве причины ОВГ наиболее часто встречается периферическая вестибулопатия (доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярный нейронит, болезнь Меньера), реже — инсульт в стволе головного мозга и/или в мозжечке [4]. При выборе тактики лечения необходимо учитывать полиморбидность пациента, тщательно анализировать принимаемые лекарственные препараты и сопутствующие заболевания [5]. В нескольких пилотных исследованиях продемонстрировано, что многие пациенты после перенесенного приступа ОВГ предъявляют жалобы на боль в области шеи, головную боль по типу головной боли напряжения, преимущественно затылочной локализации, неустойчивость при ходьбе, трудности восприятия сложных зрительных стимулов (например, при просмотре фильма в кинотеатре), снижение когнитивных способностей, общую усталость, снижающую трудоспособность, развитие тревожно-депрессивных расстройств. Считается, что данные симптомы развиваются как реакция на ОВГ, а не являются причинами самого головокружения [6, 7]. Ниже представлены основные систематизированные данные по коморбидным расстройствам при ОВГ по результатам анализа литературы и собственным данным. Следует отметить, что в настоящее время не проводилось исследований по изучению частоты встречаемости коморбидных расстройств при ОВГ и факторов риска их развития, не определена тактика ведения пациента и не предложены схемы лечения таких пациентов.

Психические расстройства при ОВГ

Хорошо изучено развитие психогенного головокружения у пациентов с психическими заболеваниями, особенно при тревожных расстройствах. По данным Всемирной организации здравоохранения, тревожные расстройства относятся к числу первых десяти наиболее значимых проблем здравоохранения [8]. В общей популяции на долю психогенного (невестибулярного) головокружения приходится около 15–23% [7, 9]. У пациентов моложе 45 лет психогенное головокружение занимает первое место среди причин жалоб на головокружение: на его долю приходится до 38% случаев головокружения [7–9]. Психогенное головокружение проявляется головокружением невестибулярного характера,

ощущением покачивания, «плаванием по волнам», даже в положении сидя. Оно приводит к существенному снижению качества жизни пациентов, уменьшает двигательную активность и может стать причиной усиления тревожных расстройств, вызванных страхом перед падением [8–10].

Ведение пациента с психогенным головокружением требует мультидисциплинарного подхода — взаимодействия невролога, психотерапевта, психиатра и врача-реабилитолога. Высокую эффективность продемонстрировали психотерапия (рациональная и когнитивно-поведенческая), вестибулярная реабилитация и медикаментозная терапия. Из медикаментозных средств препаратами выбора являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина [10].

С другой стороны, ОВГ может спровоцировать развитие у пациента различных психических расстройств. В настоящее время есть отдельные публикации о частоте развития, дифференциальной диагностике, тактике лечения психических расстройств у пациентов с ОВГ [6, 11].

В одном из исследований продемонстрирована высокая частота встречаемости психических расстройств при ОВГ. Более чем у половины (у 64%) амбулаторных пациентов с ОВГ развились различные психические расстройства (паника, тревога, депрессия), потребовавшие оказания психологической помощи, и только у 27% пациентов с острой потерей слуха диагностированы психические расстройства (тревога и депрессия) [12]. Другое аналогичное исследование показало, что у 20% пациентов с ОВГ развилось паническое расстройство, тогда как ни у одного пациента с потерей слуха панического расстройства не констатировано [12]. Помимо панического расстройства ОВГ часто сопровождается и другими психическими расстройствами, включающими депрессию, тревожные расстройства, соматизацию жалоб. Психические расстройства распространены не только среди пациентов с ОВГ средней и тяжелой степени выраженности, но и среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена, жалующихся на рецидивирующие вестибулярные головокружения [12]. Опрос более 2000 пациентов трудоспособного возраста показал, что половина пациентов, жалующихся на головокружение, сообщают о тревожно-депрессивных расстройствах. Более одного из четырех респондентов с головокружением описывали симптомы паники и агорафобии, по сравнению с 6% пациентов, не испытывающих головокружение [13].

В одном поперечном исследовании психические расстройства были диагностированы более чем у 40% пациентов с ОВГ и значительно инвалидизировали больных [6]. Распространенность психических расстройств (в частности, тревожности, соматоформных и аффективных расстройств) была выше для некоторых состояний (например, 50% при вестибулярной мигрени), чем для других (37% при вестибулярном неврите) [6]. Данные исследования демонстрируют высокую распространенность различных психических расстройств у пациентов с ОВГ, что требует дальнейшего их изучения и определения тактики ведения таких пациентов. Хотя эффективность лечения психических расстройств при ОВГ в настоящее время специально не изучалась, целесообразно проконсультировать пациента у психиатра и назначить специфическое лечение.

Боль в затылочной области, в мышцах шеи и трапецевидных мышцах

Многие пациенты с ОВГ предъявляют жалобы на боль в затылочной или шейно-воротниковой области. Боль ноющий характер, иногда сопровождается ощущением жжения или покалывания. При осмотре выявляются триггерные точки, болезненность при пальпации мышц шеи и трапецевидных мышц. Шейные и трапецевидные мышцы выполняют две основные функции — поддерживают голову и обеспечивают движение и выравнивание головы и шеи. Вероятнее всего, появление миофасциальной боли у пациентов с ОВГ обусловлено вынужденным фиксированным положением головы, так как любое движение головой вызывает усиление вестибулярного головокружения, тошноты и рвоты. При регрессе ОВГ у некоторых пациентов сохраняется вынужденное положение головы, что приводит к хронизации миофасциального болевого синдрома. К сожалению, в настоящее время отсутствуют исследования и данные о частоте встречаемости головной боли и боли в мышцах шеи и трапецевидных мышцах среди пациентов с ОВГ. С другой стороны, исследования пациентов с миофасциальными синдромами в области шеи показали высокую распространенность невестибулярного головокружения [14].

Для совершенствования тактики ведения пациентов и улучшения оказания медицинской помощи необходимо изучить частоту встречаемости миофасциальной боли у пациентов с ОВГ, выявить факторы риска, изучить эффективность противоболевой терапии и кинезиотерапии для профилактики болевого синдрома у пациентов с ОВГ.

Неустойчивость при ходьбе и риск падений

Выраженное ОВГ значительно ограничивает физическую активность пациентов, любое изменение положения головы и тела вызывает усиление головокружения и вегетативных симптомов, пациенты предпочитают лежать и не совершать никаких движений. У пожилых пациентов, имеющих сопутствующие заболевания (ортостатическая гипотензия, сахарный диабет, нарушение ритма сердца и др.) и принимающих различные лекарственные препараты (гипотензивные средства, бензодиазепины, нейролептики и др.), высок риск падений и травм [10].

Неустойчивость при ходьбе, страх падений встречаются у 15–38% пациентов с перенесенным ОВГ, их частота прямо коррелирует с возрастом и с наличием психических расстройств. Данные симптомы существенно снижают качество жизни пациентов, уменьшают физическую активность и могут в свою очередь стать причиной возникновения тревожных расстройств, миофасциальной боли, снижают приверженность вестибулярной реабилитации, что может удлинять период восстановления после ОВГ. В 60–70% случаев длительность этих симптомов составляет 12 мес и более [15]. Выраженность неустойчивости и страха падений имеет прямую связь с тяжестью эпизода головокружения и тревоги при этом эпизоде [15].

При ведении пациентов с неустойчивостью и страхом падения наиболее эффективен комплексный подход — использование когнитивно-поведенческой терапии, медикаментозного лечения и вестибулярной реабилитации [10, 14–16]. Вопросы превентивной терапии психических расстройств в сочетании с ранним началом вестибулярной ре-

билитации у пациентов с ОВГ также в настоящее время остаются неизученными.

Принципы профилактики и лечения коморбидных расстройств при ОВГ

Профилактика и лечение коморбидных расстройств при ОВГ в настоящее время остаются малоизученными, не определены сроки начала и объем терапии. Для эффективной помощи пациентам с ОВГ, профилактики развития коморбидных состояний необходимо как можно быстрее купировать острый приступ вестибулярного головокружения и вегетативных симптомов (тошноты, рвоты, потливости). Быстрое и полное купирование приступа головокружения с ранним началом вестибулярной реабилитации может снизить риск развития коморбидных нарушений и ускорить период восстановления. Недавнее клиническое исследование показало эквивалентность меклозина и диазепама для быстрого и эффективного купирования приступа ОВГ в условиях неотложной медицинской помощи [17]. В другом исследовании сравнивали внутривенное введение дименгидрината 50 мг с лоразепамом 2 мг у 74 пациентов с острой периферической вестибулопатией [18]. Через 2 ч пациенты, получавшие дименгидринат, отмечали улучшение самочувствия и были готовы пойти домой (86% против 69% пациентов, получавших лоразепам, у которых наблюдалась выраженная сонливость) [18]. Было показано, что у пожилых пациентов, получающих бензодиазепины, чаще наблюдаются побочные эффекты (например, сильная сонливость, головокружение, спутанность сознания, неустойчивость) и требуется корректировка дозы и продолжительности терапии в связи с возрастной почечной недостаточностью. Дименгидринат вызывает меньший седативный эффект, чем бензодиазепины, и по этой причине его рекомендуют в качестве средства начального лечения, особенно у пожилых пациентов. В связи с меньшим седативным эффектом уменьшается риск падений и неустойчивости, повышается приверженность выполнению программ вестибулярной реабилитации.

Среди антагонистов кальциевых каналов чаще всего используется и наиболее изучен циннаризин. Он обладает дополнительными антигистаминными и антихолинергическими эффектами и продемонстрировал положительный эффект при лечении головокружения [19]. Более того, когда циннаризин применяется в сочетании с дименгидринатом, его эффективность в уменьшении головокружения и невроvegetативных симптомов значительно возрастает, превосходя эффективность бетагистина [20, 21]. Фиксированная комбинация дименгидрината и циннаризина представлена в препарате Арлеверт 40+20.

Для лечения психических расстройств необходимо применять рациональную и когнитивно-поведенческую терапию, медикаментозную терапию и вестибулярную реабилитацию. Из медикаментозных средств препаратами выбора являются ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Лечение должно проводиться с использованием терапевтических доз и в течение длительного времени. По нашему мнению, антидепрессанты с противотревожным эффектом должны быть назначены пациентам с ОВГ и тревожно-депрессивными расстройствами как можно раньше.

Исследования пациентов с ОВГ показывают, что клиническое выздоровление происходит намного быстрее, чем восстановление функции вестибулярного анализатора [22, 23]. Возможно, именно с этим фактом связано наличие «остаточного головокружения» у пациентов, перенесших ОВГ. Вестибулярная реабилитация способствует восстановлению у пациентов периферической вестибулярной гиподисфункции [22, 24]. Раннее начало и приверженность выполнению упражнений ускоряет восстановление пациентов.

Выполнение комплекса вестибулярной реабилитации способствует адаптации вестибулярного анализатора. Любое движение приводит к поступлению в головной мозг сигналов от поврежденного периферического вестибулярного аппарата, позволяет анализировать имеющиеся ошибки, особенно когда эти сигналы поступают под контролем зрения и проприоцепции. Активизируются процессы компенсации, даже при отсутствии восстановления вестибулярного анализатора, компенсация происходит за счет других систем: зрительная система позволяет стабилизировать взор, проприоцепция — улучшить баланс [22, 23].

Если пациенту не проводится вестибулярная реабилитация, то не происходит компенсации всех систем, участвующих в поддержании равновесия и баланса, что приводит к ухудшению качества жизни, развитию неустойчивости и тревожно-депрессивных расстройств.

Хотя принципы вестибулярной реабилитации используются в клинической практике более 50 лет, только в последние годы стали появляться результаты рандомизированных исследований, которые демонстрируют ее наибольшую эффективность при односторонних периферических вестибулярных нарушениях. В двух исследованиях показано, что вестибулярные упражнения, начатые сразу после острой вестибулярной дисфункции в результате вестибулярного нейронита и после хирургического вмешательства, значительно улучшают баланс через 1 мес. Отсутствуют доказательства преимуществ какой-либо программы вестибулярной реабилитации [25]. Выбор упражнений зависит от интенсивности головокружения, возраста пациента, сопутствующей патологии и физического состояния. При остром периферическом головокружении упражнения должны включать фокусировку на каком-либо неподвижном объекте, медленные движения головой вправо-влево, вверх-вниз с постепенным увеличением скорости. Упражнения выполняются два-три раза в день в течение нескольких минут. При хроническом вестибулярном головокружении рекомендуются более интенсивные программы, которые включают движения головы и глаз, упражнения на баланс.

Вопросы оптимизации ведения пациентов

В настоящее время проведено еще мало исследований, посвященных изучению частоты встречаемости, факторов риска, профилактики и лечения коморбидных нарушений (миофасциальной боли, психических расстройств, неустойчивости и страха падений, общей слабости, утомляемости) при ОВГ. Коморбидные расстройства замедляют процесс выздоровления пациента, способствуют усилению уже имеющихся расстройств и ограничивают возможности вестибулярной реабилитации, которая может способствовать компенсации имеющихся вестибулярных расстройств. Основные принципы профилактики и лечения коморбидных состояний включают в себя быстрое и эффективное купирование острого головокружения.

В настоящее время для лечения ОВГ широко используется Арлеверт, который представляет собой фиксированную комбинацию дименгидрината (40 мг) и циннаризина (20 мг), обладает минимальным седативным эффектом по сравнению с другими вестибулолитическими препаратами и помогает быстро избавиться от изнуряющего головокружения с вегетативными симптомами. Рандомизированное сравнительное исследование применения Арлеверта 3 раза в день и бетастина 12 мг 3 раза в сутки у 66 пациентов с ОВГ показало преимущество Арлеверта и его хорошую переносимость [21]. В другом исследовании, включившем 306 пациентов с периферическим головокружением, также отмечено, что Арлеверт не уступает бетастину в эффективности, но имеет более высокий уровень безопасности [26]. Опубликованный недавно метаанализ применения Арлеверта при центральном и периферическом головокружении выявил преимущество препарата в сравнении с бетастинем и изолированным приемом компонентов Арлеверта (дименгидринат, циннаризин) [27].

Вестибулярную реабилитацию следует назначать как можно раньше, используя персонализированный подход: при выраженном приступе ОВГ упражнения должны быть простыми, не вызывать значительного ухудшения состояния. При наличии у пациента миофасциальной боли в мышцах шеи и трапецевидных мышцах следует начать с методик постизометрической релаксации, кинезиотерапии. При наличии у пациента психических расстройств при приступе ОВГ к ведению пациента необходимо привлечь врача-психиатра для подбора медикаментозной терапии и проведения рациональной и когнитивно-поведенческой терапии. Комбинированный подход к терапии пациентов с ОВГ поможет улучшить качество оказания медицинской помощи и улучшить качество жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Косивцова ОВ, Старчина ЮА, Уртенев КА, Белкина ВВ. Головокружение у пожилых пациентов: обсуждение на примере клинического наблюдения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(4):85-9. doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-85-89 [Kosivtsova OV, Starchina YuA, Urtenov KA, Belkina VV. Dizziness in elderly patients: discussion based on a clinical observation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* =

- Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):85-9. doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-85-89 (In Russ.)].
2. 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.)].
3. Самородская ИВ, Андреев ЕМ, Заратьянц ОВ и др. Показатели смертности населения старше 50 лет от cerebrovascularных болезней за 15-летний период в России и США. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):15-24.

- doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24 [Samorodskaya IV, Andreev EM, Zaratyants OV, et al. Cerebrovascular disease mortality rates in the population over 50 years of age in Russia and the USA over a 15-year period. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):15-24. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24 (In Russ.)].
4. Kroenke K, Hoffman RM, Einstadter D. How common are various causes of dizziness? A critical review. *South Med J*. 2000 Feb;93(2):160-7.
5. Косивцова ОВ, Яворская СА, Фатеева ТГ. Лечение вестибулярного головокружения у полиморбидного пациента. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):96-101. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-96-101 [Kosivtsova OV, Yavorskaya SA, Fateeva TG. Vestibular vertigo treatment in a polymorbid patient. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):96-101. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-96-101 (In Russ.)].
6. Lahmann C, Henningsen P, Brandt T, et al. Psychiatric comorbidity and psychosocial impairment among patients with vertigo and dizziness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Mar;86(3):302-8. doi: 10.1136/jnnp-2014-307601. Epub 2014 Jun 24.
7. Obermann M, Bock E, Sabev N, et al. Long-term outcome of vertigo and dizziness associated disorders following treatment in specialized tertiary care: the Dizziness and Vertigo Registry (DiVeR) Study. *J Neurol*. 2015 Sep;262(9):2083-91. doi: 10.1007/s00415-015-7803-7. Epub 2015 Jun 20.
8. Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Bull World Health Organ*. 2000;78(4):413-26.
9. Замерград МВ, Парфенов ВА, Остроумова ОД и др. Функциональное головокружение: от диагностических критериев к клиническим портретам и терапии. Согласованное мнение экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(4):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-4-13 [Zamergrad MV, Parfenov VA, Ostroumova OD, et al. Functional dizziness: from diagnostic criteria to clinical profiles and therapy. Expert consensus. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-4-13 (In Russ.)].
10. Bittar RS, Dias von S'bhsten Lins EM. Clinical characteristics of patients with persistent postural-perceptual dizziness. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015 May-Jun;81(3):276-82. doi: 10.1016/j.bjorl.2014.08.012. Epub 2014 Sep 6.
11. Застенская ЕН, Антоненко ЛМ. Коморбидные расстройства и терапия при персистирующем постуральном перцептивном головокружении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):66-73. doi: 10.14412/2074-2711-2023-466-73 [Zastenskaya EN, Antonenko LM. Comorbid disorders and therapy of persistent postural perceptual dizziness. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):66-73. doi: 10.14412/2074-2711-2023-466-73 (In Russ.)].
12. Cha YH, Brodsky J, Ishiyama G, et al. Clinical features and associated syndromes of mal de débarquement. *J Neurol*. 2008 Jul;255(7):1038-44. doi: 10.1007/s00415-008-0837-3. Epub 2008 May 30.
13. Yardley L. Overview of psychologic effects of chronic dizziness and balance disorders. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000 Jun;33(3):603-16. doi: 10.1016/s0030-6665(05)70229-2
14. Borg-Stein J. Treatment of fibromyalgia, myofascial pain, and related disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2006 May;17(2):491-510, viii. doi: 10.1016/j.pmr.2005.12.003
15. 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, Zastenskaya EN. Persistent postural-perceptual dizziness: current 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.)].
16. Heinrichs N, Edler C, Eskens S, et al. Predicting continued dizziness after an acute peripheral vestibular disorder. *Psychosom Med*. 2007 Sep-Oct;69(7):700-7. doi: 10.1097/PSY.0b013e318151a4dd. Epub 2007 Aug 31.
17. Shih RD, Walsh B, Eskin B, et al. Diazepam and Meclizine Are Equally Effective in the Treatment of Vertigo: An Emergency Department Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Emerg Med*. 2017 Jan;52(1):23-7. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.09.016. Epub 2016 Oct 24.
18. Marill KA, Walsh MJ, Nelson BK. Intravenous Lorazepam versus dimenhydrinate for treatment of vertigo in the emergency department: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med*. 2000 Oct;36(4):310-9. doi: 10.1067/mem.2000.110580
19. Pianese CP, Hidalgo LO, Gonzalez RH, et al. New approaches to the management of peripheral vertigo: efficacy and safety of two calcium antagonists in a 12-week, multinational, double-blind study. *Otol Neurotol*. 2002 May;23(3):357-63. doi: 10.1097/00129492-200205000-00023
20. Cirek Z, Schwarz M, Baumann W, Novotny M. Efficacy and Tolerability of a Fixed Combination of Cinnarizine and Dimenhydrinate versus Betahistine in the Treatment of Otogenic Vertigo: A Double-Blind, Randomised Clinical Study. *Clin Drug Investig*. 2005;25(6):377-89. doi: 10.2165/00044011-200525060-00003
21. Hahn A, Sejna I, Stefflova B, et al. A fixed combination of cinnarizine/dimenhydrinate for the treatment of patients with acute vertigo due to vestibular disorders: a randomized, reference-controlled clinical study. *Clin Drug Investig*. 2008;28(2):89-99. doi: 10.2165/00044011-200828020-00003
22. Helmchen C, Klinkenstein JC, Krüger A, et al. Structural brain changes following peripheral vestibulo-cochlear lesion may indicate multisensory compensation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Mar;82(3):309-16. doi: 10.1136/jnnp.2010.204925. Epub 2010 Aug 27.
23. McDonnell MN, Hillier SL. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 13;1(1):CD005397. doi: 10.1002/14651858.CD005397.pub4
24. 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.)].
25. Yardley L, Beech S, Zander L, et al. A randomized controlled trial of exercise therapy for dizziness and vertigo in primary care. *Br J Gen Pract*. 1998 Apr;48(429):1136-40.
26. Scholtz AW, Hahn A, Stefflova B, et al. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg vs Betahistine Dihydrochloride 16 mg in Patients with Peripheral Vestibular Vertigo: A Prospective, Multinational, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Non-inferiority Clinical Trial. *Clin Drug Investig*. 2019 Nov;39(11):1045-56. doi: 10.1007/s40261-019-00858-6
27. Scholtz AW, Waldfahrer F, Hampel R, Weisshaar G. Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg in the Treatment of Patients with Vestibular Vertigo: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomised, Double-Blind, Controlled Clinical Trials. *Clin Drug Investig*. 2022 Sep;42(9):705-20. doi: 10.1007/s40261-022-01184-0. Epub 2022 Jul 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
21.09.2024/28.11.2024/29.11.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Косивцова О.В. <https://orcid.org/000-0001-5827-9428>
Старчина Ю.А. <https://orcid.org/000-0001-6624-5500>

Ведение пациентов с когнитивными нарушениями в пожилом возрасте



Гришина Д.А., Локшина А.Б., Соколов Е.А.

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

Нарушения когнитивных функций (КФ) являются одним из наиболее частых расстройств в пожилом и старческом возрасте. Учитывая нарастающую с каждым годом тенденцию к старению населения, растет и распространенность когнитивных нарушений (КН). Важность раннего выявления лиц с умеренными КН (УКН) обусловлена тем, что своевременная диагностика этих расстройств расширяет потенциальные возможности вторичной профилактики и терапевтического воздействия, которое может отсрочить или даже предотвратить наступление профессиональной и социальной дезадаптации из-за развития деменции. Приведены современные принципы классификации синдрома УКН и критерии его диагностики. Обсуждаются современные подходы к ведению пациентов с КН. Показано, что лечение должно начинаться как можно раньше и включать как немедикаментозные, так и медикаментозные подходы, направленные на улучшение КФ, а также профилактику прогрессирования КН. Показаны возможности современной нейротропной и симптоматической терапии КН, место холина альфосцерата в лечении УКН и деменции. Обсуждаются результаты многоцентрового плацебоконтролируемого исследования ASCOMALVA, в котором у пациентов с болезнью Альцгеймера и цереброваскулярным заболеванием присоединение холина альфосцерата к терапии донепезилом способствовало замедлению прогрессирования КН, уменьшало их выраженность, а также положительно влияло на поведенческие функции и эмоциональный статус как пациентов, так и ухаживающих за ними лиц. Кроме того, было отмечено уменьшение прогрессирования атрофии головного мозга. Сообщается о новой форме холина альфосцерата (Церпехол) для приема внутрь, которая может повысить приверженность пациентов лечению и использоваться при нарушениях глотания.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; умеренные когнитивные нарушения; деменция; холина альфосцерат; Церпехол.

Контакты: Динара Александровна Гришина; dstepkina@mail.ru

Для ссылки: Гришина ДА, Локшина АБ, Соколов ЕА. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями в пожилом возрасте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):118–124. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-118-124

Management of patients with cognitive impairment in old age

Grishina D.A., Lokshina A.B., Sokolov E.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

Cognitive impairment (CI) is one of the most common disorders in elderly. As the population ages, the prevalence of cognitive impairment CI is also increasing. The importance of early identification of individuals with mild CI (MCI) lies in the fact that timely diagnosis of these disorders increases the potential for secondary prevention and therapeutic intervention, which can delay or even prevent the onset of occupational and social maladaptation due to the development of dementia. The current principles of classification of the MCI and the criteria for its diagnosis are presented. Current approaches to the treatment of patients with CI are discussed. It is shown that treatment should start as early as possible and include both non-pharmacological and pharmacological approaches to improve cognitive abilities and prevent CI progression. The possibilities of modern neuroprotective and symptomatic therapy of MCI and the role of choline alfoscerate in the treatment of MCI and dementia are presented. The results of the multicenter placebo-controlled ASCOMALVA study are discussed, in which the addition of choline alfoscerate to donepezil therapy in patients with Alzheimer's disease and cerebrovascular disease helped to slow the progression of CI, reduce the severity of the disease, and had a positive effect on the behavioral functions and emotional status of both patients and their caregivers. In addition, a decrease in the progression of cerebral atrophy was observed. A new form of choline alfoscerate (Cerpechol) for oral administration is reported that may increase patients' compliance and can be used in patients with dysphagia.

Keywords: cognitive impairment; mild cognitive impairment; dementia; choline alfoscerate; Cerpechol.

Contact: Dinara Aleksandrovna Grishina; dstepkina@mail.ru

For reference: Grishina DA, Lokshina AB, Sokolov EA. Management of patients with cognitive impairment in old age. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(6):118–124. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-118-124

Нарушения когнитивных функций (КФ) являются одним из наиболее частых расстройств в пожилом и старческом возрасте. Учитывая нарастающую с каждым годом тенденцию к постарению населения, растет и распространенность когнитивных нарушений (КН) [1–5]. В 2019 г. в мире выраженные нарушения КФ (деменция) диагностированы у 50 млн человек (приблизительно у 5% пожилого населения планеты). Предполагается, что число больных с деменцией в ближайшие десятилетия будет увеличиваться и к 2050 г. составит 152 млн человек [1]. Деменция является одной из ведущих причин формирования зависимости от окружающих, требует значительных затрат на организацию лечения и уход, приводит к повышенной физической и психологической нагрузке на лиц, ухаживающих за пациентом [2]. Распространенность деменции у пожилых, по разным данным, составляет от 6,0 до 16,7%, что определяется особенностями популяции и методикой проведения эпидемиологических исследований [6, 7]. Согласно обобщенным данным популяционных исследований Всемирной организации здравоохранения, распространенность деменции в странах Европы и Америки среди лиц в возрасте 60–64 лет составляет 0,93–1,05%, а в группе лиц 90 лет и старше — 36,32–37,95% [2]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в России, распространенность деменции в пожилом возрасте составляет от 7,8% среди лиц, посещающих поликлиники, до 69% у долгожителей. Риск развития тяжелых КН повышается с увеличением возраста ежегодно на 10%. Кроме того, риск деменции увеличивают низкий уровень образования, одиночество, наличие соматических заболеваний и низкий социально-экономический статус [4].

Безусловными лидерами в списке причин деменции в пожилом возрасте являются болезнь Альцгеймера (БА), сосудистая деменция, смешанная деменция (БА в сочетании с цереброваскулярным заболеванием — ЦВЗ) и деменция с тельцами Леви. Указанные заболевания лежат в основе 75–80% деменций у пожилых [3, 5, 8–10]. У части пациентов в основе тяжелых КН лежат потенциально излечимые заболевания, терапия которых приводит к уменьшению тяжести КН (дефицит витамина В₁₂, гипотиреоз, нормотензивная гидроцефалия, инфекционные заболевания центральной нервной системы и др.) [5, 10].

Развитию деменции на протяжении нескольких лет предшествуют недементные КН. Их выраженность может варьировать от субъективного когнитивного снижения до умеренных КН (УКН). УКН представляют собой расстройства КФ, которые не приводят к утрате самостоятельности, но могут вызывать затруднения в повседневной жизни [5, 11–14]. Распространенность УКН увеличивается с возрастом с 6,7% в возрасте 60–64 лет до 25,2% в возрасте 80–84 лет [12]. В России распространенность УКН среди амбулаторных пациентов 60 лет и старше составила 49,6% [4].

Синдром УКН отражает начальные стадии различных заболеваний головного мозга. С учетом клинической гетерогенности, были предложены следующие модифицированные диагностические критерии синдрома УКН:

- монофункциональный тип с изолированным нарушением одной КФ, включающий амнестический вариант с преимущественным нарушением памяти и неамнестический вариант с нарушением какой-либо другой КФ;

- полифункциональный тип, при котором отмечается одновременное страдание нескольких КФ, включающий типы с нарушением памяти и без них.

Монофункциональный амнестический тип в подавляющем большинстве случаев трансформируется в БА. Полифункциональный амнестический тип обычно также знаменует собой начальные проявления БА либо смешанной (сосудисто-нейродегенеративной) деменции.

Неамнестические типы УКН могут быть вызваны ЦВЗ, деменцией с тельцами Леви, болезнью Паркинсона, лобно-височной деменцией или другими заболеваниями [12–15].

По данным ряда эпидемиологических исследований, наиболее частой причиной развития УКН является БА, и нозологическая структура УКН в целом соответствует этиологии деменции в пожилом возрасте [12]. Анализ работы специализированного амбулаторного приема пациентов с КН в Клинике нервных болезней Сеченовского Университета показывает, что чаще встречается полифункциональный неамнестический подтип УКН (63% случаев). У пациентов с данным подтипом УКН отмечается большое число факторов сосудистого риска в анамнезе, что указывает на значимую роль ЦВЗ в развитии синдрома УКН в российской популяции. Амнестические подтипы синдрома УКН (поли- и монофункциональный) установлены в 35,5% наблюдений, что свидетельствует о значительной распространенности в нашей стране БА, которая редко диагностируется в неврологической практике [14]. Выявление КН на стадии УКН должно обеспечить оптимальную тактику предупреждения дальнейшей трансформации данного состояния в деменцию.

Риск перехода в деменцию в течение ближайших 2–5 лет у пациентов с УКН в 3,3 раза выше, чем у их сверстников с нормальными показателями КФ. В то же время у части пациентов состояние может оставаться стабильным, или даже возможно возвращение к нормальным показателям КФ (от 14,4 до 38%) [12].

Диагностика

Диагностика КН базируется на тщательной оценке жалоб как самого пациента, так и его окружения (родственников, друзей, медперсонала), данных анамнеза, верификации наличия КН с помощью нейропсихологических методов обследования и оценки степени независимости и самостоятельности в повседневной жизни. При проведении нейропсихологического тестирования следует применять стандартные методики, направленные на оценку памяти, внимания, управляющих функций и других КФ. Из скрининговых шкал чаще всего используют Краткую шкалу оценки психического статуса и/или шкалу МиниКог [5, 10, 13, 16]. В настоящее время в качестве оптимального метода ранней объективной диагностики УКН признана Монреальская когнитивная шкала (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [13, 16]. Нейропсихологическое обследование помогает определить наличие и степень тяжести нарушения КФ, а также предполагаемую локализацию повреждения головного мозга. Повторные обследования позволяют оценить динамику КН, обнаружить прогрессирование, ремиссию или даже обратное их развитие. Важный критерий, позволяющий классифицировать КН по тяжести, — оценка функционального статуса (влияние КН на повседневную жизнь).

Для оценки функционального статуса применяют стандартизированные шкалы, например Опросник функциональной активности или Шкалу повседневной активности. В случае деменции наблюдаются выраженные затруднения хотя бы в одной из сфер повседневной жизни (профессиональной, социальной, бытовой). При УКН пациент может испытывать незначительные затруднения по сравнению с прошлым опытом, которые не ограничивают его независимость [5, 10, 12, 13, 16].

При выявлении КН с целью выяснения их потенциальных причин и исключения сопутствующих состояний/заболеваний, усугубляющих КН, необходимо проведение лабораторного обследования, включая общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, липидного профиля, оценку сывороточных уровней гормонов щитовидной железы, витамина В₁₂, фолиевой кислоты.

К сожалению, в большинстве случаев КН в пожилом возрасте по-прежнему диагностируются на поздней стадии, когда возможность помощи пациентам существенно ограничена. Причины поздней диагностики многообразны: низкий уровень осведомленности о проблеме КН как среди населения, так и во врачебном сообществе; страх стигматизации («дементофобия»); недостаточный уровень подготовки специалистов здравоохранения; сложности ранней диагностики; недостаток программ профилактики; отсутствие подходов к реабилитации пациента с КН в арсенале большинства врачей и другие факторы [8, 10, 17, 18].

Пациентам с КН необходимо оценивать эмоциональную сферу (тревожность, депрессию) и другие некогнитивные нервно-психические расстройства (ННПР) [19–23]. ННПР у пожилых лиц являются ранними маркерами снижения КФ и его прогрессирования до стадии тяжелых КН. При наличии у пожилых лиц с нормальными КФ тревоги, депрессии, апатии, возбуждения и раздражительности риск развития УКН выше по сравнению с их сверстниками без ННПР [21]. Депрессия повышает риск развития БА и может быть проявлением в ее дебюте [22]. Риск трансформации в деменцию у пациентов с УКН при наличии клинически значимых ННПР составляет 25% год, что на 10–15% больше, чем при УКН без клинически значимых ННПР [12, 23]. При планировании фармакотерапии у пожилых пациентов с симптомами депрессии и тревоги следует учитывать, что некоторые антидепрессанты могут оказывать существенное влияние на КФ, в связи с этим следует избегать назначения средств холинолитического действия [20].

Нейровизуализационное обследование (компьютерная или магнитно-резонансная томография) головного мозга позволяет выявить причину КН в случае некоторых заболеваний (ЦВЗ, опухоль, субдуральная гематома, нормотензивная гидроцефалия и др.). Для БА характерны атрофические изменения, которые наиболее выражены в медиальных отделах височных долей и в теменных отделах головного мозга. Однако следует учитывать, что атрофические изменения часто наблюдаются и у людей пожилого и старческого возраста с сохранными КФ [5, 16].

При семейных случаях деменции, для которых чаще характерен относительно молодой возраст дебюта КН (до 65 лет), рекомендуется генетическое обследование [10].

В последние годы показана информативность исследования биологических маркеров в цереброспинальной жидкости для точной диагностики БА [24, 25]. Их использо-

вание позволяет в большинстве случаев подтвердить диагноз БА уже на стадии УКН, а у части больных — исключить этот диагноз и предположить другое нейродегенеративное заболевание, например гиппокампальный склероз, даже при типичном амнестическом синдроме [25].

Ведение пациентов с КН

Стратегию терапии КН определяют их тяжесть и этиология. Ведение пациентов с УКН направлено на профилактику прогрессирования КН, предотвращение или отдаление времени наступления деменции, а на стадии деменции — на уменьшение выраженности уже имеющихся нарушений с целью улучшения качества жизни пациентов и их родственников.

С целью улучшения ведения пациентов с КН в нашей стране необходимо повышение осведомленности о проблеме (статьи, лекции, книги, интернет), создание новых клинических рекомендаций, внедрение методики определения биомаркеров БА в цереброспинальной жидкости, улучшение ведения пациентов с КН на поздних стадиях путем оказания бесплатной и качественной помощи в интернатах, создание специализированных государственных центров (лабораторий памяти) по диагностике и ведению пациентов с КН [10, 17].

Совет экспертов по совершенствованию ведения пациентов с БА в нашей стране предложил дорожную карту. Выделено 10 основных направлений (стратегий): проведение исследований в области диагностики и эпидемиологии БА; создание и осуществление программы когнитивного здоровья; формирование правовой базы; повышение осведомленности населения; оптимизация маршрутизации пациента для своевременной диагностики; расширение образовательных программ для профильных специалистов и врачей первичного звена; организация сети клиник / лабораторий памяти; создание регистра пациентов с деменцией; разработка цифровых решений и поддержка социальных проектов [17].

Высокий риск прогрессирования УКН в деменцию диктует необходимость как можно более раннего назначения медикаментозной терапии. Однако эффективная медикаментозная коррекция УКН по-прежнему остается труднореализуемой задачей. В рамках рандомизированных контролируемых исследований показано, что препараты, применяемые для лечения деменции, существенно не влияют на отдаленные исходы синдрома УКН [18].

При УКН необходимо комплексное воздействие на обратимые факторы риска, в частности на фоновые дисметаболические расстройства (гипотиреоз, дефицит витамина В₁₂, фолиевой кислоты), сердечно-сосудистые заболевания, тревожно-депрессивные расстройства, исключение вредных привычек. Ведущее значение имеют немедикаментозные методы терапии [10, 18].

Оптимизация питания является важной стратегией предотвращения развития или снижения темпов прогрессирования КН. Диета MIND — сочетание средиземноморской и антигипертензивной DASH-диеты — предусматривает потребление овощей, ягод (черника), оливкового масла первого отжима, орехов, цельного зерна и источников белка с низким содержанием жира. В систематическом обзоре и метаанализе контролируемых исследований было показано, что высокая приверженность данным диетам связана со

снижением риска КН и развития БА. Наименьший риск КН наблюдается при высокой приверженности диете MIND [26].

В метаанализе 58 исследований была показана достоверная связь между физической активностью и снижением риска деменции (всех причин) и БА как в краткосрочном, так и в длительном наблюдении (в течение не менее 20 лет) независимо от исходного возраста. Предполагается, что в основе нейропротективного эффекта физической активности лежит положительное ее влияние на сердечно-сосудистую систему, увеличение кровоснабжения головного мозга, а также стимуляция выработки церебральных нейротрофических факторов [27].

Ежедневная умственная активность способна увеличивать когнитивный резерв и предотвращать развитие БА. Уровень образования, профессиональная деятельность, хобби и увлечения влияют на объем когнитивного резерва. Процессы нейропластичности — нейрогенеза, синаптогенеза, ангиогенеза и перестройки нейронов — стимулируются во время когнитивной деятельности, особенно при освоении новых навыков. Нейропластичность сохраняется и в пожилом возрасте. Когнитивный тренинг — совокупность разнообразных методик и упражнений, целью которых является тренировка памяти, внимания и других КФ. По данным ряда международных исследований, эффективность когнитивного тренинга доказана у пациентов с недементными КН, а также при легкой деменции [28, 29]. Комбинирование всех перечисленных методов немедикаментозного лечения (регулярная физическая активность, диета, контроль сосудистых факторов риска, когнитивный тренинг, стимуляция социальной активности) существенно замедляет прогрессирование КН [10, 30].

В последние годы идет активная разработка и проводятся многочисленные клинические исследования препаратов, действие которых направлено на профилактику развития и прогрессирования БА, — средств терапии, модифицирующей болезнь. В настоящее время Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрено одно моноклональное антитело к β -амилоиду — леканемаб [31]. Недавно опубликованы данные об эффективности еще одного антиамилоидного препарата — донанемаба [32]. Однако применение этих препаратов возможно только на ранней стадии БА (стадии УКН и легкой деменции). Многие вопросы эффективности и безопасности новых дорогих антиамилоидных препаратов требуют дальнейшего изучения, а также их оценки в реальной клинической практике [33]. Таким образом, пока эффективность и безопасность патогенетической терапии не будет твердо установлена, клиническая практика должна опираться на уже существующие, преимущественно симптоматические варианты медикаментозного лечения. На настоящий момент в качестве базисной терапии деменции в рамках БА, сосудистой и смешанной (сосудисто-дегенеративной) деменции, а также при некоторых других нейродегенеративных заболеваниях показано назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы и/или обратимого блокатора NMDA-рецепторов мемантина [34, 35].

На стадии недементных КН достаточно широко используется нейропротективная и нейрометаболическая терапия, однако эффективность и безопасность только некоторых из данных препаратов изучалась в многоцентровых

плацебоконтролируемых исследованиях. К таким препаратам относится холина альфосцерат.

Холина альфосцерат (действующее вещество субстанции — глицерофосфорилхолин) — прекурсор холина, который свободно пересекает гематоэнцефалический барьер благодаря своей электрической нейтральности, а затем расщепляется на холин, вовлекающийся в синтез ацетилхолина в головном мозге, и глицерофосфат, необходимый для восстановления мембран нейронов, повреждающихся в результате ишемических процессов. Под действием препарата происходит увеличение холинергической активности из-за увеличения синтеза и высвобождения ацетилхолина, а также увеличения передачи нервных импульсов в холинергических нейронах. Таким образом оказывается нейропротективное действие, положительное влияние на память и другие КФ, которые страдают при различных заболеваниях головного мозга, сопровождающихся возникновением холинергического дефицита [36–42].

Эффективность холина альфосцерата в улучшении КФ после перенесенного инсульта была отмечена в многоцентровом исследовании (без плацебо-контроля), проведенном в Италии [38]. После перенесенного инсульта холина альфосцерат был назначен 2044 больным сначала внутримышечно в дозе 1000 мг в течение 28 дней, затем внутрь в дозе 1200 мг/сут в течение еще 5 мес. Длительное наблюдение показало улучшение КФ и показателей неврологического статуса у большинства больных [38].

Итальянскими исследователями было проведено многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование с целью сравнительной оценки эффективности и переносимости холина альфосцерата и цитиколина, используемых в дозе 1 г/сут внутримышечно, у 112 пациентов с сосудистой (мультиинфарктной) деменцией легкой или средней степени тяжести. После окончания 90-дневного курса терапии пациенты наблюдались в течение еще 90 дней. Контроль клинической эффективности осуществлялся путем сравнения результатов в начале исследования, через 30 дней, в конце лечения и в конце периода наблюдения. У пациентов, получавших холина альфосцерат, в конце лечения отмечалось значительное улучшение КФ и поведенческих функций и самообслуживания по сравнению с исходными значениями, которое было очевидным и в конце периода наблюдения. Сравнение клинических результатов терапии холина альфосцератом и цитиколином показало, что более эффективной была терапия холина альфосцератом [37].

Эффективность холина альфосцерата была показана в многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании у больных ($n=261$) с легкой или умеренной степенью деменции при БА. Через 90 и 180 дней лечения в группе препарата отмечено улучшение КФ, в группе плацебо — ухудшение состояния или отсутствие изменений. В целом эффективность холина альфосцерата изучена у 1570 больных с деменцией (при этом у 854 — с использованием плацебо-контроля), в результате исследования установлена эффективность и безопасность применения препарата у больных с деменцией [39].

В многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании ASCOMALVA оценивалась эффективность комбинации донепезила и холина альфосцерата в сравнении с действием только донепезила у 113 пациентов с БА, сочетающейся

ся с ЦВЗ. Наблюдение пациентов в течение 2 лет показало, что применение холина альфосцерата приводит к дополнительному положительному эффекту в виде замедления прогрессирования КН, а также к существенному улучшению КФ и функционального состояния (в сравнении с приемом одного донепезила) у пациентов с легкой и умеренной степенью деменции [40]. Проведенный позднее анализ результатов исследования ASCOMALVA показал, что добавление холина альфосцерата к донепезилу уменьшает выраженность поведенческих и эмоциональных нарушений. При этом преимущество данной комбинации было наиболее существенно у пациентов с исходно легкой степенью деменции [41]. Другой анализ результатов исследования ASCOMALVA показал, что добавление холина альфосцерата к донепезилу уменьшает прогрессирование атрофии головного мозга [42].

В настоящее время разработана новая уникальная форма выпуска холина альфосцерата (Церпехол) в виде большого флакона (240 мл) с раствором для приема внутрь.

Рекомендуется прием Церпехола внутрь до еды, запивая водой, по 7 мл (600 мг) 2 раза в сутки. Применение такой формы повысит приверженность пациентов лечению и позволит использовать его у пациентов с нарушением глотания, для которых сложен прием препарата в таблетках.

Заключение

Таким образом, раннее выявление КН необходимо для оптимизации ведения пациентов, поскольку это позволяет максимально реализовать потенциал доступных в настоящее время видов терапии, обеспечить необходимую поддержку пациентов с целью снижения темпов прогрессирования заболевания и предотвращения трансформации недементных КН в деменцию. Проведенный обзор исследований подтверждает, что Церпехол (холина альфосцерат) является эффективным и обладающим высоким профилем безопасности препаратом для лечения пациентов с КН как сосудистой этиологии (на стадии недементных КН), так и БА (на стадии деменции при добавлении к донепезилу).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022 Feb;7(2):e105-e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8. Epub 2022 Jan 6.
- WHO: Global status report on the public health response to dementia. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245> (accessed 14.01.2024).
- 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2023 Apr;19(4):1598-695. doi: 10.1002/alz.13016. Epub 2023 Mar 14.
- Чердак МА, Мхитарян ЭА, Шарашкина НВ и др. Распространенность когнитивных расстройств у пациентов старшего возраста в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4-2):5-11. doi: 10.17116/jnevro20241240425 [Cherdak MA, Mkhitarayan EA, Sharashkina NV, et al. Prevalence of cognitive impairment in older adults in the Russian Federation. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4-2):5-11. doi: 10.17116/jnevro20241240425 (In Russ.)].
- Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 374 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. Dementia. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 374 p. (In Russ.)].
- Jia L, Du Y, Chu L, et al; COAST Group. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *Lancet Public Health*. 2020 Dec;5(12):e661-e671. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30185-7
- Wertman E, Brodsky J, King Y, et al. An estimate of the prevalence of dementia among community-dwelling elderly in Israel. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(4):294-9. doi: 10.1159/000107593. Epub 2007 Aug 24.
- Парфенов ВА, Гришина ДА, Тюрина АЮ. 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.)].
- Локшина АБ, Гришина ДА, Обухова АВ. Болезнь Альцгеймера с ранним началом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):110-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 [Lokshina AB, Grishina DA, Obukhova AV. Early-onset Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):110-6. doi: 10.14412/2074-2-110-116 (In Russ.)].
- 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 = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):97-102. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-97-102 (In Russ.)].
- Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Неврологический журнал*. 2018;23(6):309-15. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315 [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. Influence of age, comorbid cardiovascular and emotional factors on mild cognitive decline in middle, old and senile age. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal*. 2018;23(6):309-15. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315 (In Russ.)].
- Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan 16;90(3):126-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27.
- Гришина ДА, Локшина АБ. Вопросы диагностики и лечения умеренных когнитивных расстройств. *Медицинский совет*. 2022;16(21):46-53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53 [Grishina DA, Lokshina AB. Issues of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Medsitskiy sovet = Medical Council*. 2022;16(21):46-53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53 (In Russ.)].
- 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.)].
15. Локшина АБ, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Современные аспекты диагностики и лечения когнитивных расстройств (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.)].
16. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. [Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazhenskaja IS. Cognitive disorders. Moscow: Remedium; 2014 (In Russ.)].
17. Боголепова АН, Бровко ЭВ, Гаврилова СИ и др. Дорожная карта по оказанию помощи пациенту с болезнью Альцгеймера в России в формате экосистемы: текущие барьеры, возможности и решения (резюльция научно-практической встречи экспертов). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):121-31. doi: 10.17116/jnevro2022122071121 [Bogolepova AN, Brovko EV, Gavrilova SI, et al. Roadmap for ecosystem-based approach for patients with Alzheimer disease in Russia: current needs, barriers, and possible solutions (resolution of the scientific and practical experts meeting). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7):121-31. doi: 10.17116/jnevro2022122071121 (In Russ.)].
18. Боголепова АН, Захаров ВВ, Иллариошкин СН и др. Диагностика и лечение ранних форм когнитивных нарушений. Возможности воздействия на энергетический метаболизм нейронов. Резолюция Совета экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(9):131-40. doi: 10.17116/jnevro2023123091131 [Bogolepova AN, Zakharov VV, Illarioshkin SN, et al. Diagnosis and treatment of early forms of cognitive impairment: possibilities of influencing neuronal energy metabolism. Resolution of the Council of Experts. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(9):131-40. doi: 10.17116/jnevro2023123091131 (In Russ.)].
19. Локшина АБ, Гришина ДА. Терапия некогнитивных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138 [Lokshina AB, Grishina DA. Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138 (In Russ.)].
20. Петелин ДС, Байрамова СП, Сорокина ОЮ и др. Апатия, ангедония и когнитивная дисфункция: общие симптомы депрессии и неврологической патологии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-96-102 [Petelin DS, Bairamova SP, Sorokina OYu, et al. Apathy, anhedonia and cognitive dysfunction: common symptoms of depression and neurological disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-96-102 (In Russ.)].
21. Geda YE, Roberts RO, Mielke MM, et al. Baseline neuropsychiatric symptoms and the risk of incident mild cognitive impairment: a population-based study. *Am J Psychiatry*. 2014 May;171(5):572-81. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13060821
22. Hessler K, Bleckwenn M, Wiese B, et al; AgeCoDe Study Group. Late-Life Depressive Symptoms and Lifetime History of Major Depression: Cognitive Deficits are Largely Due to Incipient Dementia rather than Depression. *J Alzheimers Dis*. 2016 Aug 1;54(1):185-99. doi: 10.3233/JAD-160209
23. Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby BS, et al. The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013 Jul;21(7):685-95. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.006. Epub 2013 Feb 6.
24. 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.)].
25. 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.)].
26. Devranis P, Vassilopoulou E, Tsironis V, et al. Mediterranean Diet, Ketogenic Diet or MIND Diet for Aging Populations with Cognitive Decline: A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2023 Jan 6;13(1):173. doi: 10.3390/life13010173
27. Iso-Markku P, Kujala UM, Knittle K, et al. Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. *Br J Sports Med*. 2022 Jun;56(12):701-9. doi: 10.1136/bjsports-2021-104981. Epub 2022 Mar 17.
28. Hill NT, Mowszowski L, Naismith SL, et al. Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2017 Apr 1;174(4):329-40. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16030360. Epub 2016 Nov 14.
29. Cinar N, Sahiner TAH. Effects of the online computerized cognitive training program BEYNEX on the cognitive tests of individuals with subjective cognitive impairment and Alzheimer's disease on rivastigmine therapy. *Turk J Med Sci*. 2020 Feb 13;50(1):231-8. doi: 10.3906/sag-1905-244
30. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12.
31. Wu W, Ji Y, Wang Z, et al. The FDA-approved anti-amyloid- β monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res*. 2023 Nov 28;28(1):544. doi: 10.1186/s40001-023-01512-w
32. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al; TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Aug 8;330(6):512-27. doi: 10.1001/jama.2023.13239
33. Terao I, Kodama W. Comparative efficacy, tolerability and acceptability of donanemab, lecanemab, aducanumab and lithium on cognitive function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2024 Feb;94:102203. doi: 10.1016/j.arr.2024.102203. Epub 2024 Jan 20.

34. Захаров ВВ, Локшина АБ, Вахнина НВ. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 [Zakharov VV, Lokshina AV, Vakhnina NV. Combined therapy for Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 (In Russ.)].
35. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 20;3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6
36. 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
37. Muratorio A, Bonuccelli U, Nuti A, et al. A neurotropic approach to the treatment of multi-infarct dementia using l-a-glycerolphosphorylcholine. *Curr Ther Res*. 1992;52(5):741-52. doi: 10.1016/S0011-393X(05)80518-1
38. Barbagallo Sangiorgi G, Barbagallo M, Giordano M, et al. alpha-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multi-center clinical trial. *Ann N Y Acad Sci*. 1994 Jun 30;717:253-69. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb12095.x
39. Scapicchio PL. Revisiting choline alphoscerate profile: a new, perspective, role in dementia? *Int J Neurosci*. 2013;123:444-9. doi: 10.3109/00207454.2013.765870. Epub 2013 Feb 19.
40. Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. *J Alzheimers Dis*. 2014;42 Suppl 3:S281-8. doi: 10.3233/JAD-140150
41. Carotenuto A, Rea R, Traini E, et al. The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alphoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(2):805-15. doi: 10.3233/JAD-160675
42. Traini E, Carotenuto A, Fasanaro AM, Amenta F. Volume Analysis of Brain Cognitive Areas in Alzheimer's Disease: Interim 3-Year Results from the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):317-29. doi: 10.3233/JAD-190623

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.10.2024/02.12.2024/03.12.2024

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.

Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>
Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>
Соколов Е.А. <https://orcid.org/0009-0004-6495-4249>

Обновленный и дополненный Российский консенсус по применению многоуровневых инъекций abobotulinumtoxin A у детей



Куренков А.Л.¹, Клочкова О.А.², Змановская В.А.³, Фальковский И.В.⁴, Кенис В.М.⁵,
Владыкина Л.Н.⁶, Красавина Д.А.⁷, Носко А.С.^{8,9}, Рычкова Л.В.¹⁰, Каримова Х.М.¹¹, Бурсагова Б.И.¹,
Намазова-Баранова Л.С.^{2,12}, Мамедьяров А.М.², Кузенкова Л.М.¹, Донцов О.Г.⁴, Рыженков М.А.⁴,
Буторина М.Н.³, Данков Д.М.³, Левитина Е.В.¹³, Попков Д.А.¹⁴, Рябых С.О.¹⁵, Агранович О.В.¹⁶,
Киселева Т.И.⁵, Васильева О.Н.⁷, Зыков В.П.⁸, Михнович В.И.¹⁰, Белогорова Т.А.¹⁰

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва;

²Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, Москва;

³ГАОУ ТО «Детский лечебно-реабилитационный Центр «Надежда», Тюмень; ⁴ООО «Нейроклиника», Хабаровск;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детский травматологии и ортопедии

им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁶КГБУЗ «Алтайский краевой психоневрологический диспансер для детей», Барнаул; ⁷ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁸ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁹ООО «DocDeti», Москва; ¹⁰ФГБНУ «Научный центр

проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск; ¹¹ООО «Детская клиника «Кидней», Махачкала;

¹²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва; ¹³Институт материнства и детства ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень; ¹⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган; ¹⁵Научно-исследовательский

клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский

национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

¹⁶ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

¹Россия, 119296, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1; ²Россия, 117593, Москва, Литовский бульвар, 1А;

³Россия, 625043, Тюмень, ул. Славянская, 1, корп. 2; ⁴Россия, 680013, Хабаровск, ул. Лермонтова, 3/2;

⁵Россия, 197136, Санкт-Петербург, ул. Лахтинская, 12, лит. А; ⁶Россия, 656045, Барнаул,

Змеиногорский тракт, 69; ⁷Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ⁸Россия, 125993, Москва,

ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁹Россия, 127051, Москва, ул. Трубная, 35; ¹⁰Россия, 664003, Иркутск,

ул. Тимирязева, 16; ¹¹Россия, 367000, Махачкала, ул. Малыгина, 7; ¹²Россия, 117513, Москва,

ул. Островитянова, 1, стр. 4–5; ¹³Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54; ¹⁴Россия, 640021, Курган,

ул. М. Ульяновой, 6; ¹⁵Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2; ¹⁶Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

Одним из современных компонентов комплексной реабилитации пациентов со спастичностью является применение препаратов ботулинического токсина типа А (БТА). Международный опыт использования ботулинотерапии у детей насчитывает более 30 лет. С 1994 г. для лечения спастичности применяется abobotulinumtoxin A. Проведенные клинические исследования показали высокую эффективность abobotulinumtoxin A в купировании спастичности нижних и верхних конечностей при детском церебральном параличе (ДЦП) и других состояниях, сопровождающихся значимым повышением мышечного тонуса, что способствует увеличению двигательных возможностей и достижению индивидуальных целей пациентов. В статье представлен консенсус российских специалистов по подходам к выбору мышц-мишеней и расчету доз abobotulinumtoxin A при проведении многоуровневых инъекций, а также обсуждаются планирование повторных инъекций, этические и юридические аспекты ботулинотерапии у детей, сочетание ботулинотерапии с другими методами коррекции спастичности при ДЦП, применение БТА при дистонии и сиалорее, факторы, потенциально влияющие на эффективность ботулинотерапии. Данный консенсус суммирует взгляд отечественных экспертов на составление протокола инъекций в зависимости от индивидуальных клинических данных и целей терапии, что может быть использовано в качестве ориентиров для практической работы.

Ключевые слова: ботулинический токсин типа А; abobotulinumtoxin A; многоуровневые инъекции; спастичность; дети; детский церебральный паралич; консенсус экспертов.

Контакты: Алексей Львович Куренков; alkurenkov@gmail.com

Для ссылки: Куренков АЛ, Ключкова ОА, Змановская ВА, Фальковский ИВ, Кенис ВМ, Владыкина ЛН, Красавина ДА, Носко АС, Рычкова ЛВ, Каримова ХМ, Бурсагова БИ, Намазова-Баранова ЛС, Мамедьяров АМ, Кузенкова ЛМ, Донцов ОГ, Рыженков МА, Буторина МН, Данков ДМ, Левитина ЕВ, Попков ДА, Рябых СО, Агранович ОВ, Киселева ТИ, Васильева ОН, Зыков ВП, Мihnovich ВИ, Белогорова ТА. Обновленный и дополненный Российский консенсус по применению многоуровневых инъекций абоботулинотоксина А у детей. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(6):125–133. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-125-133

Updated and revised Russian consensus on the use of multilevel injections of abobotulinumtoxin A in children

Kurenkov A.L.¹, Klochkova O.A.², Zmanovskaya V.A.³, Falkovskiy I.V.⁴, Kenis V.M.⁵, Vladykina L.N.⁶, Krasavina D.A.⁷, Nosko A.S.^{8,9}, Rychkova L.V.¹⁰, Karimova Kh.M.¹¹, Bursagova B.I.¹, Namazova-Baranova L.S.^{2,12}, Mamedyarov A.M.², Kuzenkova L.M.¹, Dontsov O.G.⁴, Ryzhenkov M.A.⁴, Butorina M.N.³, Dankov D.M.³, Levitina E.V.¹³, Popkov D.A.¹⁴, Ryabykh S.O.¹⁵, Agranovich O.V.¹⁶, Kiseleva T.I.⁵, Vasileva O.N.⁷, Zykov V.P.⁴, Mihnovich V.I.¹⁰, Belogorova T.A.¹⁰

¹National Medical Research Center for Children Health, Moscow; ²Research Institute of Pediatrics and Children Health, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Ministry of Education and Science of Russia, Moscow; ³Children Center for Restorative Treatment and Rehabilitation “Nadezhda”, Tyumen; ⁴“Neyroklinika” LLC, Khabarovsk; ⁵Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg; ⁶Altai Regional Psychoneurological Dispensary for children, Barnaul; ⁷Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg; ⁸Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁹“DocDeti”, LLC, Moscow; ¹⁰Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk; ¹¹“Kidney” Children Clinic, LLC, Makhachkala; ¹²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹³Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University, Tyumen; ¹⁴National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, Kurgan; ¹⁵Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁶Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia, Stavropol
¹²2, Lomonosovsky Prosp., Build. 1, Moscow 119296, Russia; ²1A, Litovskiy Avenue, Moscow 117593, Russia; ³1, Slavyanskaya St., Build. 2, Tyumen 625043, Russia; ³2, Lermontova St., Khabarovsk 680013, Russia; ⁵12A, Lahtinskaya St., St. Petersburg 197136, Russia; ⁶9, Zmeinogorskiy Trakt, Barnaul 656045, Russia; ⁷2, Litovskaya St., St. Petersburg 194100, Russia; ⁸2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁹35, Trubnaya St., Moscow 127051, Russia; ¹⁰16, Timiryazevskaya St., Irkutsk 664003, Russia; ¹¹7, Malygina St., Makhachkala 367000, Russia; ¹²1, Ostrovityanova St., Build. 4-5, Moscow 117997, Russia; ¹³54, Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia; ¹⁴6, M. Ulyanovoy St., Kurgan 640021, Russia; ¹⁵2, Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia; ¹⁶310, Mira St., Stavropol 355017, Russia

One of the modern components of complex rehabilitation of patients with spasticity is the use of botulinum toxin type A (BTA) preparations. International experience with the use of botulinum therapy in children spans more than 30 years. Abobotulinum toxin A has been used to treat spasticity since 1994. Clinical studies have shown the high efficacy of abobotulinumtoxin A in relieving spasticity of the lower and upper extremities in cerebral palsy (CP) and other disorders, which is associated with a significant increase in muscle tone, thereby increasing motor skills and achieving individual patient goals. The article presents a consensus of Russian experts on the approach to selecting target muscles and calculating the dose of abobotulinumtoxin A in multilevel injections, and discusses the planning of repeat injections, ethical and legal aspects of botulinum therapy in children, the combination of botulinum therapy with other methods of correcting spasticity in CP, the use of BTA in dystonia and sialorrhea, and factors potentially influencing the effectiveness of botulinum therapy. This consensus summarizes the views of Russian experts on creating an injection protocol depending on individual clinical data and treatment goals, which can be used as a guide for practical work.

Keywords: botulinum toxin type A; abobotulinumtoxin A; multilevel injections; spasticity; children; cerebral palsy; expert consensus.

Contact: Alexey Lvovich Kurenkov; alkurenkov@gmail.com

For reference: Kurenkov AL, Klochkova OA, Zmanovskaya VA, Falkovskiy IV, Kenis VM, Vladykina LN, Krasavina DA, Nosko AS, Rychkova LV, Karimova KhM, Bursagova BI, Namazova-Baranova LS, Mamedyarov AM, Kuzenkova LM, Dontsov OG, Ryzhenkov MA, Butorina MN, Dankov DM, Levitina EV, Popkov DA, Ryabykh SO, Agranovich OV, Kiseleva TI, Vasileva ON, Zykov VP, Mihnovich VI, Belogorova TA. Updated and revised Russian consensus on the use of multilevel injections of abobotulinumtoxin A in children. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(6):125–133. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-125-133

Ботулинотерапия – важный элемент комплексной реабилитации пациентов взрослого и детского возраста со спастичностью [1–3]. Ботулинотерапия может дополнять другие базовые методы помощи, такие как двигательная реабилитация и целеориентированные тренировки, облегчать использование технических средств реабилитации и ортезирование, способствовать профилактике и коррекции вторичных ортопедических деформаций на фоне патологиче-

ского изменения тонуса [1]. Накоплен обширный практический опыт использования инъекций ботулинического токсина типа А (БТА) в педиатрии по разным показаниям, но основной точкой приложения остается спастичность, что отражено в современных инструкциях ко всем препаратам БТА, разрешенным к применению в детском возрасте в Российской Федерации, – Диспорт®, Ксеомин®, Релатокс®, Миотокс®.

Существуют европейский и международные консенсусы, а также национальные рекомендации по использованию БТА в педиатрии [4–7], которые в большинстве случаев акцентированы на помощи пациентам с детским церебральным параличом (ДЦП). В России также ранее были опубликованы консенсусы, посвященные использованию многоуровневых инъекций abobotulinumtoxin A в лечении спастичности при ДЦП [8] и применению incobotulinumtoxin A у детей с церебральным параличом для лечения спастичности и сиалореи [9]. За прошедшее время произошли изменения в показаниях для препаратов, накоплены дополнительные данные по эффективности и безопасности метода. Принципиально важным является расширение показаний для abobotulinumtoxin A, которое позволяет использовать препарат у детей для коррекции спастичности любого происхождения (ДЦП, последствия перенесенного инсульта, черепно-мозговой и спинальной травмы, нейроинфекций, дегенеративных заболеваний нервной системы и т. д.). Это диктует необходимость обновления и дополнения консенсуса с учетом современных научных данных и клинических задач.

Место ботулинотерапии в комплексной помощи при ДЦП и инструменты для оценки ее эффективности

Ботулинотерапия всегда должна рассматриваться как часть общего процесса восстановительного лечения ребенка с ДЦП [10, 11]. Сегодня при планировании комплексного восстановительного лечения большое внимание уделяется использованию Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) [12, 13]. Ботулинотерапия, в зависимости от поставленных целей реабилитации, может влиять на каждый из доменов МКФ: 1) структуры и функции организма; 2) активность человека (функциональные возможности и их ограничения); 3) участие (вовлечение ребенка в конкретные жизненные ситуации).

Наиболее часто ботулинотерапию при ДЦП проводят для снижения избыточного тонуса мышц нижних и верхних конечностей [1], что относится к домену «Структуры организма и их функции». Это применимо к пациентам всех функциональных уровней по Системе классификации глобальных моторных функций (Gross Motor Function Classification System, GMFCS). Эффективность применения ботулинотерапии по этим показаниям, как правило, оценивают с использованием модифицированной шкалы Эшворта, модифицированной шкалы Тардье [14].

Функциональные улучшения после проведения ботулинотерапии относятся к домену «Активность» и отмечаются преимущественно у пациентов с GMFCS I–III, но возможны и при GMFCS IV, особенно при выполнении инъекции в мышцы верхних конечностей [15, 16]. Для объективной оценки функциональных результатов ботулинотерапии могут быть использованы Шкалы измерения больших моторных функций (Gross Motor Function Measure, GMFM-66 и GMFM-88), Шкала оценки функции передвижения (Functional Mobility Scale, FMS); для оценки самостоятельной ходьбы – видеонализ походки и/или Шкала клинического наблюдения ходьбы (Observational Gait Scale); для описания функции рук – Шкала оценки вспомогательной функции руки (Assisting Hand Assessment, AHA) и др.

Шкала достижения целей (Goal Assessment Scale, GAS) позволяет объективизировать влияние метода на достижение целей, определяемых совместно с пациентом и его семьей и значимых для них.

Для оценки влияния ботулинотерапии на участие ребенка с ДЦП в повседневных активностях за рубежом используются: Педиатрическая шкала оценки участия и удовлетворенности (Children's Assessment of Participation and Enjoyment, CAPE), Педиатрическая шкала ограничения функции (Pediatric Evaluation of Disability Inventory, PEDI), Шкала оценки функционирования в школе (School Function Assessment, SFA), Шкала оценки качества жизни, связанного со здоровьем (Health-Related Quality of Life, HRQOL). Однако не все указанные шкалы валидизированы в Российской Федерации.

Реальное клиническое применение БТА значительно опережает имеющиеся официальные показания. Получены доказательства того, что ботулинотерапия высокоэффективна не только в снижении спастичности, но и в купировании дистонии, болевого синдрома, сиалореи [1, 17]. Инъекции препаратов БТА также все шире используются для профилактики ортопедических осложнений и как дополнение ортопедических и нейрохирургических методов лечения [1].

Подходы к выбору мышц-мишеней и расчету доз abobotulinumtoxin A при проведении многоуровневых инъекций

Допустимые общие дозы препарата, согласно обновленной инструкции, составляют:

- не более 15 ЕД/кг при введении только в одну нижнюю конечность или 30 ЕД/кг при введении в обе нижние конечности, но общая доза не должна превышать 1000 ЕД на процедуру;
- не более 16 ЕД/кг или 640 ЕД (меньшая из двух) на одну верхнюю конечность и не более 21 ЕД/кг или 840 ЕД (меньшая из двух) при введении препарата в обе верхние конечности;
- не более 30 ЕД/кг или 1000 ЕД (меньшее из двух) в случае необходимости лечения спастичности верхних и нижних конечностей за одну инъекционную сессию.

Безопасность представленных суммарных доз препарата показана в клинических исследованиях [16, 18, 19]. Кроме того, проспективное наблюдение за 591 ребенком с ДЦП (всего получено 2219 инъекций БТА) показало, что основными факторами риска развития системных нежелательных явлений после ботулинотерапии являются наличие дисфагии и аспирационной пневмонии в анамнезе, а не высокие общие дозы БТА, возраст или уровень GMFCS пациента [20].

При многоуровневой спастичности и планировании ботулинотерапии врач должен уметь выделять ведущие паттерны спастичности и мышечные группы, определяющие патологический двигательный стереотип ребенка на текущем этапе развития и мешающих достижению поставленных целей реабилитации [4]. Важен регулярный пересмотр целевых мышц для инъекций, поскольку для пациентов разных уровней GMFCS в разные возрастные периоды характерны определенные закономерности смены ведущих паттернов спастичности [21, 22]. Это определяется как этапами становления моторики ребенка, так и формированием ти-

пичных ортопедических осложнений и необходимостью перехода к хирургической коррекции [23, 24].

Выбор целей и приоритетов ботулинотерапии является во многом определяющим фактором успеха лечения и напрямую зависит от уровня GMFCS [10]. Так, у пациентов с GMFCS I–II главной целью ботулинотерапии будет улучшение двигательной функции, например увеличение скорости ходьбы и/или улучшение функции верхних конечностей. Дополнительными целями могут являться профилактика контрактур, облегчение двигательной реабилитации и переносимости ортезов. А для пациентов с GMFCS IV–V цели ботулинотерапии — поддержание двигательных возможностей для обеспечения максимальной независимости, профилактика контрактур, оптимизация позиционирования и облегчение ухода, облегчение использования ТСР, уменьшение боли и др.

Одной из сложностей использования ботулинотерапии при ДЦП является отсутствие общепринятых рекомендаций по расчету доз препаратов БТА для мышц-мишеней, которые не входят в инструкции к препаратам. Наиболее значимые из них: подвздошно-поясничная, прямая мышца бедра, длинный разгибатель I пальца стопы; для мышц верхних конечностей — большая грудная и большая круглая, трехглавая мышца плеча, длинный сгибатель I пальца кисти. Если возникает необходимость проводить инъекции в мышцы, не указанные в инструкции, то можно пользоваться данными, представленными в первом Российском консенсусе по применению многоуровневых инъекций abobotulinumtoxin A [8] или в публикации, посвященной многоуровневой ботулинотерапии у пациентов с ДЦП с тяжелыми двигательными нарушениями [22]. Дозы для некоторых мышц за пределами официальных показаний представлены в табл. 1.

Планирование повторных инъекций

Интервалы между инъекциями

Согласно обновленной инструкции к препарату abobotulinumtoxin A, повторные инъекции в мышцы нижних конечностей у детей старше 2 лет проводят после снижения эффекта от предыдущей инъекции, но не ранее чем через 12 нед. При инъекциях только в мышцы верхних конечностей — не ранее чем через 16 нед. При инъекциях в верхние и нижние конечности интервал между повторными инъекциями должен составлять не менее 12–16 нед на основании индивидуальной реакции на лечение¹. Однако, согласно проведенным клиническим исследованиям, большинству пациентов повторные инъекции в мышцы ног требовались не ранее чем через 16–22 нед (в некоторых случаях — до 28 нед); в мышцы рук — через 16–28 нед (до 34 нед) [16, 18, 19]. В российском многоцентровом исследовании также было показано, что средние интервалы между повторными многоуровневыми инъекциями abobotulinumtoxin A составляют от 140 до 180 дней с тенденцией к уменьше-

Таблица 1.

Table 1.

Дозы препарата Диспорт® для мышц, не входящих в официальную инструкцию, при проведении многоуровневой ботулинотерапии (по [25])

Doses of Dysport® drug for muscles not included in the official instructions, for multilevel botulinum therapy (according to [25])

Мышца	Доза, ЕД (ЕД/кг)		
	средняя	min–max	25–75%
Подвздошно-поясничная (<i>iliopsoas</i>)	60 (3,8)	30–250 (1,8–6,0)	45–70 (2,8–4,3)
Прямая мышца бедра (<i>rectus femoris</i>)	40 (2,6)	20–150 (1,0–5,0)	30–50 (2,1–3,1)
Большая грудная (<i>pectoralis major</i>)	40 (2,3)	20–100 (1,2–5,4)	30–60 (1,9–2,9)
Большая круглая (<i>teres major</i>)	30 (2,0)	20–100 (1,6–3,1)	30–40 (1,7–2,2)
Трехглавая мышца плеча (<i>triceps brachii</i>)	30 (2,1)	10–70 (1,2–5,2)	20–40 (1,8–2,5)

нию у пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями (GMFCS III–V) [25].

Помимо тяжести двигательных нарушений, на интервалы между инъекциями могут влиять: исходная степень спастичности, возраст и скорость роста ребенка, риск формирования ортопедических осложнений, реабилитация и ортезирование после инъекций, дополнительные методы коррекции спастичности.

Интервалы между инъекциями непостоянны у каждого ребенка и должны определяться на основании, в первую очередь, клинической целесообразности. Не рекомендуется ожидать полного восстановления исходной спастичности и утраты достигнутых навыков. Инъекции БТА должны проводиться не слишком часто, чтобы избежать избыточного фибрирования мышц и формирования вторичной резистентности к препарату, но при этом с такой периодичностью, чтобы удерживать стабильный уровень мышечного тонуса, комфортный для проведения реабилитации и ортезирования.

Введение дополнительной дозы БТА через короткий интервал времени (менее 12 нед) — «докалывание» — не рекомендовано, поскольку увеличивает вероятность формирования вторичной резистентности.

Контрольные сроки наблюдения:

- от 10–14 дней до 1 мес после инъекций — оценка результата и достижения поставленных целей;
- через 3–4 мес после инъекций (минимально допустимый интервал между повторными инъекциями) — планирование повторных инъекций;
- через 6 мес — если инъекция не проведена ранее и не определены другие сроки контроля.

Смена препаратов БТА при повторных инъекциях

При повторных инъекциях допустима смена одного препарата БТА на другой, однако следует учитывать, что единицы действия (ЕД) препаратов являются специфическими и не могут сравниваться (или напрямую пересчитываться) с другими препаратами, содержащими БТА¹ [26]. Действующее вещество одинаково у всех препаратов БТА и представлено молекулой с молекулярной массой 150 кДа (активный нейротоксин), связанной с нетоксиновыми ком-

¹Инструкция по медицинскому применению к препарату Диспорт®.

плексобразующими белками либо другими стабилизаторами в зависимости от технологии производства. Содержание активного нейротоксина в 1 ЕД различается в разных препаратах, что потенциально влияет на степень антиспастического эффекта и продолжительность действия [27]. Поэтому при смене препарата БТА при повторных инъекциях необходимо каждый раз заново рассчитывать дозы для каждой целевой мышцы, опираясь на рекомендации в инструкции к препарату.

Этические и юридические аспекты применения многоуровневых инъекций БТА **Незарегистрированные показания**

В клинической практике встречаются ситуации, не отраженные в инструкции, когда инъекции проводятся off-label. Это относится как к выбору целевых мышц, так и к применению БТА для коррекции вторичной дистонии, сиалореи, боли и др. [28]. При назначении инъекций БТА вне официальных показаний необходимо проведение врачебной комиссии и подписание официальными представителями ребенка информированного согласия на проведение ботулинотерапии по незарегистрированным показаниям.

Использование препаратов БТА у детей до 2 лет

Все препараты БТА, зарегистрированные к применению у детей на территории Российской Федерации, разрешены с 2 лет. Использование ботулинотерапии в более раннем возрасте может быть рассмотрено для ряда пациентов в структуре других методов реабилитации и лечения, если они не обеспечивают достаточного купирования спастичности [29] и есть риск формирования стойких деформаций. Имеющиеся на сегодняшний день систематические обзоры научных публикаций говорят о сопоставимых уровнях эффективности и безопасности применения БТА у детей до 2 лет и в более старшем возрасте [30] и о том, что риски ботулинотерапии у детей в младшем возрасте в большей степени связаны с тяжестью общего состояния и локализацией инъекций, чем с самим токсином [31]. Однако отсутствие достаточных данных о влиянии БТА на рост и развитие нейромоторного аппарата у детей младшего возраста требует дальнейшего проведения клинических исследований по безопасности и эффективности ботулинотерапии в возрасте до 2 лет [29].

Протокол информированного согласия

Проведение ботулинотерапии всегда должно сопровождаться составлением протокола информированного согласия, один экземпляр которого после процедуры инъекций остается у законного представителя ребенка. В протоколе информированного согласия указывают дату инъекции, фамилию, имя, отчество ребенка, его возраст и массу тела, диагноз, уровень по GMFCS (если применимо), название и общую дозу препарата БТА, дозу в ЕД на 1 кг массы тела, мышцы-мишени с дозами на каждую мышцу, наличие метода контроля точности проведения инъекций, использование седации/наркоза. На усмотрение врача / лечебного учреждения возможно указание дополнительных сведений: концентрация, серия, срок годности препарата, предшествующее/последующее использование гипсования, технические средства реабилитации, оценка по иным шкалам, количество и сроки ранее проведенных инъекций и др.

Техническое обеспечение процедуры инъекции

Инъекции препаратов БТА проводятся в процедурном кабинете как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Для уменьшения боли и риска развития постинъекционных гематом используют иглы минимальной толщины (27–29 G). Длина иглы должна соответствовать глубине залегания целевой мышцы, что оптимально оценивать с использованием УЗИ-навигации.

Вопрос обезболивания при ботулинотерапии в России до конца не решен. В связи с этим необходимость проведения обезболивания при ботулинотерапии решается индивидуально для каждого пациента и лечебного учреждения.

Инъекции БТА следует проводить под контролем навигационных методов — УЗИ, электромиографии, электростимуляции [32]. В педиатрии оптимальным является использование УЗ-контроля, так как этот метод широко доступен, не несет дополнительной лучевой нагрузки, позволяет точно локализовать мышцу-мишень, документировать введение препарата, избежать ятрогенного травмирования сосудов и периферических нервов [3]. В настоящее время доступны специальные монографии и атласы, посвященные УЗ-навигации в педиатрии при проведении ботулинотерапии [3, 33].

Показания к прекращению ботулинотерапии подробно представлены в предыдущем консенсусе [8]. Отсутствие у пациента последующей реабилитации и ортезирования препятствует получению полноценного результата от ботулинотерапии и может также рассматриваться как один из факторов прекращения инъекций и перехода к другим методам снижения патологического тонуса.

Сочетание ботулинотерапии с другими антиспастическими методами при ДЦП

Ботулинотерапию следует использовать в сочетании с другими методами реабилитации и снижения мышечного тонуса, что позволяет подобрать оптимальную для пациента комбинацию с учетом распределения гипертонуса и его характеристик.

Ботулинотерапия занимает промежуточное положение между медикаментозными и нейрохирургическими методами, являясь инвазивной, но обратимой методикой с относительно продолжительным и хорошо управляемым эффектом, а также дополнительными эффектами в виде снижения боли, мышечных спазмов, дистонии. В связи с этим ботулинотерапия может рассматриваться в качестве метода выбора как при локальной, так и при многоуровневой спастичности и ее сочетании с дистонией (табл. 2). У пациентов с генерализованной спастичностью и/или дистонией лечение может быть начато с применением пероральных препаратов либо установки баклофеновой помпы, после чего сохраняющиеся локальные нарушения тонуса могут дополнительно корректироваться ботулинотерапией.

При многоуровневой спастичности с преимущественным вовлечением нижних конечностей методом выбора может быть селективная дорсальная ризотомия (СДР). Но и после проведения СДР до 45–53% пациентов в последующем нуждаются в ботулинотерапии, в том числе в мышцах ног, а еще часть — в пероральных миорелаксантах или установке баклофеновой помпы [34].

На определенных этапах реабилитации при недостаточном эффекте и формировании ортопедических деформаций антиспастические методы могут быть дополнены этапным гипсованием и ортопедическими операциями.

Применение БТА при дискинетических формах ДЦП и вторичных дистониях

Коррекция вторичной фокальной и сегментарной дистонии у детей до сих пор не входит в официальные показания к применению препаратов БТА, однако реальная клиническая практика и имеющиеся публикации подтверждают эффективность и безопасность их использования по данным показаниям [1, 17]. Нередко ботулинотерапия при дискинетических формах ДЦП является дополнением для других медикаментозных и хирургических методов лечения спастичности и дистонии (см. табл. 2). В этом случае ее основная задача — коррекция локальных нарушений мышечного тонуса, сохраняющихся на фоне системного лечения. Одним из значимых преимуществ ботулинотерапии перед большинством пероральных лекарственных препаратов для коррекции дистонии и хореоатетоза является одномоментное воздействие как на спастичность, так и на дистонию в целевых мышцах.

Поскольку при применении ботулинотерапии у пациентов с дискинетическими формами ДЦП существует риск нарушения баланса движений в суставах, возможно одномоментное введение препарата в мышцы-антагонисты на уровне одного сустава. Диапазоны доз БТА для коррекции дистонических нарушений при ДЦП в настоящее время не разработаны, поэтому при составлении протокола следует руководствоваться общими принципами расчета, как по показанию «коррекция спастичности» [3].

Применение БТА при сиалорее

Сиалорея встречается примерно у 44% пациентов с ДЦП в возрасте до 18 лет [35]. Ботулинотерапия является одним из наиболее изученных и эффективных методов коррекции слюнотечения у детей при ДЦП [1]. Для abobotulinumtoxin A данное показание пока не включено в официальную инструкцию к препарату, хотя имеются как иностранные, так и отечественные публикации о его применении при сиалорее [36, 37]. При необходимости коррекции слюнотечения введение abobotulinumtoxin A в слюнные железы проводится off-label с оформлением информированного согласия законного представителя пациента.

Описанные в литературе дозы abobotulinumtoxin A для инъекций в слюнные железы варьируют в широких пределах — от 3,8 до 14,5 ЕД/кг (100–300 ЕД) в зависимости от тяжести проявлений сиалореи и сопутствующих инъекций в мышцы конечностей [36, 37]. Препарат вводится в околоушные и подчелюстные слюнные железы под контролем УЗИ. Используются протоколы как с равномерным распределением дозировок препарата во все инъецируемые железы, так и с преимущественным (в соотношении 3:2) или изолированным введением в околоушные железы, учитывая их преобладающий размер.

При определении показаний к инъекциям БТА в слюнные железы, а также оценке эффективности процедуры рекомендовано опираться как на результаты клинического осмотра, так и на оценку выраженности слюнотечения по стандартизированным шкалам [3].

Методы, дополняющие ботулинотерапию

Не существует специальной «реабилитации после ботулинотерапии». Напротив, при грамотно выстроенном реабилитационном процессе инъекции должны встраиваться в текущую реабилитацию, помогая достижению поставленных целей. Поэтому оптимальным представляется проведение ботулинотерапии на фоне регулярных занятий без изменения их интенсивности. Но если реабилитация носит прерывистый (курсовой) характер, то целесообразно приурочить очередной курс к ботулинотерапии. Начинать занятия можно сразу после инъекций и не ждать полного развития эффекта миорелаксации, что позволит более плавно адаптировать ребенка к изменяющемуся тону и раньше начать формировать новый двигательный стереотип.

Показано, что ботулинотерапия и такие методики, как гипсование, ортезирование, вибротерапия, растяжки и кинезиотейпирование, дополняют друг друга и совместно оказывают больший антиспастический эффект [38]. Также выявлено, что комбинация инъекций БТА и методов восстановительного лечения улучшает функциональные результаты. В основном это отмечено для различных методик электрической стимуляции, мультимодальных реабилитационных процедур и, в ряде случаев, этапного гипсования [11].

Таблица 2. Алгоритм выбора методов коррекции спастичности в зависимости от ее локализации и сочетания с дистонией

Table 2. Algorithm for selecting methods for spasticity correction depending on its localization and combination with dystonia

Локальная спастичность	Многоуровневая спастичность	Спастичность + дистония
Ботулинотерапия	Ботулинотерапия	Пероральные препараты
СДР*	СДР	Ботулинотерапия
Селективная невротомия (хирургическая, радиочастотная)	Пероральные препараты	Баклофеновая помпа
	Баклофеновая помпа	Пероральные антиспастические препараты + ботулинотерапия
	Пероральные препараты + ботулинотерапия	Баклофеновая помпа + ботулинотерапия
	СДР + ботулинотерапия	
	Баклофеновая помпа + ботулинотерапия	

Во всех случаях антиспастические методы используются на фоне регулярной двигательной реабилитации

Примечание. * СДР может использоваться для коррекции одноуровневой спастичности, например только в икроножных мышцах или приводящих мышцах бедра, но в случаях небольшого количества спастичных мышц рекомендуется особенно тщательно взвешивать потенциальную пользу и риски операции, возможности эффективного снижения тонуса другими методами.

Одним из современных подходов комплексного лечения пациентов с ДЦП являются домашние программы реабилитации, которые приобретают все большую популярность в связи с доказанно высокой эффективностью и возможностью встраивать реабилитационный процесс в повседневную жизнь ребенка [1, 39, 40]. Крайне важно соблюдать основные принципы использования этого реабилитационного инструмента².

Факторы, потенциально влияющие на эффективность ботулинотерапии

Первичная резистентность при проведении инъекций препаратов БТА является крайне редкой и практически не имеет клинического значения [41].

Вторичная резистентность, т. е. развитие неэффективности после предыдущих эффективных инъекций препаратов БТА, может отмечаться у 2–3% пациентов с ДЦП, которые получали частые повторные инъекции БТА (каждые 3 мес) в высоких дозах [42].

Общий подход по применению ботулинотерапии при неэффективности проведенных инъекций при ДЦП сводится к тому, что в первую очередь необходимо исключить любые технические погрешности при проведении инъек-

ций БТА, такие как: 1) неправильный выбор мышц-мишеней; 2) неправильный расчет дозы препарата; 3) неправильная техника инъекции / непопадание препарата в целевые мышцы; 4) игнорирование фиксированных контрактур; 5) неправильное хранение и транспортировка препарата. Только после исключения всех перечисленных причин следует рассматривать развитие иммунологической резистентности к препарату БТА, что должно подтверждаться специальными иммунологическими и/или биологическими тестами [43].

Заключение

Ботулинотерапия — один из компонентов комплексной помощи пациентам со спастичностью различной этиологии. Расширение показаний для abobotulinumtoxin A — отражение реальной практики эффективного применения препарата в педиатрии. Данный консенсус суммирует современный взгляд отечественных экспертов на применение многоуровневых инъекций БТА в структуре комплексной реабилитации детей как по официальным показаниям, так и off-label. Рекомендации по выбору целевых мышц и доз БТА, составлению протокола инъекций в зависимости от индивидуальных клинических данных и целей терапии могут быть использованы в качестве ориентиров для практической работы врачами-ботулинотерапевтами. Ботулинотерапия всегда должна дополняться другими методами реабилитации, а при необходимости — и антиспастического лечения, что позволяет суммировать их достоинства и минимизировать нежелательные явления.

²Отечественными специалистами на основе этих принципов была разработана программа домашней реабилитации We Can, которой могут дистанционно пользоваться родители пациентов с ДЦП под контролем врача-ботулинотерапевта и/или реабилитолога. Программа доступна на портале Stopspastic.ru в разделе «Детский церебральный паралич».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Novak I, Morgan C, Fahey M, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020 Feb 21;20(2):3. doi: 10.1007/s11910-020-1022-z
- Гусев ЕИ, Костенко ЕВ, Бойко АН. Спастичность. Клиника, диагностика и комплексная реабилитация с применением ботулинотерапии. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 312 с. [Gusev EI, Kostenko EV, Boiko AN. Spasticity. Clinic, diagnosis and comprehensive rehabilitation with the use of botulinum therapy. 3rd ed., revised and expanded. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 312 p. (In Russ.)].
- Клочкова ОА, Куренков АЛ. Ботулинотерапия при детском церебральном параличе: практические советы и ультразвуковой контроль. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: МЕДпресс-информ; 2023. 272 с. [Klochkova OA, Kurenkov AL. Botulinum therapy for cerebral palsy: practical tips and ultrasound control. 2nd ed., revised and expanded. Moscow: MEDpress-inform; 2023 (In Russ.)].
- Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010 Jan;14(1):45-66. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.09.005. Epub 2009 Nov 14.
- Love SC, Novak I, Kentish M, et al; Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17 Suppl 2:9-37. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03126.x
- Fehlings D, Novak I, Berweck S, et al; Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and follow-up for paediatric upper limb hypertonicity: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17 Suppl 2:38-56. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03127.x
- Vova JA, Green MM, Brandenburg JE, et al. A consensus statement on the use of botulinum toxin in pediatric patients. *PM R*. 2022 Sep;14(9):1116-42. doi: 10.1002/pmrj.12713. Epub 2021 Nov 26.
- Куренков АЛ, Клочкова ОА, Змановская ВА и др. Первый Российский консенсус по применению многоуровневых инъекций Abobotulinumtoxin A при лечении спастических форм детского церебрального паралича. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):121-30. [Kurenkov AL, Klochkova OA, Zmanovskaya VA, et al. The First Russian Consensus on the Multilevel Abobotulinumtoxin A Injections in Spastic Forms of Cerebral Palsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(11):121-
30. doi: 10.17116/jnevro2016116111121-130 (In Russ.)].
- Куренков АЛ, Кузенкова ЛМ, Бурсагова БИ и др. Российский консенсус по применению incobotulinumtoxin A у детей с церебральным параличом для лечения спастичности и сialорреи. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):117-25. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-117-125 [Kurenkov AL, Kuzenkova LM, Bursagova BI, et al. Russian Consensus on the use of incobotulinumtoxin A in children with cerebral palsy for the treatment of spasticity and sialorrhea. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):117-25. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-117-125 (In Russ.)].
- Клочкова ОА, Куренков АЛ. Выбор целей и приоритетов ботулинотерапии у пациентов с детским церебральным параличом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(2):102-8. doi: 10.17116/jnevro2019119021118 [Klochkova OA, Kurenkov AL. Priorities and goals of botulinum toxin A treatment in cerebral palsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(2):102-8. doi: 10.17116/jnevro2019119021118 (In Russ.)].

11. Mathevon L, Bonan I, Barnais JL, et al. Adjunct therapies to improve outcomes after botulinum toxin injection in children: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019 Jul;62(4):283-90. doi: 10.1016/j.rehab.2018.06.010. Epub 2018 Jul 29.
12. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Geneva: World Health Organization; 2001.
13. World Health Organization. Towards A Common Language For Functioning, Disability And Health. Geneva: World Health Organization; 2002.
14. Mayston M. Intervention planning, implementation, and evaluation. In: Cerebral palsy: science and clinical practice. Eds Dan B, Mayston M, Paneth N, Rosenbloom L. London: Mac Keith Press; 2014. P. 287-311.
15. Tilton A, Russman B, Aydin R, et al. AbobotulinumtoxinA (Dysport®) Improves Function According to Goal Attainment in Children With Dynamic Equinus Due to Cerebral Palsy. *J Child Neurol*. 2017 Apr;32(5):482-7. doi: 10.1177/0883073816686910. Epub 2017 Jan 9.
16. Delgado MR, Tilton A, Carranza-Del Rio J, et al; Dysport in PUL study group. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA for upper limb spasticity in children with cerebral palsy: a randomized repeat-treatment study. *Dev Med Child Neurol*. 2021 May;63(5):592-600. doi: 10.1111/dmcn.14733. Epub 2020 Nov 18.
17. Bohn E, Goren K, Switzer L, et al. Pharmacological and neurosurgical interventions for individuals with cerebral palsy and dystonia: a systematic review update and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2021 Sep;63(9):1038-50. doi: 10.1111/dmcn.14874. Epub 2021 Mar 27.
18. Delgado MR, Tilton A, Russman B, et al. AbobotulinumtoxinA for Equinus Foot Deformity in Cerebral Palsy: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2016 Feb;137(2):e20152830. doi: 10.1542/peds.2015-2830. Epub 2016 Jan 26.
19. Delgado MR, Bonikowski M, Carranza J, et al. Safety and Efficacy of Repeat Open-Label AbobotulinumtoxinA Treatment in Pediatric Cerebral Palsy. *J Child Neurol*. 2017 Nov;32(13):1058-64. doi: 10.1177/0883073817729918. Epub 2017 Sep 15.
20. Paget SP, Swinney CM, Burton KLO, et al. Systemic adverse events after botulinum neurotoxin A injections in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Nov;60(11):1172-7. doi: 10.1111/dmcn.13995. Epub 2018 Aug 26.
21. Куренков АЛ, Кузенкова ЛМ, Фисенко ДА и др. Изменение паттернов спастичности у детей с церебральным параличом с III уровнем двигательного развития по системе классификации больших моторных функций (GMFCS III). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):36-44. doi: 10.17116/jneuro202012006136 [Kurenkov AL, Kuzenkova LM, Fisenko DA, et al. Changes of the spasticity patterns in children with cerebral palsy GMFCS III at the age of 2 to 12 years. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):36-44. doi: 10.17116/jneuro202012006136 (In Russ.)].
22. Куренков АЛ, Клочкова ОА, Кузенкова ЛМ и др. Многоуровневая ботулинотерапия при спастических формах детского церебрального паралича с тяжелыми двигательными нарушениями (GMFCS IV-V). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):57-66. doi: 10.17116/jneuro202012012157 [Kurenkov AL, Klochkova OA, Kuzenkova LM, et al. Multilevel botulinum toxin treatment in severe spastic forms of cerebral palsy (GMFCS IV-V). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(12):57-66. doi: 10.17116/jneuro202012012157 (In Russ.)].
23. Thomason P, Graham KH. Rehabilitation of children with cerebral palsy after single-event multilevel surgery (Chapter 18). In: Rehabilitation in Movement Disorders. Cambridge University Press; 2013. P. 203-16. doi: 10.1017/CBO9781139012942.019
24. Multani I, Manji J, Hastings-Ison T, et al. Botulinum Toxin in the Management of Children with Cerebral Palsy. *Paediatr Drugs*. 2019 Aug;21(4):261-81. doi: 10.1007/s40272-019-00344-8
25. Клочкова ОА, Куренков АЛ, Каримова ХМ и др. Многоуровневые инъекции ботулинического токсина типа А (Abobotulinum toxin A) при лечении спастических форм детского церебрального паралича: ретроспективное исследование опыта 8 российских центров. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(3):259-69. doi: 10.15690/pf.v13i3.1576 [Klochkova OA, Kurenkov AL, Karimova KhM, et al. Multilevel botulinum toxin A (abobotulinumtoxin A) injections in spastic forms of cerebral palsy: retrospective analysis of 8 russian centers experience *Pediatricskaja farmakologija*. 2016;13(3):259-69. doi: 10.15690/pf.v13i3.1576 (In Russ.)].
26. Frevert J. Pharmaceutical, biological, and clinical properties of botulinum neurotoxin type A products. *Drugs R D*. 2015 Mar;15(1):1-9. doi: 10.1007/s40268-014-0077-1
27. Орлова ОР, Тимербаева СЛ, Хатькова СЕ и др. Соотношение единиц действия различных препаратов ботулинического нейротоксина при использовании в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(9):132-41. doi: 10.17116/jneuro201711791132-141 [Orlova OR, Timerbaeva SL, Khat'kova SE, et al. Conversion ratio between different botulinum neurotoxin product in neurological practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(9):132-41. doi: 10.17116/jneuro201711791132-141 (In Russ.)].
28. Dorf SR, Fonseca AR, Sztajn bok FR, et al. The state of the art in therapeutic administration of botulinum toxin in children with cerebral palsy: an integrative review. *Rev Paul Pediatr*. 2024 Mar 25;42:e2023093. doi: 10.1590/1984-0462/2024/42/2023093
29. Morgan C, Fettes L, Adde L, et al. Early Intervention for Children Aged 0 to 2 Years With or at High Risk of Cerebral Palsy: International Clinical Practice Guideline Based on Systematic Reviews. *JAMA Pediatr*. 2021 Aug 1;175(8):846-58. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0878
30. Yang H, Chen S, Shen J, et al. Safety and Efficacy of Botulinum Toxin Type A in Children With Spastic Cerebral Palsy Aged <2 Years: A Systematic Review. *J Child Neurol*. 2023 May;38(6-7):454-65. doi: 10.1177/08830738231183484. Epub 2023 Jul 10.
31. Bourseul JS, Molina A, Lintanf M, et al. Early Botulinum Toxin Injections in Infants With Musculoskeletal Disorders: A Systematic Review of Safety and Effectiveness. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018 Jun;99(6):1160-76.e5. doi: 10.1016/j.apmr.2017.11.013. Epub 2017 Dec 27.
32. Клочкова ОА, Куренков АЛ, Мамедьяров АМ и др. Контроль точности инъекций ботулинического токсина типа А при спастических формах детского церебрального паралича: выбор методики. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(2):80-6. doi: 10.15690/pf.v10i2.648 [Klochkova OA, Kurenkov AL, Mamed'yarov AM, et al. Botulinum toxin A injection precision control at spastic forms of cerebral palsy: choosing methodology. *Pediatricskaya farmakologiya*. 2013;10(2):80-6. doi: 10.15690/pf.v10i2.648 (In Russ.)].
33. Клочкова ОА, Куренков АЛ. Ботулинотерапия при детском церебральном параличе: практические советы и ультразвуковой контроль. Москва: МЕДпресс-информ; 2020. 248 с. [Klochkova OA, Kurenkov AL. Botulinum therapy for cerebral palsy: practical tips and ultrasound control. Moscow: MEDpress-inform; 2020. 248 p. (In Russ.)].
34. Клочкова ОА, Колесникова ЕП, Зиненко ДЮ, Бердичевская ЕМ. Селективная дорзальная ризотомия в лечении спастичности у пациентов с детским церебральным параличом. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(1):19-28. doi: 10.15690/vsp.v21i1.2382 [Klochkova OA, Kolesnikova EP, Zinenko DYU, Berdichevskaya EM. Selective dorsal rhizotomy in treatment of spasticity in patients with cerebral palsy. *Voprosi sovremennoy pediatrii*. 2022;21(1):19-28. doi: 10.15690/vsp.v21i1.2382 (In Russ.)].
35. Speyer R, Cordier R, Kim JH, et al. Prevalence of drooling, swallowing, and feeding problems in cerebral palsy across the lifespan: a systematic review and meta-analyses. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Nov;61(11):1249-58. doi: 10.1111/dmcn.14316. Epub 2019 Jul 22.

36. Alrefai AH, Aburahma SK, Khader YS. Treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Jan;111(1):79-82. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.09.001. Epub 2008 Nov 1.
37. Ключкова ОА, Куренков АЛ, Каримова ХМ и др. Сялоррея у пацыентаў с дэцкім цэребралам паралічам: эфэктывнасць прымянення ботулінатэрапіі. *Педыятрыцкая фармакалогія*. 2015;12(4):398-406. doi: 10.15690/pf.v12i4.1420 [Klochkova OA, Kurenkov AL, Karimova HM, et al. Sialorrhea in patients with cerebral palsy: the effectiveness of botulinum therapy. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2015;12(4):398-406. doi: 10.15690/pf.v12i4.1420 (In Russ.)].
38. Picelli A, Santamato A, Chemello E, et al. Adjuvant treatments associated with botulinum toxin injection for managing spasticity: An overview of the literature. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019 Jul;62(4):291-6. doi: 10.1016/j.rehab.2018.08.004. Epub 2018 Sep 13.
39. Novak I, Cusick A, Lannin N. Occupational therapy home programs for cerebral palsy: double-blind, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):e606-14. doi: 10.1542/peds.2009-0288. Epub 2009 Sep 21.
40. Novak I, Berry J. Home program intervention effectiveness evidence. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2014 Nov;34(4):384-9. doi: 10.3109/01942638.2014.964020. Epub 2014 Oct 15.
41. Артеменко АР, Куренков АЛ. Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра. *Нервно-мышечные болезни*. 2013;2(4):6-18. doi: 10.17650/2222-8721-2013-0-2-6-19 [Artemenko AR, Kurenkov AL. Botulinum toxin: yesterday, today, tomorrow. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2013;2(4):6-18. doi: 10.17650/2222-8721-2013-0-2-6-19 (In Russ.)].
42. Mathevon L, Declémy A, Laffont I, Perennou D. Immunogenicity induced by botulinum toxin injections for limb spasticity: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019 Jul;62(4):241-51. doi: 10.1016/j.rehab.2019.03.004. Epub 2019 Apr 11.
43. Тимебаева СЛ, редактор. Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание. Москва: Практическая медицина; 2018. 416 с. [Timerbaeva SL, editor. The ABC of botulinum toxin therapy: scientific and practical publication. Moscow: Prakticheskaja medicina; 2018. 416 p. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.07.2024/30.10.2024/31.10.2024

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.

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.

Куренков А.Л. <https://orcid.org/0000-0002-7269-910>
 Ключкова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-4079-3450>
 Змановская В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1742-1907>
 Фальковский И.В. <https://orcid.org/0009-0009-0810-4887>
 Кенис В.М. <https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>
 Владыкина Л.Н. <https://orcid.org/0009-0009-1856-1205>
 Красавина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-4255-7029>
 Носко А.С. <https://orcid.org/0000-0003-4426-9573>
 Рычкова Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>
 Каримова Х.М. <https://orcid.org/0000-0001-6560-9552>
 Бурсагова Б.И. <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>
 Намазова-Баранова Л.С. <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>
 Мамедьяров А.М. <https://orcid.org/0000-0003-0818-6906>
 Кузенкова Л.М. <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>
 Донцов О.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1013-6166>
 Рыженков М.А. <https://orcid.org/0009-0000-0723-4406>
 Буторина М.Н. <https://orcid.org/0000-0003-1545-9044>
 Данков Д.М. <https://orcid.org/0000-0003-1526-8723>
 Левитина Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2553-7552>
 Попков Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>
 Рябых С.О. <https://orcid.org/0000-0003-3439-5605>
 Агранович О.В. <https://orcid.org/0000-0002-0261-612>
 Киселева Т.И. <https://orcid.org/0000-0002-4378-7945>
 Васильева О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7188-7185>
 Зыков В.П. <https://orcid.org/0000-0002-1401-5479>
 Михнович В.И. <https://orcid.org/0000-0003-4994-8508>
 Белогорова Т.А. <https://orcid.org/0000-0001-7429-7992>

Заболевания спектра оптиконевромиелита, вопросы терминологии и терапии: обновленное консенсусное мнение



Краснов В.С.¹, Власов Я.В.², Евдошенко Е.П.³, Коробко Д.С.^{4,5}, Матсон М.Д.⁶, Нилов А.И.⁷,
Соколова А.А.^{8,9}, Тотолян Н.А.¹, Хачанова Н.В.^{10,11}, Шумилина М.В.^{1,3}, Давыдовская М.В.^{10,12}

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ³Санкт-Петербургский городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург; ⁴Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск; ⁵ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ⁶Региональный центр рассеянного склероза, ГУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница», Тула; ⁷ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара; ⁸БУЗ ВО Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск; ⁹Окружной центр рассеянного склероза БУ Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск; ¹⁰ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ¹¹Межокружное отделение рассеянного склероза ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 ДЗМ», Москва; ¹²ГБУ Московской области «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Красногорск
¹Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6—8; ²Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ³Россия, 197110, Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3; ⁴Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130; ⁵Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52; ⁶Россия, 300053, Тула, ул. Яблочкова, 1а; ⁷Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159; ⁸Россия, 628011, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; ⁹Россия, 628012, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; ¹⁰Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ¹¹Россия, 127015, Москва, Писцовая ул., 10; ¹²Россия, 143403, Красногорск, ул. Карбышева, 4А

В 2022 г. в Российской Федерации Консенсусным советом экспертов были приняты основные определения и термины при заболеваниях спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), предложен алгоритм терапии для пациентов с ЗСОНМ с антителами к аквапори-ну-4 (AQP4-IgG). Целью публикации является представление результатов работы совета российских экспертов в сентябре 2024 г. Экспертами согласованы уточнения по ранее опубликованной терминологии, новые определения, актуальные вопросы терапии ЗСОНМ, предложены профили пациентов с ЗСОНМ для равулизумаба и план наблюдения при терапии данным препаратом, согласован обновленный алгоритм назначения терапии препаратами, предупреждающими обострения, у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG с 18 лет.

Ключевые слова: заболевания спектра оптиконевромиелита; терминология; лечение; равулизумаб.

Контакты: Владимир Сергеевич Краснов; krasnov_volod@mail.ru

Для ссылки: Краснов ВС, Власов ЯВ, Евдошенко ЕП, Коробко ДС, Матсон МД, Нилов АИ, Соколова АА, Тотолян НА, Хачанова НВ, Шумилина МВ, Давыдовская МВ. Заболевания спектра оптиконевромиелита, вопросы терминологии и терапии: обновленное консенсусное мнение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):134–143. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-134-143

Neuromyelitis optica spectrum disorders, terminology and therapeutic issues: amended consensus opinion

Krasnov V.S.¹, Vlasov Ya.V.², Evdoshenko E.P.³, Korobko D.S.^{4,5}, Matson M.D.⁶, Nilov A.I.⁷,
Sokolova A.A.^{8,9}, Totolian N.A.¹, Khachanova N.V.^{10,11}, Shumilina M.V.^{1,3}, Davydovskaya M.V.^{10,12}

¹Acad. I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg; ²Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; ³City Center for Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital Thirty-One, Saint-Petersburg; ⁴Regional Center of Multiple Sclerosis and other Autoimmune Diseases of Nervous system, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk; ⁵Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ⁶Regional Center for Multiple Sclerosis, Tula Regional Clinical Hospital, Tula; ⁷V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara; ⁸Khanty-Mansi State Medical Academy; ⁹District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk; ¹⁰N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹¹Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No 24, Moscow Healthcare Department, Moscow; ¹²Research and Practical Center for Clinical and Economic Analysis, Ministry of Health of the Moscow Region, Krasnogorsk

¹6–8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; ²89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia; ³3, Dynamo Prosp., St. Petersburg 197110, Russia; ⁴130, Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia; ⁵52, Krasny Prosp., Novosibirsk 630091, Russia; ⁶1a, Yablochkova St., Tula 300053, Russia; ⁷159, Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia; ⁸40, Mira St., Khanty-Mansiysk 628011, Russia; ⁹40, Kalinina St., Khanty-Mansiysk 628011, Russia; ¹⁰1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ¹¹10, Pisticovaya St., Moscow 127015, Russia; ¹²4, Karbysheva St., Krasnogorsk, Moscow Region 143033, Russia

In Russian Federation in 2022, the Expert Council adopted the main definitions and terms for neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) and proposed a treatment algorithm for patients with NMOSD with antibodies to aquaporin-4 (AQP4-IgG). The publication is intended to present the results of the work of the Russian Expert Council in September 2024. The experts agreed on clarifications of previously published terminology, new definitions, current issues in the therapy of NMOSD, proposed profiles of patients with NMOSD for ravulizumab and a monitoring plan during treatment with this drug, and agreed on an updated algorithm for prescribing medications that prevent exacerbations in patients with NMOSD with AQP4-IgG aged 18 years and older.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum disorders; terminology; treatment; ravulizumab.

Contact: Vladimir Sergeevich Krasnov; krasnov_volod@mail.ru

For reference: Krasnov VS, Vlasov YaV, Evdoshenko EP, Korobko DS, Matson MD, Nilov AI, Sokolova AA, Totolian NA, Khachanova NV, Shumilina MV, Davydovskaya MV. Neuromyelitis optica spectrum disorders, terminology and therapeutic issues: amended consensus opinion. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):134–143. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-134-143

В 2022 г. группой российских экспертов было опубликовано «Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии». Консенсусный совет экспертов (КСЭ-2022) принял основные определения и термины при заболеваниях спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), представил классификацию ЗСОНМ в зависимости от статуса по антителам к аквапорину-4 (AQP4-IgG), типа течения и варианта активности заболевания, обозначил принципы лечения обострений ЗСОНМ, впервые в России опубликовал алгоритм терапии, направленной на предупреждение обострений ЗСОНМ с AQP4-IgG [1]. В последние 2 года появились новые данные клинических исследований [2, 3]. В 2023 г. в мире и в России для лечения взрослых пациентов с ЗСОНМ с положительным результатом теста на AQP4-IgG был зарегистрирован ингибитор C5-компонента комплемента длительного действия препарат равулизумаб (Ултомирис®)¹. В 2023–2024 гг. международными экспертами опубликованы рекомендации по терапии ЗСОНМ [4, 5]. В научной литературе был представлен ряд новых публикаций по применению препаратов, предупреждающих обострения (ППО), в повседневной клинической практике [6, 7]. Статья представляет собой консенсус среди экспертов – специалистов в области демиелинизирующих заболеваний: 1) по уточнениям и новым определениям в терминологии при ЗСОНМ; 2) по терапии обострений ЗСОНМ; 3) по профилям пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG, которым может быть рекомендован равулизумаб, и плану наблюдения за ними во время терапии; 4) по обновленному алгоритму назначения ППО пациентам с 18 лет с ЗСОНМ с AQP4-IgG. Экспертный круглый стол был проведен в сентябре 2024 г. Большинство членов Консенсусного совета экспертов 2024 г. (КСЭ-2024) являются соавторами «Консенсусного мнения по ведению па-

циентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии» [1]. Все эксперты входят в рабочую группу, разработавшую проект клинических рекомендаций по ЗСОНМ.

Методы

Участниками КСЭ-2024 проведены анализ и обсуждение новых научных публикаций по вопросам терминологии, диагностики и лечения ЗСОНМ, проанализированы вопросы, поступающие от российских врачей, и возникающие трудности при лечении пациентов с ЗСОНМ в реальной клинической практике, согласованы новые рекомендуемые термины и некоторые вопросы терапии ЗСОНМ.

Вопросы терминологии при ЗСОНМ

Обострение

После анализа научной литературы [1, 8–12] КСЭ-2024 согласовал следующие уточнения в определениях и терминах:

1. «Обострение ЗСОНМ» – появление новых или усиление имевшихся ранее симптомов, подтвержденных данными объективного обследования, продолжающееся 24 ч и более и развивающееся более чем через 30 дней после начала предшествующего обострения. Появлению новых или усилению имевшихся ранее симптомов должно предшествовать как минимум 30 дней стабилизации состояния. Объективно изменения в неврологическом статусе должны быть подтверждены врачом-неврологом с использованием Расширенной шкалы статуса инвалидизации (РШСИ; англ. Expanded Disability Status Scale, EDSS) и/или Шкалы оценки зрительно-спинальных нарушений (ШЗСН; англ. Opticospinal Impairment Scale, OSIS).

2. «Стабилизация состояния» – отсутствие ухудшения или улучшение в неврологическом статусе.

3. «Окончание обострения» – временная точка, когда у пациента в течение 30 дней присутствует стабилизация состояния.

4. «Ремиссия ЗСОНМ» – период отсутствия обострений.

¹Общая характеристика лекарственного препарата Ултомирис® (равулизумаб) (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 300 мг/3 мл, 1100 мг/11 мл, 300 мг/30 мл), регистрационное удостоверение ЛП-№(001862)-(РГ-РУ) от 28.02.2023 (переоформлено 21.10.2024), доступно на сайте: <https://astrazeneca.ru>

Согласно современным представлениям, перед началом лечения обострения необходимо определить его тяжесть [1, 4, 13]. Общепринятого определения «тяжелого» обострения нет [14–16]. КСЭ-2024 предлагает разделять обострения на «не тяжелые» («легкие») и «тяжелые». Под «тяжелым обострением» следует понимать вариант обострения ЗСОНМ, которое при объективной оценке характеризуется увеличением показателя по РШСИ по меньшей мере на 2,0 балла от исходного уровня при миелите и/или по ШЗСН соответствует критерию «большого» обострения. Для окончательной оценки тяжести обострения следует проводить динамическую оценку неврологического статуса и использовать показатели, которые были получены в период максимальной выраженности неврологического дефицита [1].

В научной литературе нет общепринятых временных интервалов для оценки исходов обострения. КСЭ-2024 рекомендует у всех пациентов с ЗСОНМ при обострении проводить оценку неврологического статуса с использованием РШСИ и/или ШЗСН до начала проведения лечения, на пике неврологических расстройств, непосредственно после окончания терапии обострения, на момент стабилизации состояния с подтверждением через 30 дней и через 6 мес после начала обострения для определения долговременных прогнозов того или иного вида терапии у индивидуальных пациентов и формирования предпочтительного подхода при последующих обострениях [11, 15, 17–19]. Исходом обострения может быть полное, неполное (частичное) восстановление или его отсутствие. Исход обострения следует оценивать в зависимости от его характера по двум возможным сценариям: 1) через 6 мес от его начала или 2) через 30 дней после стабилизации состояния и на основе данных, полученных во время последнего визита пациента к врачу, если ранее чем через 6 мес от начала предыдущего обострения развилось новое.

Активность ЗСОНМ, резистентность к терапии ППО

КСЭ-2022 предложил классификацию ЗСОНМ по варианту активности заболевания, дал определение резистентности к терапии ППО [1]. КСЭ-2024 были обсуждены вопросы определения активности ЗСОНМ и резистентности к терапии ППО, которые нуждаются в уточнении.

КСЭ-2024 предложил понятие «категории активности заболевания». Определение категории и варианта активности ЗСОНМ следует проводить после установления статуса по AQP4-IgG и типа течения заболевания; оно может не проводиться у пациентов с ЗСОНМ с единственным клиническим эпизодом без AQP4-IgG и с монофазным ЗСОНМ, так как КСЭ-2024, проанализировав опубликованные данные [11, 20–24], не рекомендует в настоящее время назначать терапию ППО этой группе пациентов. КСЭ-2024 по категориям активности заболевания рекомендует выделять:

1. «Активное ЗСОНМ» — категорию активности ЗСОНМ, характеризующуюся наличием у пациентов за период наблюдения или анамнестически одного или более обострения, когда требуется рассмотреть необходимость первичного назначения или замены ППО.

2. «Неактивное ЗСОНМ» — категорию активности ЗСОНМ, характеризующуюся отсутствием обострений за период наблюдения на фоне проводимой терапии ППО.

Также рекомендуется выделять следующие варианты «активного ЗСОНМ»:

1. Среди пациентов, не получающих терапию ППО: а) активное ЗСОНМ без высокой активности; б) активное ЗСОНМ с высокой активностью (высокоактивное ЗСОНМ).

2. Среди пациентов, получающих терапию ППО: а) активное ЗСОНМ с резистентностью к терапии ППО; б) активное ЗСОНМ без резистентности к терапии ППО.

КСЭ-2024 определяет высокоактивное ЗСОНМ как вариант активного ЗСОНМ, характеризующийся высокой активностью заболевания у терапевтически наивных пациентов, в виде: 1) наличия двух обострений за последний год или трех обострений за последние 2 года (из них одно — за последний год) независимо от их тяжести и/или 2) одного тяжелого обострения за последние 2 года. Высокоактивное ЗСОНМ может быть высокоактивным по числу (частоте) обострений, по тяжести обострений или по числу (частоте) и тяжести обострений. Под «терапевтически наивными пациентами» следует понимать пациентов, никогда не получавших ранее терапию ППО или получавших ее до того, как вновь появилась активность заболевания (если применимо) и прошло достаточно времени для утраты терапевтического эффекта препарата при отсутствии ранее зарегистрированной резистентности к терапии им.

КСЭ-2024 после анализа данных научной литературы [1, 4, 25–27] определил «резистентность к терапии ППО» как клиническую характеристику, определяемую одним из двух сценариев течения заболевания на фоне лечения: 1) развитие одного тяжелого обострения или не тяжелых обострений заболевания, но с увеличением их частоты на фоне проводимой терапии ППО с учетом того, что пациент получает лечение в полной рекомендуемой дозе, прошло достаточно времени до развития эффекта препарата, или 2) на фоне терапии ППО отмечается увеличение тяжести обострений или их частоты по сравнению с аналогичным предшествующим периодом до терапии ППО независимо от наличия достаточного времени до развития эффекта препарата, на основании чего необходимо принять решение о замене терапии на другой ППО. Время развития полного терапевтического эффекта ППО точно не определено. В научной литературе присутствуют единичные, различающиеся по содержанию публикации с обсуждением этого вопроса [4, 26, 27]. По мнению КСЭ-2024, для оценки эффективности терапии ППО у пациентов с ЗСОНМ с целью предотвращения ранней смены лечения до начала развития ее эффекта целесообразно использовать следующие сроки начала ожидаемого эффекта ППО после начала терапии: для азатиоприна — 6–12 мес; для микофенолата мофетила — от 8–12 нед до 6 мес; для ритуксимаба — от 8–12 нед до 6 мес; для тоцилизумаба — от 4–8 до 12–24 нед; для сатрализумаба — от 12–24 нед до 12 мес; для экулизумаба и равулизумаба — от немедленного (в большинстве случаев от 1–2 нед) до 1–3 мес. КСЭ-2024 считает, что категорию и вариант активности ЗСОНМ (если применимо) следует оценивать при каждом визите к врачу с их оценкой за период, прошедший с последнего обращения, а также с обязательной оценкой после развития полного терапевтического эффекта ППО и далее не реже чем каждые 12 мес.

Вопросы терапии ЗСОНМ

Лечение обострений

Подходы к терапии обострений ЗСОНМ неоднократно были представлены в публикациях [1, 4, 11, 13]. КСЭ-2024 после анализа научной литературы согласовал некоторые тезисы и дополнения к уже опубликованным данным по лечению обострений ЗСОНМ:

1. Всем пациентам с тяжелым обострением ЗСОНМ рекомендуется раннее проведение плазмообмена в комбинации с глюкокортикоидами (ГК) в высоких дозах, а в случае наличия высоких рисков развития осложнений от одновременного комбинированного применения ГК в высоких дозах и плазмообмена и/или ожидаемого отсутствия пользы от применения терапии ГК с учетом анамнеза — проведение плазмообмена [4, 13, 15, 28].

2. Рекомендуется использовать следующие определения по срокам проведения плазмообмена от начала обострения: а) «раннее» проведение плазмообмена — до 5 дней; б) «отсроченное» проведение плазмообмена — 5–20 дней; в) «позднее» проведение плазмообмена — 21–90 дней [13, 17, 18, 26, 28–30].

3. Для эффективного лечения обострения независимо от его тяжести необходима своевременная регистрация резистентности к его терапии.

4. «Резистентность к терапии обострения» — клиническая характеристика в виде отсутствия ожидаемого восстановления неврологических функций (нет улучшения или ухудшение) при сравнении неврологического дефицита перед началом терапии и в момент, когда предполагается эффект от проводимого лечения обострения [4, 11, 14, 31].

5. Рекомендуется регистрировать резистентность к терапии ГК в высоких дозах в случае отсутствия ожидаемого улучшения в период от 7 дней от начала терапии ГК и до 90 дней от начала обострения (при планировании в дальнейшем плазмообмена/иммуносорбции) или при ухудшении в неврологическом статусе на фоне терапии ГК в любой момент в период до 7 дней от начала терапии ГК [13, 15, 26, 29].

6. Рекомендуется регистрировать резистентность к терапии ГК в высоких дозах и плазмообмену (иммуносорбции), или ГК в высоких дозах при наличии противопоказаний к плазмообмену (иммуносорбции), или плазмообмену (иммуносорбции), если терапия ГК не проводилась, в течение не позднее 3,5 мес от начала обострения при принятии решения о дальнейшей терапии внутривенными иммуноглобулинами [13, 32].

7. После пульс-терапии ГК независимо от тяжести обострения рекомендуется прием преднизолона в таблетках в дозе 1 мг/кг в сутки перорально и медленное постепенное снижение дозы во избежание раннего повторного обострения [4, 13, 26].

8. Рекомендуется использовать следующие схемы медленного постепенного снижения дозы преднизолона²: 1) начать прием в дозе 1 мг/кг, далее снижать по 5 мг каждые 3–5 дней или в течение 3 нед до 10–15 мг/сут или 2) начать прием в дозе 20–30 мг/сут и снижать по 2,5 мг каждые 3–5 дней или в течение 3 нед до 10–15 мг/сут [4, 13, 14, 26, 33].

9. Целесообразен длительный прием «малых доз» преднизолона до 3–6 мес после снижения его дозы до 10–15 мг/сут или до 7,5 мг и менее до предполагаемого развития полного терапевтического эффекта ППО, но решение о дозе и длительности приема следует принимать индивидуально с учетом клинической ситуации [4, 13, 26, 33, 34].

Терапия препаратами, предупреждающими обострения ЗСОНМ

Рабочими группами опубликовано несколько консенсусных рекомендаций по назначению ППО при ЗСОНМ [4, 16, 26, 27]. Рекомендуется назначение терапии всем пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG [4, 5, 16, 26, 27]. КСЭ-2022 из России опубликовал алгоритм терапии, направленной на предупреждение обострений ЗСОНМ с AQP4-IgG [1]. Рекомендации по назначению ППО пациентам с ЗСОНМ без AQP4-IgG носят противоречивый характер [4, 16, 21, 26]. КСЭ-2024 не рекомендует назначение ППО пациентам с ЗСОНМ без AQP4-IgG с единственным клиническим эпизодом и монофазным ЗСОНМ. В 2022–2024 гг. были представлены новые данные по применению ППО [2, 3, 5, 35, 36]. Опубликованы результаты исследований SakuraStar и SakuraSky, продемонстрировавшие снижение риска тяжелого обострения на фоне терапии сатрализумабом по сравнению с плацебо [2]. Опубликованы результаты исследования CHAMPION-NMOSD [3]. В 2023 г. для терапии взрослых пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG зарегистрирован равулизумаб (Ултомирис®)¹.

Равулизумаб: профиль эффективности и безопасности, рекомендации по профилям пациентов и наблюдению за ними при его применении

Блокирование терминальной стадии активации системы комплемента — ключевое звено в предотвращении развития комплемент-зависимых эффектов всего иммунопатологического каскада при ЗСОНМ с AQP4-IgG [1, 3, 16]. Первым зарегистрированным ингибитором системы комплемента для лечения ЗСОНМ с AQP4-IgG стал препарат экулизумаб [16]. Период полувыведения экулизумаба составляет 11,3±3,4 дня³. Равулизумаб — ингибитор C5-компонента комплемента длительного действия, является результатом таргетной модификации молекулы экулизумаба в виде четырех аминокислотных замен [3]. Средний период полувыведения составляет для равулизумаба у взрослых пациентов с ЗСОНМ 64,3±11,0 дня¹. Это позволяет вводить равулизумаб в поддерживающей дозе после нагрузочной реже, чем экулизумаб, а именно — 1 раз в 8 нед [3]. У 98% пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG уже после первой инфузии равулизумаба достигалось немедленное и полное ингибирование C5-компонента комплемента [37].

Эффективность и безопасность равулизумаба продемонстрирована в рамках открытого многоцентрового исследования III фазы CHAMPION-NMOSD с группой внешнего плацебо-контроля (NCT04201262). В исследование включались пациенты с ЗСОНМ с AQP4-IgG с 18 лет, с одним и более обострением за последний год и EDSS ≤7,0 балла. Среднегодовая частота обострений за предыдущие 2 года до

²Листок-вкладыш — информация для пациента о лекарственном препарате Преднизолон ЛП-№(006939)-(РГ-РУ) от 20.09.2024, доступен на сайте: <https://grls.rosminzdrav.ru>

³Общая характеристика лекарственного препарата Элизария® (Экулизумаб) ЛП-№(000140)-(РГ-РУ) от 06.08.2024, доступна на сайте: <https://www.generium.ru>

скрининга у пациентов в группе равулизумаба ($n=58$) составила $1,87 \pm 1,59$. Первичной конечной точкой являлось время до первого подтвержденного обострения и связанное с ним снижение риска обострений в группе равулизумаба по сравнению с группой плацебо из исследования PRE-VENT. Медиана наблюдения составила 73,5 нед (от 11,0 до 117,7 нед). Равулизумаб (84 пациенто-лет лечения) продемонстрировал снижение риска развития обострения по сравнению с плацебо (46,9 пациенто-лет лечения) на 98,6% ($p<0,0001$). Ни у одного из пациентов, получавших равулизумаб, не было зарегистрировано обострения. В подгруппе пациентов, получавших ритуксимаб в период от 3 до 12 мес до скрининга, равулизумаб ($n=20$) также продемонстрировал снижение риска развития обострения по сравнению с плацебо ($n=17$) на 93,7% ($p=0,0078$) [3].

В группе равулизумаба нежелательные явления (НЯ), наблюдаемые более чем у 10% пациентов, включали COVID-19 (у 24,1% пациентов), головную боль (у 24,1%), боль в спине (у 12,1%), артралгию (у 10,3%) и инфекцию мочевыводящих путей (у 10,3%); число серьезных НЯ составило 13 событий у 9 (15,5%) пациентов; летальных исходов в основном периоде терапии в исследовании зарегистрировано не было. У двух пациентов на фоне терапии равулизумабом развилась менингококковая инфекция, несмотря на вакцинацию в соответствии с протоколом и местными рекомендациями. Пациенты выздоровели без последствий, один пациент продолжил лечение [3].

КСЭ-2024 пришел к выводу, что результаты основного периода исследования CHAMPION-NMOSD подтверждают эффективность и безопасность применения препарата равулизумаб у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG. Профиль безопасности соответствовал известному профилю безопасности равулизумаба и ингибиторов C5-компонента комплемента, в том числе при применении по другим показаниям. Пациенты, получающие равулизумаб, подвержены риску менингококковой инфекции, что является известным фактом для терапии ингибиторами C5-компонента комплемента [1, 38].

После анализа данных публикаций [1, 3, 5, 35], информации в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) равулизумаб (Ултомирис®)¹ и листке-вкладыше — информации для пациента о лекарственном препарате равулизумаб (Ултомирис®)² КСЭ-2024 согласовал профили пациентов, которым может быть рекомендован равулизумаб.

1. С целью предупреждения инвалидирующих и жизнеугрожающих обострений равулизумаб может быть рекомендован для лечения следующих категорий пациентов с ЗСОНМ:

а) терапевтически наивные пациенты с 18 лет с высокоактивным ЗСОНМ с AQP4-IgG, как с рецидивирующим типом течения, так и с единственным клиническим эпизодом (*уровень убедительности рекомендации В, уровень достоверности доказательств 3*); в отдельных случаях с учетом соотношения «польза/риск» и при наличии научного и/или клинического обоснования может быть рассмотрено назначение равулизумаба пациентам с 18 лет с ЗСОНМ с AQP4-IgG без признаков высокой активности заболевания;

¹Листок-вкладыш — информация для пациента о лекарственном препарате Ултомирис® (равулизумаб) ЛП-№(001862)-(ПГ-РУ) от 28.09.2023 (переоформлено 21.10.2024), доступен на сайте: <https://grls.rosminzdrav.ru>

б) пациенты с 18 лет с ЗСОНМ с AQP4-IgG, у которых зафиксирована резистентность к ритуксимабу (*уровень убедительности рекомендации В, уровень достоверности доказательств 3*);

в) пациенты с 18 лет с ЗСОНМ с AQP4-IgG, у которых зафиксирована резистентность к другим ППО с иным механизмом действия (кроме ритуксимаба) (*уровень убедительности рекомендации С, уровень достоверности доказательств 5*); данная рекомендация касается резистентности к терапии азатиоприном, микофенолата мофетиллом, сатрализумабом, тоцилизумабом;

г) пациенты с 18 лет с ЗСОНМ с AQP4-IgG с непереносимостью терапии другими ППО и/или при развитии НЯ, связанных с лечением этими препаратами (кроме экулизумаба) (*уровень убедительности рекомендации С, уровень достоверности доказательств 5*);

2. С учетом профиля безопасности равулизумаба и ингибиторов C5-компонента комплемента [1, 3, 38, 39] рекомендуется соблюдение следующего плана обследования и наблюдения за пациентом:

а) перед назначением равулизумаба:

— клиническое обследование пациента: исключение инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis*, установление наличия вакцинации против *Neisseria meningitidis*; поиск и санация очагов хронической инфекции; полный неврологический осмотр, оценка по шкалам РШСИ и ШЗСН; общий (клинический) анализ крови развернутый, определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови; исследование уровня общего билирубина, мочевины, креатинина в крови; исследование мочи на хорионический гонадотропин для женщин с детородным потенциалом; общий (клинический) анализ мочи; определение в крови: антител М, G к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2, антигена (HbsAg) вируса гепатита В, антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В, антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В, антител к вирусу гепатита С, антител к бледной трепонеме в нетрепонемных тестах (RPR, РМП); рентгенография легких и внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном; МРТ головного мозга с контрастированием не позднее чем за 3 мес до начала терапии; вакцинация для профилактики менингококковой инфекции не позднее чем за 14 дней до начала терапии равулизумабом. Первичная серия вакцинации при применении конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины включает введение двух доз с интервалом 3 мес, при этом вторая доза вакцины не влияет на начало терапии. Если доступна вакцина для профилактики менингококковой инфекции, вызываемой *Neisseria meningitidis* серогруппы В, она может вводиться одновременно с вакциной для профилактики менингококковой инфекции серогрупп А, С, W, Y; все пациенты должны быть ревакцинированы для профилактики менингококковой инфекции согласно существующим в Российской Федерации стандартам; если терапию равулизумабом необходимо начать быстрее с невозможностью соблюсти интервал в 14 дней, вакцинация проводится на фоне профилактического приема антибактериальной терапии в течение 14 дней со дня старта терапии равулизумабом; взрослым пациентам рекомендуются: амоксициллин 2 г/сут, или ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки, или рифампицин 450 мг/сут перорально;

— информирование пациента о признаках менингококковой инфекции и действиях, которые следует предпринять, чтобы незамедлительно обратиться за медицинской помощью; предоставление карточки со списком симптомов менингококковой инфекции; вакцинация в соответствии с национальным календарем профилактических прививок;

б) на фоне терапии равулизумабом:

— перед инфузией — измерение артериального давления, частоты сердцебиения и частоты дыхания, термометрия общая; нагрузочная доза равулизумаба, вводимая в 1-й день, и поддерживающая доза, вводимая на 15-й день и далее 1 раз в 8 нед [дозы зависят от массы тела пациента: нагрузочная доза — 2400 мг (при массе тела ≥ 40 и < 60 кг), или 2700 мг (при массе тела ≥ 60 и < 100 кг), или 3000 мг (при массе тела ≥ 100 кг), поддерживающая доза — 3000 мг (при массе тела ≥ 40 и < 60 кг), или 3300 мг (при массе тела ≥ 60 и < 100 кг), или 3600 мг (при массе тела ≥ 100 кг); введение препарата осуществляется только способом непрерывного внутривенного введения (внутривенно капельно) длительностью в зависимости от массы тела пациента в соответствии с ОХЛП¹]; наблюдение за всеми пациентами для выявления ранних признаков менингококковой инфекции или сепсиса; общий (клинический) анализ крови развернутый; анализ крови биохимический общетерапевтический; общий (клинический) анализ мочи на 2-й, 24-й неделе лечения и далее 1 раз в 6 мес; МРТ головного мозга с контрастированием 1 раз в 12 мес; рентгенография легких и внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном — 1 раз в 6 мес; во время терапии и в течение 8 мес после нее женщинам с детородным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции; у беременных женщин применение равулизумаба может быть рассмотрено только после оценки соотношения риск/польза; грудное вскармливание следует прекратить на период лечения равулизумабом и не изменять в течение 8 мес после него.

Обновленный консенсусный алгоритм терапии для предупреждения развития обострений у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG

КСЭ-2024 посчитал целесообразным опубликовать обновленный алгоритм по назначению терапии ППО у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG. При определении местоположения ППО в алгоритме лечения учитывались характеристики пациентов, включенных в базовые клинические исследования, их результаты с точки зрения эффективности и безопасности [2, 3, 10, 40, 41], данные ОХЛП [равулизумаб (Ултомирис®)¹, сатрализумаб (Энспринг®)², экулизумаб (Элизария®)³], результаты метаанализов [35, 36, 42, 43]. Обновленный алгоритм по назначению терапии для предупреждения обострений у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG представлен на рисунке.

КСЭ-2024 сформулировал основные рекомендуемые принципы назначения терапии ППО при ЗСОНМ, в том числе согласно обновленному алгоритму по лечению паци-

ентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG с 18 лет (см. рисунок), а также комментарии к нему:

1. Перед назначением ППО при ЗСОНМ необходимо определить статус по AQP4-IgG, тип течения заболевания, категорию активности, вариант активного ЗСОНМ (если применимо) в соответствии с определениями, предложенными КСЭ-2024.

2. Терапевтически наивным пациентам при ЗСОНМ с AQP4-IgG с единственным клиническим эпизодом рекомендуются: а) при высокоактивном ЗСОНМ — равулизумаб, или ритуксимаб (off-label), или сатрализумаб; б) при активном ЗСОНМ без высокой активности — азатиоприн (off-label), или микофенолата мофетил (off-label), или ритуксимаб (off-label), или сатрализумаб.

3. Терапевтически наивным пациентам при ЗСОНМ с AQP4-IgG и рецидивирующим типом течения рекомендуются: а) при высокоактивном ЗСОНМ по количеству обострений: равулизумаб, или ритуксимаб (off-label), или экулизумаб; б) при высокоактивном ЗСОНМ по тяжести обострений: равулизумаб, или ритуксимаб (off-label), или сатрализумаб, или экулизумаб; в) при активном ЗСОНМ без высокой активности — азатиоприн (off-label), или микофенолата мофетил (off-label), или ритуксимаб (off-label), или сатрализумаб.

4. При назначении лечения терапевтически наивным пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG следует отдавать предпочтение моноклональным антителам.

5. Смену терапии по причине резистентности при ЗСОНМ следует проводить с учетом ее определений и сроков развития полного терапевтического эффекта препарата, предложенных КСЭ-2024 в данной публикации.

6. Следует проводить смену терапии при ЗСОНМ по причине непереносимости ППО и/или при развитии НЯ, связанных с лечением [1, 5].

7. В случае смены терапии пациентам с ЗСОНМ при резистентности к ППО и/или его непереносимости следует учитывать прежде всего имеющийся уровень доказательности, а в ряде случаев — принципиально иной механизм действия назначаемого препарата.

8. При выборе терапии пациентам с ЗСОНМ следует учитывать коморбидность [5].

9. Не следует менять терапию ППО при ЗСОНМ, если на ее фоне отсутствуют признаки активности, нет ее непереносимости или нежелательных реакций, даже если используются препараты off-label [4, 5, 26, 27].

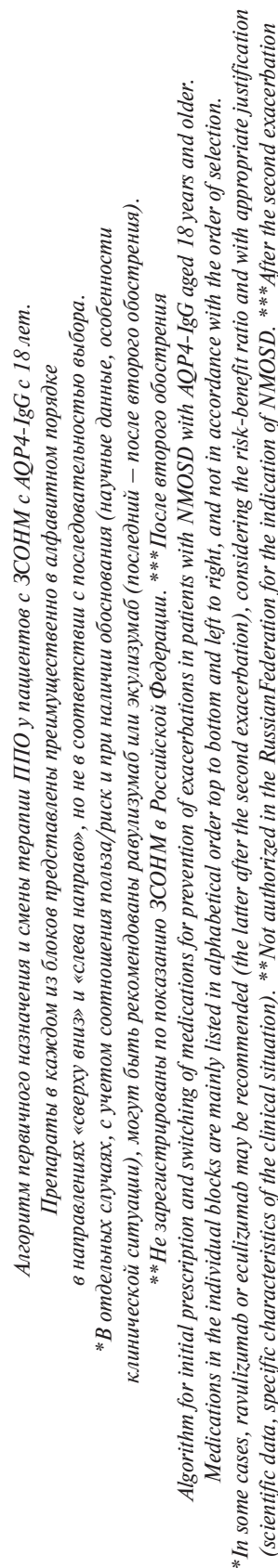
10. При наличии клинической целесообразности в качестве дополнительного лечения к основному ППО при ЗСОНМ до развития его эффекта при первичном назначении или смене терапии рекомендуется использование «малых доз» ГК перорально [1, 4, 16, 21, 26].

11. Назначение ППО при ЗСОНМ с AQP4-IgG вне представленного алгоритма возможно в отдельных случаях с учетом соотношения «польза/риск» (особенности клинической ситуации) и при наличии подтвержденного публикациями обоснования (научные данные, особенности клинической ситуации).

12. При лечении моноклональными антителами при ЗСОНМ следует отдавать предпочтение монотерапии [4, 5].

13. Терапия ППО при ЗСОНМ с AQP4-IgG должна быть непрерывной, за исключением случаев, когда при соотношении «польза/риск» начинают преобладать риски тяжелых НЯ.

¹Общая характеристика лекарственного препарата Энспринг® (сатрализумаб) от 03.11.2023, регистрационное удостоверение ЛП-№(001314)-(РГ-РУ) от 17.10.2022, доступна на сайте: <https://www.roche.ru>



Заключение

КСЭ-2024 на основании приведенной в данной публикации информации считает:

1. Знание и использование рекомендуемой терминологии будут способствовать формированию единого подхода при ведении пациентов с ЗСОНМ в Российской Федерации.
2. Приведенная новая информация и уточнения в вопросах лечения обострений должны способствовать усовершенствованию оказания медицинской помощи при ЗСОНМ.
3. Обновленный алгоритм назначения терапии ППО у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG с 18 лет позволит стандартизировать подходы в терапии пациентов с данным диагнозом.
4. Раулизумаб — высокоэффективный препарат для предупреждения обострений у пациентов с ЗСОНМ

с AQP4-IgG. Согласование профилей пациентов, которым может быть рекомендован раулизумаб, плана наблюдения за ними, определение положения раулизумаба в алгоритме назначения терапии ППО являются важными шагами для формирования структурированного подхода при выборе лечения ЗСОНМ с AQP4-IgG.

5. Предложенные тезисы по лечению обострений ЗСОНМ и их предупреждению при ЗСОНМ с AQP4-IgG носят рекомендательный характер. Итоговое решение при назначении терапии принимает лечащий врач при анализе соотношения «польза/риск», с учетом особенностей клинической ситуации и приводя обоснованные аргументы, которые способствовали принятию решения.

6. Необходимо утверждение клинических рекомендаций, регламентирующих единые подходы к диагностике, терапии и маршрутизации пациентов с ЗСОНМ в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Краснов ВС, Бахтиярова КЗ, Евдощенко ЕП и др. Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):139-48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148 [Krasnov VS, Bakhtiarova KZ, Evdoshenko EP, et al. Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):139-48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148 (In Russ.)].
2. Kleiter I, Traboulsee A, Palace J, et al. Long-term Efficacy of Satralizumab in AQP4-IgG-Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From SAKuraSky and SAKuraStar. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 Dec 8;10(1):e200071. doi: 10.1212/NXI.0000000000200071
3. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, et al. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol*. 2023 Jun;93(6):1053-68. doi: 10.1002/ana.26626. Epub 2023 Apr 5.
4. Kümpfel T, Giehlhuber K, Aktas O, et al; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) — revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol*. 2024 Jan;271(1):141-76. doi: 10.1007/s00415-023-11910-z. Epub 2023 Sep 7. Erratum in: *J Neurol*. 2024 Jun;271(6):3702-7. doi: 10.1007/s00415-024-12288-2
5. Paul F, Marignier R, Palace J, et al. International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+ NMOSD: Recommendations for Eculizumab, Inebilizumab, and Satralizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023 May 31;10(4):e200124. doi: 10.1212/NXI.0000000000200124
6. Nakashima I, Nakahara J, Yokote H, et al. Long-term safety and effectiveness of eculizumab in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: a 2-year interim analysis of post-marketing surveillance in Japan. *Ther Adv Neurol Disord*. 2023 Jun 30;16:17562864231181177. doi: 10.1177/17562864231181177
7. Nakashima I, Nakahara J, Yasunaga H, et al. Real-world management of patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using satralizumab: Results from a Japanese claims database. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Apr;84:105502. doi: 10.1016/j.msard.2024.105502. Epub 2024 Feb 12.
8. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.
9. Pandit L, Mustafa S. Spontaneous remission lasting more than a decade in untreated AQP4 antibody-positive NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 May 2;4(4):e351. doi: 10.1212/NXI.0000000000000351
10. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):614-25. doi: 10.1056/NEJMoa1900866. Epub 2019 May 3.
11. Carnero Contentti E, Lopez PA, Pettinichchi JP, et al. Treatment strategies and responses for attacks of neuromyelitis optica spectrum disorder: A real-world retrospective cohort study. *J Neurol Sci*. 2024 Jul 15;462:123099. doi: 10.1016/j.jns.2024.123099. Epub 2024 Jun 14.
12. Степанова АД, Евдощенко ЕП, Шумилина МВ и др. Валидация расширенной шкалы статуса инвалидизации (РСШИ) на русском языке для пациентов с рассеянным склерозом в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2023;45(1):41-9. doi: 10.17116/medtech20234501141 [Stepanova AD, Evdoshenko EP, Shumilina MV, et al. Validation of Russian-language version of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) for patients with multiple sclerosis in the Russian Federation. *Medicinskie tekhnologii. Otsenka i vybor* = *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2023;45(1):41-9. doi: 10.17116/medtech20234501141 (In Russ.)].
13. Краснов ВС, Прахова ЛН, Тотолян НА. Современные представления о диагностике и терапии обострений заболеваний спектра оптиконевромиелита. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):69-76. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-69-76 [Krasnov VS, Prakhova LN, Totolyan NA. Current view on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders exacerbations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):69-76. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-69-76 (In Russ.)].
14. Ma X, Kermod AG, Hu X, Qiu W. NMOSD acute attack: Understanding, treatment and innovative treatment prospect. *J Neuroimmunol*. 2020 Nov 15;348:577387. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577387. Epub 2020 Sep 8.
15. Songthammawat T, Srisupa-Olan T, Siritho S, et al. A pilot study comparing treatments for severe attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: Intravenous methylpred-

- nisolone (IVMP) with add-on plasma exchange (PLEX) versus simultaneous ivmp and PLEX. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Feb;38:101506. doi: 10.1016/j.msard.2019.101506. Epub 2019 Nov 6.
16. Shosha E, Aljarallah SA, Fugham NA, et al. Saudi consensus recommendations on the management of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Oct;66:104062. doi: 10.1016/j.msard.2022.104062
17. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al; Neuromyelitis Optica Study Group. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):206-16. doi: 10.1002/ana.24554. Epub 2015 Nov 26.
18. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Sep 26;5(6):e504. doi: 10.1212/NXI.0000000000000504
19. Demuth S, Guillaume M, Bourre B, et al; NOMADMUS Study Group. Treatment regimens for neuromyelitis optica spectrum disorder attacks: a retrospective cohort study. *J Neuroinflammation*. 2022 Mar 2;19(1):62. doi: 10.1186/s12974-022-02420-2
20. Sepulveda M, Armangue T, Sola-Valls N, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Comparison according to the phenotype and serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Apr 14;3(3):e225. doi: 10.1212/NXI.0000000000000225
21. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc*. 2017 Apr;92(4):663-79. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014
22. Wang X, Chen X, Zhu C, et al. A multi-facet comparative analysis of neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with seropositive and seronegative AQP4-IgG. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(48):e13100. doi: 10.1097/MD.00000000000013100
23. Chu F, Shi M, Liu C, Zhu J. Discrepancy in clinical and laboratory profiles of NMOSD patients between AQP4 antibody positive and negative: can NMOSD be diagnosed without AQP4 antibody? *Clin Exp Immunol*. 2023 Oct 13;213(3):363-70. doi: 10.1093/cei/uxad053
24. Wu Y, Galdes R, Jurynczyk M, Palace J. Double-negative neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2023 Oct;29(11-12):1353-62. doi: 10.1177/13524585231199819. Epub 2023 Sep 23.
25. Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Nov 22;7(1):e640. doi: 10.1212/NXI.0000000000000640
26. Carnero Contentti E, Rojas JI, Cristiano E, et al. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Oct;45:102428. doi: 10.1016/j.msard.2020.102428. Epub 2020 Jul 29. Erratum in: *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jul;52:103026. doi: 10.1016/j.msard.2021.103026
27. Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Available at: www.dgn.org/leitlinien
28. Kumawat BL, Choudhary R, Sharma CM, et al. Plasma Exchange as a First Line Therapy in Acute Attacks of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019 Oct-Dec;22(4):389-94. doi: 10.4103/aian.AIAN_365_19. Epub 2019 Oct 25.
29. Lim YM, Pyun SY, Kang BH, et al. Factors associated with the effectiveness of plasma exchange for the treatment of NMO-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*. 2013 Aug;19(9):1216-8. doi: 10.1177/1352458512471875. Epub 2012 Dec 21.
30. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Apr;89(4):346-51. doi: 10.1136/jnnp-2017-316286. Epub 2017 Oct 13.
31. Qin C, Tao R, Zhang SQ, et al. Predictive Factors of Resistance to High-Dose Steroids Therapy in Acute Attacks of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol*. 2020 Nov 12;11:585471. doi: 10.3389/fneur.2020.585471
32. Elson L, Panicker J, Mutch K, et al. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult Scler*. 2014 Apr;20(4):501-4. doi: 10.1177/1352458513495938. Epub 2013 Aug 28.
33. Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler*. 2007 Sep;13(8):968-74. doi: 10.1177/1352458507077189. Epub 2007 Jul 10.
34. Takai Y, Kuroda H, Misu T, et al. Optimal management of neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibody by oral prednisolone maintenance therapy. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Apr;49:102750. doi: 10.1016/j.msard.2021.102750. Epub 2021 Jan 22.
35. Clardy SL, Pittock SJ, Aktas O, et al. Network Meta-analysis of Ravulizumab and Alternative Interventions for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther*. 2024 Jun;13(3):535-49. doi: 10.1007/s40120-024-00597-7. Epub 2024 May 9. Erratum in: *Neurol Ther*. 2024 Aug;13(4):1313-4. doi: 10.1007/s40120-024-00638-1
36. Aungsumart S, Youngkong S, Dejthevaporn C, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Front Neurol*. 2023 Apr 4;14:1166490. doi: 10.3389/fneur.2023.1166490
37. Ortiz S, Pittock SJ, Berthele A, et al. Immediate and sustained terminal complement inhibition with ravulizumab in patients with anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol*. 2024 Jan 31;15:1332890. doi: 10.3389/fneur.2024.1332890
38. Брико НИ, Намазова-Баранова ЛС, Королева ИС и др. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;16(1):51-4. [Briko NI, Namazova-Baranova LS, Koroleva IS, et al. Resolution of the interdisciplinary council experts for prevention of severe infections in patients with genetic disorders of regulation of the complement system, receiving therapy with eculizumab. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(1):51-4 (In Russ.)].
39. Gomez-Cibeira E, Ivanovic-Barbeito Y, Gutierrez-Martinez E, et al. Eculizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2016 Jan 26;86(4):399-400. doi: 10.1212/WNL.0000000000002312. Epub 2015 Dec 30.
40. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2114-24. doi: 10.1056/NEJMoa1901747
41. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):402-12. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8
42. Gao F, Chai B, Gu C, et al. Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis. *BMC Neurol*. 2019 Mar 6;19(1):36. doi: 10.1186/s12883-019-1261-2
43. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, et al. Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther*. 2022 Mar;11(1):123-35. doi: 10.1007/s40120-021-00295-8. Epub 2021 Nov 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
07.09.2024/30.11.2024/01.12.2024

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.

Краснов В.С. <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>
Власов Я.В. <https://orcid.org/0000-0001-9110-8313>
Евдошенко Е.П. <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>
Коробко Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>
Матсон М.Д. <https://orcid.org/0000-0002-7261-6037>
Нилов А.И. <https://orcid.org/0000-0003-4489-3800>
Соколова А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5258-0017>
Тотолян Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>
Хачанова Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>
Шумилина М.В. <https://orcid.org/0000-0001-7439-2690>
Давыдовская М.В. <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>

Памяти Татьяны Грациевны Вознесенской

20 октября 2024 г. на 74-м году жизни после продолжительной болезни скончалась известный отечественный невролог, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Грациевна Вознесенская.

Татьяна Грациевна родилась 12 августа 1951 г. в г. Черновцы УССР. В 1974 г. окончила Первый Московский орден Ленина и ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт им. И.М. Сеченова (ныне — Первый МГМУ им. И.М. Сеченова). Неврологией Татьяна Грациевна увлеклась еще во время обучения в институте, была активным членом студенческого научного кружка на кафедре нервных болезней, которым в те годы руководил Давид Рувимович Штульман.

После окончания института и интернатуры, работы в Дорожной больнице №1 им. Н.А. Семашко Московской железной дороги Татьяна Грациевна в течение 30 лет работала научным сотрудником Отдела патологии вегетативной нервной системы, которым до 2003 г. руководил заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН А.М. Вейн. В 1980 г. под руководством профессора А.Д. Соловьевой защитила кандидатскую диссертацию на тему «Церебрально-вегетативные взаимоотношения при ожирении», в 1990 г. — докторскую диссертацию «Церебральное ожирение и истощение (клиническое, нейроэндокринологическое и психофизиологическое исследование)». Т.Г. Вознесенская была одним из ведущих специалистов в нашей стране по этому направлению.

С 1990 г., с момента организации кафедры нервных болезней факультета постдипломного образования, которой руководил А.М. Вейн, работала по совместительству в должности профессора кафедры, а с 2003 г. — в Отделе неврологии и клинической нейрофизиологии научно-исследовательского центра и на кафедре нервных болезней лечебного факультета Сеченовского Университета. Татьяну Грациевну отличали качества блестящего лектора, в чем значительную роль сыграло ее многолетнее, еще со школьных времен, увлечение художественной литературой, поэзией.

Заслуженную известность принесли Татьяне Грациевне исследования в области болевых синдромов, когнитивных и эмоционально-аффективных расстройств в неврологической практике, нейроэндокринных нарушений. Она является автором более 200 научных работ, в том числе ряда известных книг, руководств, монографий. Среди них коллективная работа «Депрессия в неврологической практике», которая стала одним из первых практических руководств, привлечших внимание практикующих врачей к этой актуальной проблеме. Широкой популярностью среди врачей пользуется изданное при участии Татьяны Грациевны прак-

тическое руководство «Нервно-психические расстройства: диагностические тесты».

При активном участии Татьяны Грациевны вышли в свет коллективные монографии под редакцией А.М. Вейна: «Заболевания вегетативной нервной системы» (глава «Нейроэндокринные расстройства»), «Неврология для врачей общей практики» (главы «Депрессия в соматической практике», «Ожирение», «Истощение», «Болевые синдромы в неврологической практике», «Боли в спине и конечностях»).

Большую часть своей деятельности Татьяна Грациевна посвящала научно-исследовательской работе. Она владела методами не только классического неврологического обследования, но и психологического исследования, психотерапии, электроэнцефалографии. Под ее научным руководством защищено шесть кандидатских диссертаций.

Татьяна Грациевна долгие годы была членом редакционного совета журналов «Метаболизм и ожирение», «Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика».

Профессор Т.Г. Вознесенская принимала активное участие в подготовке первой русскоязычной версии Международной классификации головных болей (МКГБ, 2005), разработанной Международным обществом головной боли (IHS): непосредственно участвовала и в переводе текста, и в его редактировании. При ее участии в 2010 г. было опубликовано практическое руководство для врачей «Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике». Татьяна Грациевна является соавтором первого в России большого обзора по проблеме коморбидности мигрени и публикаций, посвященных эволюции мигрени в пожилом возрасте. На протяжении многих лет проф. Т.Г. Вознесенская (как член оргкомитета и как докладчик) принимала активное участие в традиционных Всероссийских конференциях с международным участием «Головная боль — междисциплинарная проблема».

Безусловные заслуги Татьяны Грациевны признаны отечественной и международной медицинской общественностью. Ее труды активно цитируются, в том числе и за рубежом. Светлая память об этом ярком, неординарном человеке, замечательном враче, педагоге, ученом навсегда останется в наших сердцах.

Сотрудники кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедры нервных болезней Института профессионального образования, Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова