

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 (Москва)

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 (Москва)

д.м.н., проф. А.В. Фоянкин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

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

Д-р Эвжен 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 (Moscow)

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 (Moscow)

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

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

L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)

V.V. Zakharov, MD (Moscow)

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

2025, том 17, № **5**

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:

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

ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций.

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

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

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.
2025;17(5):1–120.

Подписано в печать 18.10.2025.

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.pressa-ru.ru/cat/1/edition/y_e41239/

Л Е К Ц И Я

Жизневский Д.В., Замерград М.В.

Реабилитация при вестибулярных и метавестибулярных расстройствах 4

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

*Власов Я.В., Меркулов Ю.А., Алифирова В.М., Амброскина М.В.,
Бахтиярова К.З., Блинова С.Б., Гончарова З.А., Горохова Н.Ю.,
Грешнова И.В., Заславский Л.Г., Кривомлина Е.В., Лунева Е.А.,
Малкова Н.А., Меркулова Д.М., Никишова Е.В., Нилов А.И.,
Новикова Е.С., Поляков А.О., Попова М.В., Романова Т.В.,
Сиверцева С.А., Спирин Н.Н., Степанова С.Б., Трушников Т.Н.,
Хайбуллин Т.И., Шейко Г.Е., Шерман М.А., Ямпольская-Гостева И.А.,
Гайдук А.Я., Полярная Н.Г., Бойко А.Н.*

Результаты медико-социального исследования и оценки качества жизни при миастении гравис 11

*Долгушин М.Б., Мартынов М.Ю., Дворянчиков А.В., Кузнецов А.А.,
Боголепова А.Н., Сашин Д.В., Надеяев Р.В., Таирова Р.Т.*

Изменение количественного картирования восприимчивости магнитно-резонансной томографии при болезни Альцгеймера 21

Кожиева М.Х., Бойко А.Н.

Роль микробиома кишечника при рассеянном склерозе 29

*Танашиян М.М., Антонова К.В., Панина А.А., Лагода О.В.,
Спрышков Н.Е., Сергеева А.Н., Хвосточенко Г.И.*

Цереброваскулярные заболевания на фоне сахарного диабета 2-го типа: когнитивные нарушения и ассоциированный статус мозга и метаболических характеристик 39

*Куликова С.П., Полякова И.Ю., Кузьмичева Е.В., Кулеш А.А.,
Мехряков С.А., Кулеш А.М., Крапивин С.В., Каракулова Ю.В.*

Предикторы годовой выживаемости после ишемического инсульта 48

Гафаров В.В., Суханов А.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В.

Нарушение сна и снижение когнитивных функций у лиц 25–44 лет 55

*Спектор Е.Д., Мамчур А.А., Даниэль В.В., Румянцева А.М.,
Стражеско И.Д., Юдин В.С., Макаров В.В., Кескинов А.А.,
Ткачева О.Н., Юдин С.М., Каштанова Д.А.*

Нарушения сна в пожилом возрасте: популяционное исследование клинико-социальных факторов и особенностей коморбидности с заболеваниями внутренних органов 62

*Имаева А.Э., Имаева Н.А., Баланова Ю.А.,
Капустина А.В., Шальнова С.А., Дранкина О.М.*

Влияние стресса и когнитивных нарушений на смертность лиц 55 лет и старше: данные популяционного исследования 75

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

Попова Е.В.

От патогенеза и исследований к терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза в условиях клинической практики: переход с терапии препаратом анти-CD20-моноклональных антител на сипонимод (клинический случай) 81

Колоколов О.В., Ситкали И.В., Воскресенская О.Н.

Наследственная невропатия и миастения под «маской» постковидного синдрома 87

Головачева А.А., Головачева В.А.

Эффективное лечение пациента с хронической цервикобрахиалгией 93

Лебедева Н.В.

Диагностика и лечение вестибулярного нейронита: ошибки в реальной практике и вопросы оптимизации 99

Гусева А.Л., Косивцова О.В., Парфенов В.А.

Хроническое функциональное головокружение: рациональные подходы к диагностике и лечению в поликлинической практике 104

Васильева А.В.

Индивидуальный подбор терапии посттравматического стрессового расстройства в парадигме партнерских отношений с пациентом, случаи из практики 113

LECTURE

Zhiznevsky D.V., Zamergrad M.V.
Rehabilitation for vestibular and metavestibular disorders 4

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

*Vlasov Ya.V., Merkulov Yu.A., Alifirova V.M., Ambroskina M.V.,
 Bakhtiyarova K.Z., Blinova S.B., Goncharova Z.A., Gorokhova N.Yu.,
 Greshnova I.V., Zaslavsky L.G., Krivomlina E.V., Luneva E.A.,
 Malkova N.A., Merkulova D.M., Nikishova E.V., Nilov A.I.,
 Novikova E.S., Polyakov A.O., Popova M.V., Romanova T.V.,
 Sivertseva S.A., Spirin N.N., Stepanova S.B., Trushnikova T.N.,
 Khaibullin T.I., Sheiko G.E., Sherman M.A., Yampolskaya-Gosteva I.A.,
 Gayduk A.Ya., Polarnaya N.G., Boyko A.N.*
Results of medical and social research and assessment of quality of life in myasthenia gravis 11

*Dolgushin M.B., Martynov M.Yu., Dvoryanchikov A.V., Kuznetsov A.A.,
 Bogolepova A.N., Sashin D.V., Nadelyaev R.V., Tairova R.T.*
Changes in quantitative magnetic resonance imaging susceptibility mapping in Alzheimer's disease 21

Kozhieva M.Kh., Boyko A.N.
The role of the gut microbiome in multiple sclerosis 29

*Tanashyan M.M., Antonova K.V., Panina A.A., Lagoda O.V.,
 Spryshkov N.E., Sergeeva A.N., Khvastochenko G.I.*
**Cerebrovascular diseases in the context of type 2 diabetes mellitus:
 cognitive impairment and associated brain status and metabolic characteristics** 39

*Kulikova S.P., Polyakova I.Yu., Kuzmicheva E.V., Kulesh A.A.,
 Mekhryakov S.A., Kulesh A.M., Krapivin S.V., Karakulova Yu.V.*
Predictors of one-year survival after ischaemic stroke 48

Gafarov V.V., Sukhanov A.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V.
Sleep disturbance and cognitive decline in individuals aged 25–44 55

*Spektor E.D., Mamchur A.A., Daniel V.V., Rumyantzeva A.M.,
 Strazhesko I.D., Yudin V.S., Makarov V.V., Keskinov A.A.,
 Tkacheva O.N., Yudin S.M., Kashtanova D.A.*
**Sleep disorders in older adults:
 a population-based study of clinical and social factors
 and characteristics of comorbidity with internal organ diseases** 62

*Imaeva A.E., Imaeva N.A., Balanova Yu.A.,
 Kapustina A.V., Shalnova S.A., Drapkina O.M.*
**The impact of stress and cognitive impairment on mortality in individuals aged 55 and older:
 data from a population-based study** 75

CLINICAL OBSERVATIONS

Popova E.V.
**From pathogenesis and research to the treatment
 of secondary progressive multiple sclerosis in clinical practice:
 switching from anti-CD20 monoclonal antibody therapy to siponimod
 (clinical case)** 81

Kolokolov O.V., Sitkali I.V., Voskresenskaya O.N.
Hereditary neuropathy and myasthenia under the 'mask' of post-COVID syndrome 87

Golovacheva A.A., Golovacheva V.A.
Effective treatment of a patient with chronic cervicobrachialgia 93

Lebedeva N.V.
**Diagnosis and treatment of vestibular neuronitis:
 errors in real clinical practice and optimization issues** 99

Guseva A.L., Kosivtsova O.V., Parfenov V.A.
**Chronic functional dizziness:
 rational approaches to diagnosis and treatment in outpatient practice** 104

Vasilieva A.V.
**Individual selection of therapy for post-traumatic stress disorder
 in the paradigm of partnership with the patient, clinical case study** 113

Реабилитация при вестибулярных и метавестибулярных расстройствах



Жизневский Д.В.¹, Замерград М.В.^{1,2}

¹Кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Вестибулярная патология различного генеза помимо головокружения и нарушения равновесия может приводить к метавестибулярным расстройствам, которые проявляются пространственной дезориентацией и нарушениями навигации и зачастую остаются нераспознанными, но при этом могут затруднять восстановление таких больных и снижать их качество жизни.

В настоящее время активно развивается вестибулярная реабилитация, которая хорошо изучена и показала свою эффективность при периферической вестибулопатии. Однако при центральной вестибулярной дисфункции и метавестибулярных расстройствах ее результаты пока не так однозначны и требуют дальнейших исследований.

Известно, что вестибулярная система участвует не только в поддержании равновесия, но и в когнитивной сфере, преимущественно в реализации зрительно-пространственных функций. В связи с этим при вестибулярных расстройствах пациенты могут испытывать проблемы с концентрацией внимания при решении различного рода когнитивных задач, и наоборот, наличие когнитивных нарушений может усугублять имеющуюся вестибулярную дисфункцию.

Вестибулярная реабилитация способствует вестибулярной компенсации благодаря нейропластичности, что позволяет улучшить статокинетический контроль, а также ориентацию в пространстве. Этот процесс состоит из трех компонентов: восстановления, габитуации и адаптации. В программу вестибулярной реабилитации помимо физических упражнений целесообразно включать и когнитивный тренинг, поскольку такая комбинация оказывает более выраженный положительный эффект на восстановление. Для повышения эффективности вестибулярной реабилитации в качестве препарата, способного ускорить вестибулярную компенсацию, вполне оправданно добавлять в комплексную терапию бетазистина дигидрохлорид, который показал свою эффективность в многочисленных плацебоконтролируемых исследованиях.

Объективизировать эффект вестибулярной реабилитации в настоящее время, помимо использования общепринятых шкал и опросников, предлагается на основании исследования паттернов саккадического ответа, а также оценки объема серого вещества определенных областей головного мозга, измеренного с помощью структурной нейровизуализации.

Дальнейшее изучение механизмов взаимосвязи вестибулярных нарушений с когнитивной сферой будет способствовать повышению эффективности реабилитации пациентов с различной вестибулярной патологией.

Ключевые слова: вестибулярные расстройства; метавестибулярные расстройства; вестибулярная реабилитация; зрительно-пространственные нарушения; вестибуло-когнитивная взаимосвязь.

Контакты: Дмитрий Владимирович Жизневский; dr.zhiznevskiy@mail.ru

Для цитирования: Жизневский ДВ, Замерград МВ. Реабилитация при вестибулярных и метавестибулярных расстройствах. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):4–10. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-4-10>

Rehabilitation for vestibular and metavestibular disorders

Zhiznevsky D.V.¹, Zamergrad M.V.^{1,2}

¹Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow
¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²16, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia

Vestibular pathology of various origins, in addition to dizziness and imbalance, can lead to metavestibular disorders, which manifest themselves as spatial disorientation and navigation disorders and often remain unrecognised, but can hinder the recovery of such patients and reduce their quality of life.

Vestibular rehabilitation is currently undergoing active development. It has been well studied and has proven effective in peripheral vestibulopathy. However, in cases of central vestibular dysfunction and metavestibular disorders, its results are not yet clear-cut and require further research.

It is known that the vestibular system is involved not only in maintaining balance, but also in cognitive functions, primarily in the implementation of visual-spatial functions. In this regard, patients with vestibular disorders may experience problems with concentration when solving various cognitive tasks, and conversely, the presence of cognitive impairments may exacerbate existing vestibular dysfunction.

Vestibular rehabilitation promotes vestibular compensation through neuroplasticity, which improves statokinetic control and spatial orientation. This process consists of three components: recovery, habituation, and adaptation. In addition to physical exercises, it is advisable to include cog-

nitive training in the vestibular rehabilitation programme, as this combination has a more pronounced positive effect on recovery. To increase the effectiveness of vestibular rehabilitation, it is reasonable to add betahistine dihydrochloride, which has been shown to be effective in numerous placebo-controlled studies, to the complex therapy as a drug capable of accelerating vestibular compensation.

In addition to using standard scales and questionnaires, it is currently proposed to objectify the effect of vestibular rehabilitation based on the study of saccadic response patterns and the assessment of grey matter volume in specific areas of the brain, measured using structural neuroimaging.

Further study of the mechanisms linking vestibular disorders with cognitive function will contribute to improving the effectiveness of rehabilitation for patients with various vestibular pathologies.

Keywords: vestibular disorders; met vestibular disorders; vestibular rehabilitation; visuospatial disorders; vestibulo-cognitive interaction.

Contact: Dmitry Vladimirovich Zhiznevsky; dr.zhiznevskiy@mail.ru

For citation: Zhiznevsky DV, Zamergrad MV. Rehabilitation for vestibular and met vestibular disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(5):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-4-10>

Некомпенсированная вестибулярная патология зачастую проявляется не только головокружением, нарушениями равновесия, осциллопсией, но и так называемыми метавестибулярными расстройствами.

Одним из наиболее эффективных методов лечения пациентов с вестибулярной дисфункцией различного генеза остается вестибулярная реабилитация, которая активно развивается и практикуется повсеместно за рубежом, однако в нашей стране подходы к ней в должной мере пока не разработаны. На сегодняшний день особенно уверенно можно говорить об эффективности вестибулярной реабилитации при периферических вестибулярных расстройствах [1, 2], тогда как при центральных повреждениях вестибулярной системы и при метавестибулярных расстройствах ее результаты пока не так оптимистичны [3, 4].

Взаимосвязь вестибулярной системы с когнитивными функциями

Равновесие поддерживается сложным взаимодействием зрительной, вестибулярной и соматосенсорной систем. Нарушения на любом из этих уровней могут приводить к ощущению головокружения и неустойчивости. При этом ведущую роль в поддержании равновесия играет вестибулярная система, отвечающая за восприятие движений и способствующая стабилизации зрения с помощью вестибулоокулярного рефлекса (ВОР).

Известно, что четкого коркового представительства у вестибулярной системы нет. Так называемая «вестибулярная кора» представляет собой мультисенсорную область полушарий головного мозга, получающую не только вестибулярные, но и соматосенсорные и зрительные сигналы, что обеспечивает интеграцию проприоцептивной и вестибулярной информации, реализуя эгоцентрическое представление об ориентации тела в пространстве.

Предполагается, что основу «вестибулярной коры» составляет теменно-инсулярная область [5, 6], которая главным образом и участвует в центральной обработке восприятия собственного движения, оценке вертикальности и регуляции движения глаз [7–10].

Межполушарная асимметрия вестибулярной системы способствует преимущественному ее участию в правополушарных когнитивных процессах, в особенности пространственной памяти и навигации. При этом двусторонняя связь зрительно-вестибулярных корковых сетей крайне

важна для полноценного восприятия собственного движения и ориентации в пространстве [11].

Распространены две основные теории, лежащие в основе вестибуло-когнитивной взаимосвязи. Первая предполагает косвенную связь: одни и те же когнитивные ресурсы одновременно используются для решения когнитивных задач и принимают участие в поддержании равновесия [12–14]. В результате пациенты хуже справляются с прохождением когнитивных тестов при одновременном выполнении задач на поддержание равновесия [12]. Отмечено также замедление шага у здоровых испытуемых при одновременном выполнении какой-либо когнитивной задачи [15]. Это обстоятельство связано с тем, что головной мозг расставляет приоритеты и при этом преобладает наиболее важная задача, т. е. поддержание тела в вертикальном положении [14]. Так, человеку с вестибулярной дисфункцией требуются дополнительные когнитивные ресурсы, повышенное внимание для поддержания равновесия, что приводит к снижению производительности при решении разного рода когнитивных задач. Особенно повышается потребность во внимании для контроля позы в тестах на равновесие, в которых участвуют несколько конфликтующих сенсорных сигналов [16]. Одновременно можно предположить, что пациентам с вестибулярными расстройствами в условиях выполнения важных для них когнитивных задач будет значительно сложнее удерживать равновесие. Например, отвлечение внимания на разговор при ходьбе будет сопровождаться существенным повышением риска падения.

Вторая теория предполагает прямую связь: мозг устроен таким образом, что области, отвечающие за когнитивные и вестибулярные функции, расположены анатомически близко [9, 17–20]. Так, F.W. Mast и соавт. [18] предположили, что вестибулярная кора перекрывается с зонами мозга, ответственными за когнитивные функции (КФ), таким образом, что между ними возникает тесная взаимосвязь и многие области коры головного мозга, участвующие в когнитивной сфере, также реагируют на вестибулярные сигналы.

Таким образом, при вестибулярных расстройствах пациенты могут испытывать проблемы с концентрацией внимания при решении разного рода когнитивных задач, и наоборот, наличие когнитивных нарушений (КН) может усугублять имеющуюся вестибулярную дисфункцию. Это важно учитывать при планировании вестибулярной реабилитации.

Особенности КН при вестибулярной дисфункции

Повреждение вестибулярной системы может негативно влиять на различные КФ, такие как внимание, пространственная память, регуляторные функции, скорость реакций, навигация и восприятие собственного тела в пространстве [12, 19, 21–25]. Зачастую КН возникают вскоре после поражения вестибулярной системы и обусловлены функциональной и структурной реорганизацией широко распространенных вестибулярных связей. В ряде исследований было показано, что постуральный дисбаланс, развивающийся при вестибулярной дисфункции, в основном связан с трудностями восприятия пространства [26–30].

Точные механизмы, с помощью которых патология вестибулярной системы связана с КН, до конца не ясны. Предположительно периферическая вестибулопатия (вероятно, из-за нарушения ВОР) приводит к атрофии областей мозга, связанных с теменно-инсулярной корой, в частности гиппокампа, что может проявляться расстройствами памяти и зрительно-пространственными нарушениями [12, 31–33].

Основные механизмы вестибулярной компенсации

В начальной фазе вестибулярная дисфункция связана с ослабленным постуральным и глазодвигательным контролем, аномальным восприятием собственного тела в окружающей среде и вегетативными симптомами. Благодаря нейропластичности запускается вестибулярная компенсация, позволяющая улучшить статокINETический контроль, а также ориентацию в пространстве [34]. Этот процесс состоит из трех компонентов: восстановление, габитуация и адаптация. В основе восстановления утраченной функции лежит регенерация клеток в месте повреждения. В процессе габитуации происходит постепенное уменьшение вестибулярной асимметрии, вызванной повреждением на периферическом или центральном уровне путем многократного повторения возмущающих стимулов. На этапе адаптации может формироваться (сознательно или нет) сенсорное замещение, при котором пациенты в условиях нарушенной вестибулярной афферентации полагаются на другие сенсорные модальности, такие как визуальная или проприоцептивная. Кроме того, возможно поведенческое замещение, основанное на выработке новых двигательных стратегий путем функциональной реорганизации и имитации утраченной вестибулярной функции [34].

Выделяют структурную нейропластичность, которая заключается в нейрогенезе и укреплении синапсов между нейронами через длительные повторяющиеся стимулы [35], и функциональную нейропластичность, подразумевающую укрепление нейронных связей между разными областями мозга за счет постоянной активности.

Стоит отметить, что динамика восстановления больных со сходными вестибулярными патологиями может быть совершенно различной и зависит от многих преморбидных факторов, таких как возраст, психологические факторы, собственное восприятие болезни, уровень физической активности, коморбидность и т. п. Так, по данным литературы, примерно 20% пациентов с вестибулопатией имеют постуральные нарушения на фоне неполной долгосрочной

компенсации [36, 37]. При этом лица, компенсированные в отношении объективных вестибулярных нарушений, тем не менее могут продолжать предъявлять субъективные жалобы на головокружение, что часто оказывается следствием развития функциональных вестибулярных расстройств, таких как персистирующее постуральное перцептивное головокружение.

Предполагается, что различная степень восстановления вестибулярной функции может влиять на когнитивную сферу. Однако связь между выраженностью КН и степенью вестибулярной компенсации до сих пор не изучена.

Вестибулярная компенсация обычно оценивается с помощью физиологических показателей, таких как состояние ВОР и оценка постуральной функции. Различные механизмы вестибулярной компенсации имеют определенные морфологические основы. Например, замещение утраченной вестибулярной функции зрительной системой может приводить к гипертрофии зрительной коры [38, 39]. При этом подобные изменения в черве мозжечка и префронтальной коре часто ассоциированы со зрительной зависимостью. С. Helmchen и соавт. [40] показали, что больные с двусторонней вестибулопатией, которые лучше восстановились (по крайней мере, по результатам калорического теста), имели более высокий прирост объема серого вещества (преимущественно островковой и нижней височной долей), что можно рассматривать как признак вестибулярной компенсации.

Планирование вестибулярной реабилитации у пациентов с постинсультной центральной вестибулярной дисфункцией

Реабилитация при инсульте с повреждением центральных отделов вестибулярной системы и ее связей с другими отделами головного мозга особенно сложна, поскольку необходимо учитывать как возникшие вследствие инсульта вестибулярные нарушения, так и метавестибулярные расстройства. Решение вопроса о назначении вестибулярной реабилитации обычно принимается мультидисциплинарной командой. В ее состав должен входить невролог, владеющий методами нейровестибулярного тестирования, позволяющего установить уровень повреждения вестибулярной системы и степень выраженности вестибулярной дисфункции.

Из-за описанных выше тесных вестибуло-когнитивных взаимосвязей на этапе планирования комплекса вестибулярной реабилитации больным с вестибулярной патологией помимо нейровестибулярного нужно проводить и нейропсихологическое тестирование. В случае выявления КН, не достигающих уровня деменции, в индивидуальную программу реабилитации следует добавлять когнитивный тренинг, соответствующий профилю выявленных расстройств.

Кроме того, в состав мультидисциплинарной команды необходимо включать клинического психолога и специалиста по эрготерапии, что обусловлено частым наличием у пациентов с вестибулярными нарушениями симптомов тревоги и депрессии, а также выраженной дезадаптацией в повседневной жизни. Важно отметить, что имеется взаимосвязь вестибулярной дисфункции с расстройствами тревожно-депрессивного спектра, которые, в свою очередь, также могут негативно влиять на когнитивную сферу. Своевременное

выявление и коррекция когнитивных и аффективных нарушений у лиц с вестибулярной патологией (в том числе с применением когнитивно-поведенческой терапии) улучшают функциональную активность, качество жизни таких больных и повышают эффективность реабилитации.

Начинать вестибулярную реабилитацию следует как можно раньше (сразу после купирования острого приступа головокружения) с выполнения упражнений на тренировку ВОР и дыхательной гимнастики.

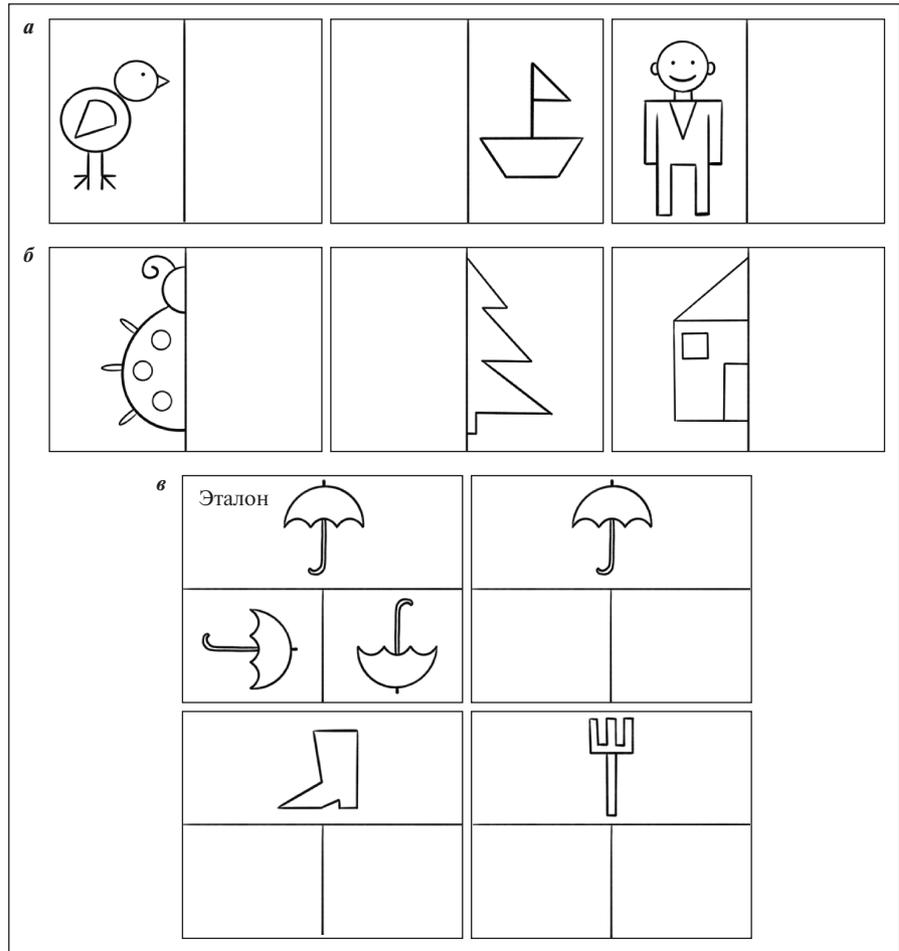
Эффективность вестибулярной гимнастики можно повысить с помощью применения технологий виртуальной реальности (VR), различных тренажеров с биологической обратной связью и программ электронного обучения [41]. Эти современные технологии также повышают мотивацию и приверженность пациентов, что может способствовать ускорению восстановления.

Было показано, что комбинация когнитивной и физической реабилитации пациентов с инсультом оказывает более выраженный положительный эффект на восстановление по сравнению с влиянием каждого из этих компонентов по отдельности [42]. Комбинированные когнитивно-вестибулярные тренировки улучшают нейропластичность, усиливая связи между мозжечком, префронтальной корой и теменными долями, и положительно влияют на восстановление равновесия и походки у лиц, перенесших инсульт [43].

Физические упражнения в рамках вестибулярной реабилитации, направленные на замещение, габитуацию и адаптацию, могут улучшить КФ у пациентов с двусторонней и односторонней вестибулопатией (пространственная рабочая память [44] и исполнительные функции [45]).

В качестве упражнений для тренировки баланса тела с когнитивной нагрузкой можно использовать следующие:

1. Удержание равновесия на неустойчивой поверхности (например, на стабилоплатформе с биологической обратной связью) с одновременным решением арифметических задач или запоминанием слов.
2. Тренировка пространственной ориентации с помощью VR-технологий: имитация реальных сценариев (например, переход через улицу, ходьба по магазину) для тренировки баланса, улучшения планирования движений и снижения риска ошибок.
3. Тренировка пространственного внимания и памяти с применением визуальных меток или систем VR (VR-симуляторов) для улучшения ориентации в пространстве.



Примеры заданий для тренировки зрительно-пространственных функций.
 а – необходимо нарисовать изображения по образцу; б – необходимо симметрично дорисовать изображения; в – необходимо нарисовать изображения с поворотом на 90° и 180°

Examples of exercises for training visual-spatial functions.
 а – you need to draw images based on the model; б – you need to symmetrically complete the images; в – you need to draw images rotated by 90° and 180°

4. Упражнения с двойными задачами: ходьба по неровной поверхности с одновременным выполнением когнитивных заданий (например, называние предметов на определенную букву).

Тренировка двойной задачи как единой целой, по-видимому, имеет решающее значение для выработки новой стратегии контроля баланса тела и уменьшения произвольного внимания за равновесием с целью повышения постуральной устойчивости [46–50].

Для тренировки когнитивных, в частности зрительно-пространственных, функций можно применять следующие задания (см. рисунок):

1. Простые задания на ориентацию: определение расположения предметов в системе «право-лево», зеркальное рисование, копирование сложных геометрических фигур по образцу, перерисовывание предметов под разными углами.
2. Работа с картами и схемами: прокладывание маршрутов на карте, чтобы пройти их без подсказок, прохождение лабиринтов.

3. Конструктивные задания: сборка пазлов.
4. Графические задания: соединение точек в правильном порядке, симметричное дорисовывание изображения, поиск отличий в изображениях.
5. Компьютерные игры на пространственное мышление.

С учетом длительности процесса вестибулярной реабилитации после курса стационарного лечения, необходимо обучать пациентов для продолжения самостоятельных занятий в домашних условиях. При этом должен осуществляться строгий контроль за правильностью выполнения упражнений и динамикой состояния больных курирующим специалистом не реже одного раза в неделю (возможно, дистанционно с помощью телемедицинских технологий). Целесообразно постепенно увеличивать сложность когнитивных и вестибулярных задач. При необходимости следует проводить повторные курсы реабилитации в условиях специализированного стационара.

Кратность выполнения упражнений, их продолжительность и оптимальная общая длительность реабилитации индивидуальны и зависят как от вида вестибулярной патологии и ее выраженности, так и от состояния пациента, его возраста и коморбидности. В настоящее время эти аспекты продолжают активно изучаться. Необходимы дальнейшие качественные рандомизированные контролируемые исследования в данной области.

По данным литературы, вестибулярная реабилитация, особенно в сочетании с медикаментозной терапией, стимулирующей вестибулярную компенсацию, не только устраняет физические симптомы, но и улучшает КФ и качество жизни пациентов с хроническим головокружением, что подчеркивает ее потенциал как комплексного терапевтического подхода [51].

Для повышения эффективности вестибулярной реабилитации в качестве препарата, способного ускорить вестибулярную компенсацию, целесообразно в добавлять комплексную терапию бетагистина дигидрохлорид, который показал свою эффективность в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях [52–54]. Назначение бетагистина на время вестибулярной реабилитации улучшает и стабилизирует результаты лечения, что убедительно показано при периферических вестибулярных расстройствах. Впрочем, важным условием эффективности сочетания вестибулярной реабилитации с бетагистином остаются продолжительность лечения (не менее 3 мес) и доза препарата (48 мг/сут). Повысить приверженность лечению при достаточно длительном курсе всегда помогает использование лекарственной формы с модифицированным высвобождением 48 мг (Бетасерк Лонг). Этот препарат принимает один раз в сутки.

Имеющиеся сведения о роли бетагистина при заболеваниях центральной нервной системы значительно менее определенные, чем при периферических вестибулопатиях [55]. Тем не менее в одном небольшом исследовании была показана возможность ускорить восстановление поструральной устойчивости и походки после инсульта при помощи вестибулярной реабилитации в сочетании с терапией бета-

гистином [56]. Однако сроки такого восстановления, по всей видимости, будут больше, чем при изолированных периферических вестибулопатиях [55].

Таким образом, назначение бетагистина лицам с различной вестибулярной патологией оправданно, поскольку данный препарат может уменьшать симптомы головокружения путем модулирования активности вестибулярных ядер ствола головного мозга и улучшать функциональную активность пациентов.

Оценка эффективности проводимой реабилитации

К сожалению, далеко не всегда в реальной клинической практике доступны те или иные методы инструментальной диагностики вестибулярной системы, которые могли бы объективизировать эффективность проводимой у пациентов вестибулярной реабилитации. Поэтому в большинстве случаев терапевтический эффект оценивается клинически на основании уменьшения субъективных симптомов у пациентов и улучшения их устойчивости при ходьбе.

Существует ряд шкал и тестов, позволяющих оценить состояние вестибулярной функции и динамику ее восстановления на фоне лечения. Например, в клинической практике часто применяются Шкала оценки выраженности головокружения (Dizziness Handicap Inventory, DHI), тест «Встань и иди» (Timed Up and Go Test, TUG), Индекс динамической походки (Dynamic Gait Index, DGI), Шкала равновесия Берга (Berg Balance Scale, BBS).

Объективизировать эффект вестибулярной реабилитации предлагается на основании оценки паттернов саккадического ответа, которые могут предсказывать различную степень вестибулярной компенсации [57]. Кроме того, оценка объема серого вещества определенных областей головного мозга, измеренная с помощью структурной нейровизуализации, также могла бы помочь определить различные компенсаторные профили пациентов.

Заключение

Таким образом, когнитивно-вестибулярная реабилитация является важным и перспективным направлением при ведении больных с вестибулярной дисфункцией различного генеза. Подходы к такого рода реабилитации в настоящее время продолжают активно разрабатываться, а оценка ее эффективности требует дальнейших исследований. Согласно имеющимся научным данным, двойные когнитивно-вестибулярные тренировки больных с вестибулярной патологией способствуют улучшению у них равновесия, походки, КФ, повседневной активности и качества жизни. С целью ускорения вестибулярной компенсации на время реабилитации вполне оправданно назначение медикаментозных средств, в частности бетагистина дигидрохлорида в форме с модифицированным высвобождением (Бетасерк Лонг). Уточнение механизмов взаимосвязи вестибулярных нарушений с когнитивной сферой будет способствовать повышению эффективности реабилитации пациентов с различной вестибулярной патологией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL, et al. Vestibular rehabilitation for peripheral vestibular hypofunction: an evidence-based clinical practice guideline. *J Neurol Phys Ther.* 2016 Apr;40(2):124-55. doi: 10.1097/NPT.000000000000120
2. 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
3. Tramontano M, Russo V, Spitoni GF, et al. Efficacy of vestibular rehabilitation in patients with neurologic disorders: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2021 Jul;102(7):1379-89. doi: 10.1016/j.apmr.2020.11.017
4. Mitsutake T, Imura T, Tanaka R. The effects of vestibular rehabilitation on gait performance in patients with stroke: a systematic review of randomized controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Nov;29(11):105214. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105214
5. Grüsser OJ, Pause M, Schreier U. Localization and responses of neurones in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Physiol.* 1990 Nov;430:537-57. doi: 10.1113/jphysiol.1990.sp018306
6. Guldin WO, Akbarian S, Grüsser OJ. Cortico-cortical connections and cytoarchitectonics of the primate vestibular cortex: a study in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J Comp Neurol.* 1992 Dec 15;326(3):375-401. doi: 10.1002/cne.903260306
7. Eickhoff SB, Weiss PH, Amunts K, et al. Identifying human parieto-insular vestibular cortex using fMRI and cytoarchitectonic mapping. *Hum Brain Mapp.* 2006 Jul;27(7):611-21. doi: 10.1002/hbm.20205
8. Shi H, Jiang C, Ye T, et al. Comparative physiological, metabolomic, and transcriptomic analyses reveal mechanisms of improved abiotic stress resistance in bermudagrass [*Cynodon dactylon* (L.) Pers.] by exogenous melatonin. *J Exp Bot.* 2015 Feb;66(3):681-94. doi: 10.1093/jxb/eru373
9. Hitier M, Besnard S, Smith PF. Vestibular pathways involved in cognition. *Front Integr Neurosci.* 2014 Jul 23;8:59. doi: 10.3389/fnint.2014.00059
10. Pfeiffer C, Serino A, Blanke O. The vestibular system: a spatial reference for bodily self-consciousness. *Front Integr Neurosci.* 2014 Apr 17;8:31. doi: 10.3389/fnint.2014.00031
11. Dieterich M, Kirsch V, Brandt T. Right-sided dominance of the bilateral vestibular system in the upper brainstem and thalamus. *J Neurol.* 2017 Oct;264(Suppl 1):55-62. doi: 10.1007/s00415-017-8453-8
12. Bigelow RT, Agrawal Y. Vestibular involvement in cognition: Visuospatial ability, attention, executive function, and memory. *J Vestib Res.* 2015;25(2):73-89. doi: 10.3233/VES-150544
13. Ellis AW, Klaus MP, Mast FW. Vestibular cognition: the effect of prior belief on vestibular perceptual decision making. *J Neurol.* 2017 Oct;264(Suppl 1):74-80. doi: 10.1007/s00415-017-8471-6
14. Hanes DA, McCollum G. Cognitive-vestibular interactions: a review of patient difficulties and possible mechanisms. *J Vestib Res.* 2006;16(3):75-91.
15. Leitner Y, Barak R, Giladi N, et al. Gait in attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate and dual tasking. *J Neurol.* 2007 Oct;254(10):1330-8. doi: 10.1007/s00415-006-0522-3
16. Shumway-Cook A, Woollacott M. Attentional demands and postural control: the effect of sensory context. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000 Jan;55(1):M10-6. doi: 10.1093/gerona/55.1.m10
17. Harun A, Oh ES, Bigelow R, et al. Vestibular function testing in individuals with cognitive impairment: our experience with sixty participants. *Clin Otolaryngol.* 2017 Jun;42(3):772-6. doi: 10.1111/coa.12691
18. Mast FW, Preuss N, Hartmann M, et al. Spatial cognition, body representation and affective processes: the role of vestibular information beyond ocular reflexes and control of posture. *Front Integr Neurosci.* 2014 May 27;8:44. doi: 10.3389/fnint.2014.00044
19. McGeehan MA, Woollacott MH, Dalton BH. Vestibular control of standing balance is enhanced with increased cognitive load. *Exp Brain Res.* 2017 Apr;235(4):1031-40. doi: 10.1007/s00221-016-4858-3
20. Seemungal BM. The cognitive neurology of the vestibular system. *Curr Opin Neurol.* 2014 Feb;27(1):125-32. doi: 10.1097/WCO.0000000000000060
21. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther.* 2000 Sep;80(9):896-903.
22. Yardley L, Gardner M, Bronstein A, et al. Interference between postural control and mental task performance in patients with vestibular disorder and healthy controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71:48-52.
23. Schautzer F, Hamilton D, Kalla R, et al. Spatial memory deficits in patients with chronic bilateral vestibular failure. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Oct;1004:316-24. doi: 10.1196/annals.1303.029
24. Popp P, Wulff M, Finke K, et al. Cognitive deficits in patients with a chronic vestibular failure. *J Neurol.* 2017 Mar;264(3):554-63. doi: 10.1007/s00415-016-8386-7
25. Alsalaheen BA, Whitney SL, Marchetti GF, et al. Relationship Between Cognitive Assessment and Balance Measures in Adolescents Referred for Vestibular Physical Therapy After Concussion. *Clin J Sport Med.* 2016 Jan;26(1):46-52. doi: 10.1097/JSM.000000000000185
26. Zheng Y, Darlington CL, Smith PF. Impairment and recovery on a food foraging task following unilateral vestibular deafferentation in rats. *Hippocampus.* 2006;16(4):368-78. doi: 10.1002/hipo.20149
27. Lenggenhager B, Lopez C, Blanke O. Influence of galvanic vestibular stimulation on egocentric and object-based mental transformations. *Exp Brain Res.* 2008 Jan;184(2):211-21. doi: 10.1007/s00221-007-1095-9
28. Lopez C, Lenggenhager B, Blanke O. How vestibular stimulation interacts with illusory hand ownership. *Conscious Cogn.* 2010 Mar;19(1):33-47. doi: 10.1016/j.concog.2009.12.003
29. Ferre ER, Longo MR, Fiori F, et al. Vestibular modulation of spatial perception. *Front Hum Neurosci.* 2013 Oct 10;7:660. doi: 10.3389/fnhum.2013.00660
30. Van Elk M, Blanke O. Imagined own-body transformations during passive self-motion. *Psychol Res.* 2014;78:18-27. doi: 10.1007/s00426-013-0486-8
31. Dieterich M, Brandt T. Functional brain imaging of peripheral and central vestibular disorders. *Brain.* 2008 Oct;131(Pt 10):2538-52. doi: 10.1093/brain/awn042
32. Hüfner K, Binetti C, Hamilton DA, et al. Structural and functional plasticity of the hippocampal formation in professional dancers and slackliners. *Hippocampus.* 2011 Aug;21(8):855-65. doi: 10.1002/hipo.20801
33. Ventre-Dominey J. Vestibular function in the temporal and parietal cortex: distinct velocity and inertial processing pathways. *Front Integr Neurosci.* 2014 Jul 4;8:53. doi: 10.3389/fnint.2014.00053
34. Lacour M, Helmchen C, Vidal PP. Vestibular compensation: the neuro-otologist's best friend. *J Neurol.* 2016 Apr;263 Suppl 1:S54-64. doi: 10.1007/s00415-015-7903-4
35. Sweatt JD. Neural plasticity and behavior – sixty years of conceptual advances. *J Neurochem.* 2016 Oct;139 Suppl 2:179-99. doi: 10.1111/jnc.13580
36. Reid CB, Eisenberg R, Halmagyi GM, et al. The outcome of vestibular nerve section for intractable vertigo: the patient's point of view. *Laryngoscope.* 1996 Dec;106(12 Pt 1):1553-6. doi: 10.1097/00005537-199612000-00022
37. Halmagyi GM, Weber KP, Curthoys IS. Vestibular function after acute vestibular neuritis. *Restor Neurol Neurosci.* 2010;28(1):37-46. doi: 10.3233/RNN-2010-0533
38. Hong SK, Kim JH, Kim HJ, et al. Changes in the gray matter volume during compensation after vestibular neuritis: a longitudinal VBM study. *Restor Neurol Neurosci.* 2014;32(5):663-73. doi: 10.3233/RNN-140405

39. Lacroix E, Deggouj N, Edwards MG, et al. The Cognitive-Vestibular Compensation Hypothesis: How Cognitive Impairments Might Be the Cost of Coping With Compensation. *Front Hum Neurosci*. 2021 Oct 1;15:732974. doi: 10.3389/fnhum.2021.732974
40. Helmchen C, Klinkenstein J, Machner B, et al. Structural changes in the human brain following vestibular neuritis indicate central vestibular compensation. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 May;1164:104-15. doi: 10.1111/j.1749-6632.2008.03745.x
41. 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. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-114-121
42. Bo W, Lei M, Tao S, et al. Effects of combined intervention of physical exercise and cognitive training on cognitive function in stroke survivors with vascular cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2019 Jan;33(1):54-63. doi: 10.1177/0269215518791007
43. Zhou Q, Yang H, Zhou Q, et al. Effects of cognitive motor dual-task training on stroke patients: A RCT-based meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2021 Oct;92:175-82. doi: 10.1016/j.jocn.2021.08.009
44. Guidetti G, Guidetti R, Manfredi M, et al. Vestibular pathology and spatial working memory. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2020 Feb;40(1):72-8. doi: 10.14639/0392-100X-2189
45. Sugaya N, Arai M, Goto F. Changes in cognitive function in patients with intractable dizziness following vestibular rehabilitation. *Sci Rep*. 2018 Jul 3;8(1):9984. doi: 10.1038/s41598-018-28350-9
46. Bherer L, Kramer AF, Peterson MS, et al. Testing the limits of cognitive plasticity in older adults: application to attentional control. *Acta Psychol (Amst)*. 2006 Nov;123(3):261-78. doi: 10.1016/j.actpsy.2006.01.005
47. Canning CG, Ada L, Paul SS. Is automaticity of walking regained after stroke? *Disabil Rehabil*. 2006 Jan 30;28(2):97-102. doi: 10.1080/0963828050016771
48. Pellicchia GL. Dual-task training reduces impact of cognitive task on postural sway. *J Mot Behav*. 2005 May;37(3):239-46. doi: 10.3200/JMBR.37.3.239-246
49. Dault MC, Frank JS. Does practice modify the relationship between postural control and the execution of a secondary task in young and older individuals? *Gerontology*. 2004 May-Jun;50(3):157-64. doi: 10.1159/000076773
50. Silsupadol P, Siu KC, Shumway-Cook A, et al. Training of balance under single- and dual-task conditions in older adults with balance impairment. *Phys Ther*. 2006 Feb;86(2):269-81.
51. Ebenezer A, Kumar K, Kalaiah MK, et al. Impact of vestibular rehabilitation therapy on quality of life and cognitive function in individuals with chronic dizziness or vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2025;282(9):4563-72. doi: 10.1007/s00405-025-09382-0
52. Lacour M, Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo: elucidation of mechanisms of action. *CNS Drugs*. 2001;15(11):853-70. doi: 10.2165/00023210-200115110-00004
53. Nauta JJ. Meta-analysis of clinical studies with betahistine in Meniere's disease and vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 May;271(5):887-97. doi: 10.1007/s00405-013-2596-8
54. Redon C, Lopez C, Bernard-Demanze L, et al. Betahistine treatment improves the recovery of static symptoms in patients with unilateral vestibular loss. *J Clin Pharmacol*. 2011 Apr;51(4):538-48. doi: 10.1177/0091270010369241
55. Замерград МВ, Кунельская НЛ, Гусева АЛ и др. Современные представления о роли бетагистина в лечении заболевания вестибулярной системы. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(2):73-81. doi: 10.17116/otorino20218602173
- Zamergrad MV, Kunelskaya NL, Guseva AL, et al. Betahistine in vestibular disorders: current concepts and perspectives. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2021;86(2):73-81. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino20218602173
56. Гехт АБ, Вялкова АБ, Галанов ДВ. Клинико-неврологический анализ эффективности бетагистина при головокружении у больных в восстановительном периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;15:32-8. Gekht AB, Vjalkova AB, Galanov DV. Clinical and neurological analysis of the effectiveness of betahistine in dizziness in patients in the recovery period of stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2005;15:32-8. (In Russ.)
57. Macdougall HG, Curthoys IS. Plasticity during Vestibular Compensation: The Role of Saccades. *Front Neurol*. 2012 Feb 28;3:21. doi: 10.3389/fneur.2012.00021

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
17.06.2025 / 03.09.2025 / 04.09.2025

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.

Жизневский Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-8945-381X>
Замерград М.В. <https://orcid.org/0000-0002-0193-2243>

Результаты медико-социального исследования и оценки качества жизни при миастении гравис



Власов Я.В.¹, Меркулов Ю.А.², Алифирова В.М.³, Амброскина М.В.⁴, Бахтиярова К.З.⁵, Блинова С.Б.⁶, Гончарова З.А.⁷, Горохова Н.Ю.⁸, Грешнова И.В.⁹, Заславский Л.Г.¹⁰, Кривомлина Е.В.¹¹, Лунева Е.А.¹², Малкова Н.А.¹³, Меркулова Д.М.^{14, 15}, Никишова Е.В.¹⁶, Нилов А.И.¹⁷, Новикова Е.С.¹⁸, Поляков А.О.¹⁹, Попова М.В.²⁰, Романова Т.В.²¹, Сиверцева С.А.²², Спирин Н.Н.²³, Степанова С.Б.²⁴, Трушников Т.Н.²⁵, Хайбуллин Т.И.²⁶, Шейко Г.Е.²⁷, Шерман М.А.²⁸, Ямпольская-Гостева И.А.²⁹, Гайдук А.Я.¹, Полярная Н.Г.³⁰, Бойко А.Н.^{31, 32}

¹Кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ²лаборатория фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва; ³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ⁴КГБУЗ «Краевая клиническая больница» Красноярск; ⁵ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа; ⁶поликлиника ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №3», Волгоград; ⁷ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ⁸ГАО Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева», Якутск; ⁹ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; ¹⁰ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург; ¹¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар; ¹²Сибирский медицинский центр, Барнаул; ¹³ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск; ¹⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ¹⁵Неврологический центр им. Б.М. Гехта, ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва; ¹⁶БУЗ ОО «Орловская областная клиническая больница», Орел; ¹⁷ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара; ¹⁸ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ¹⁹ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург; ²⁰БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж; ²¹ООО МК «Клиника 4 управления», Самара; ²²Тюменский областной центр рассеянного склероза, АО МСЧ «Нефтяник», Тюмень; ²³Научно-образовательный центр демиелинизирующих заболеваний на базе кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ²⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница №1», Челябинск; ²⁵ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь; ²⁶ГБУЗ «Республиканский клиничко-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям» Минздрава Республики Татарстан, Казань; ²⁷ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; ²⁸ГБУЗ «Кировская областная клиническая больница», Киров; ²⁹ГБУЗ «Областная клиническая больница им. В.И. Войнова», Оренбург; ³⁰Центр гуманитарных технологий и исследований «Социальная Механика», Самара; ³¹кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ³²отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

¹Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ²Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; ³Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2; ⁴Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а; ⁵Россия, Уфа, 450005, Уфа, ул. Достоевского, 132; ⁶Россия, 400001, Волгоград, ул. Циолковского, 1; ⁷Россия, 344022, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 119; ⁸Россия, 677010, Якутск, Сергеляхское шоссе, 4; ⁹Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; ¹⁰Россия, 194291, Санкт-Петербург, просп. Луначарского, 45, корп. 2; ¹¹Россия, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167; ¹²Россия, 656043, Барнаул, ул. Никитина, 88; ¹³Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130; ¹⁴Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ¹⁵Россия, 129128, Москва, ул. Будайская, 2; ¹⁶Россия, 302028, Орел, Бульвар Победы, 10; ¹⁷Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159; ¹⁸Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ¹⁹Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; ²⁰Россия, 394066, Воронеж, Московский просп., 151; ²¹Россия, 443020, Самара, ул. Льва Толстого, 91; ²²Россия, 625000, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1; ²³Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ²⁴Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 16; ²⁵Россия, 614990, Пермь, ул. Пушкина, 85; ²⁶Россия, 420137, Казань, ул. Адоратского, 30А; ²⁷Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; ²⁸Россия, 610027, Киров, ул. Воровского, 42; ²⁹Россия, 460024, Оренбург, ул. Аксакова, 23; ³⁰Россия, 443090, Самара, ул. Ставропольская, 3; ³¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Миастения гравис (МГ) — одно из распространенных аутоиммунных заболеваний нервной системы. Для оценки состояния пациентов и направлений развития специализированной помощи большое значение имеют медико-социальный анализ структуры популяции пациентов и оценка их качества жизни (КЖ) как одного из критериев эффективности проводимых лечебных воздействий.

Цель исследования — анализ КЖ пациентов с диагнозом МГ.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 662 пациента с МГ из 26 регионов России. Были использованы специально разработанная медико-социальная анкета и опросник SF-36.

Результаты. В России среди больных МГ преобладают женщины, лица среднего и пожилого возраста. МГ характеризуется относительно благоприятным течением (менее половины пациентов имеют какую-либо группу инвалидности). Другие хронические заболевания есть почти у 2/3 пациентов. Около 90% больных МГ охвачены лекарственной терапией, но почти у половины пациентов имеются проблемы с получением назначенной им лекарственной терапии. Помимо существенного снижения показателей физической активности, отмечено и снижение показателей психического состояния пациентов, связанное с различными физическими нарушениями, а также со страхом будущего (боязнь возвращения симптомов, риск остаться без поддержки и в ситуации неспособности решать свои задачи, необходимость лечиться пожизненно). Среди симптомов МГ, влияющих на эмоциональное состояние пациентов, на первом месте слабость и быстрая утомляемость, затем нарушения бульбарных функций. Роль функционирования пациентов с МГ в большей степени зависит от физического, в меньшей — от эмоционального состояния. У принимающих регулярную лекарственную терапию показатели были заметно лучше, чем у нелеченых. Оценка по шкале SF-36 подтвердила, что решающее значение для КЖ при МГ имеют физическое состояние и физическое функционирование, влияющие на психологические компоненты оценки КЖ.

Заключение. Отмечено значимое снижение показателей КЖ при МГ, в первую очередь — физического компонента и, вторично, психологического здоровья. Все это указывает на необходимость раннего начала высокоэффективной патогенетической терапии, в частности современными ингибиторами С5-компонента комплемента.

Ключевые слова: миастения гравис; медико-социальные характеристики; удовлетворенность лечением; качество жизни.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для цитирования: Власов ЯВ, Меркулов ЮА, Алифинова ВМ, Амброскина МВ, Бахтиярова КЗ, Блинова СБ, Гончарова ЗА, Горюхова НЮ, Грешнова ИВ, Заславский ЛГ, Кривомлина ЕВ, Лунева ЕА, Малкова НА, Меркулова ДМ, Никишова ЕВ, Нилов АИ, Новикова ЕС, Поляков АО, Попова МВ, Романова ТВ, Сиверцева СА, Спиринов НН, Степанова СБ, Трушников ТН, Хайбуллин ТИ, Шейко ГЕ, Шерман МА, Ямпольская-Гостева ИА, Гайдук АЯ, Полярная НГ, Бойко АН. Результаты медико-социального исследования и оценки качества жизни при миастении гравис. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2025;17(5):11–20. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-11-20>

Results of medical and social research and assessment of quality of life in myasthenia gravis

Vlasov Ya.V.¹, Merkulov Yu.A.², Alifirova V.M.³, Ambroskina M.V.⁴, Bakhtiyarova K.Z.⁵, Blinova S.B.⁶, Goncharova Z.A.⁷, Gorokhova N.Yu.⁸, Greshnova I.V.⁹, Zaslavsky L.G.¹⁰, Krivomlina E.V.¹¹, Luneva E.A.¹², Malkova N.A.¹³, Merkulova D.M.^{14,15}, Nikishova E.V.¹⁶, Nilov A.I.¹⁷, Novikova E.S.¹⁸, Polyakov A.O.¹⁹, Popova M.V.²⁰, Romanova T.V.²¹, Sivertseva S.A.²², Spirin N.N.²³, Stepanova S.B.²⁴, Trushnikova T.N.²⁵, Khaibullin T.I.²⁶, Sheiko G.E.²⁷, Sherman M.A.²⁸, Yampolskaya-Gosteva I.A.²⁹, Gayduk A.Ya.¹, Polarnaya N.G.³⁰, Boyko A.N.^{31,32}

¹Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; ²Laboratory of Fundamental and Applied Problems of Pain, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow; ³Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; ⁴Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk; ⁵G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa; ⁶Volgograd Regional Clinical Hospital No. 3, Volgograd; ⁷Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; ⁸Republican Hospital No. 1 — M.E. Nikolaev National Center of Medicine, Yakutsk; ⁹Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; ¹⁰Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg; ¹¹Research Institute — S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar; ¹²Siberian Medical Centre, Barnaul; ¹³Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk; ¹⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ¹⁵B.M. Gecht Neurological Centre, Central Clinical Hospital RZD-Medicina, Moscow; ¹⁶Orel Regional Clinical Hospital, Orel; ¹⁷V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara; ¹⁸M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ¹⁹Sverdlovsk State Regional Clinical Hospital No 1, Yekaterinburg; ²⁰Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh; ²¹Clinic of the 4th Administration, Samara; ²²Tyumen Regional Multiple Sclerosis Center, Medical sanitary unit “Neftyannik”, Tyumen; ²³Scientific and Educational Centre for Demyelinating Diseases based at Department of Neurology, Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ²⁴State Healthcare Institution — City Clinical Hospital No. 1, Chelyabinsk; ²⁵Perm Regional Clinical Hospital, Perm; ²⁶Republican Clinical and Diagnostic Center for Demyelinating Diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan; ²⁷Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod; ²⁸Kirov Regional Clinical Hospital, Kirov; ²⁹V.I. Voinov Regional Clinical Hospital, Orenburg; ³⁰Centre for Humanitarian Technologies and Research — Social Mechanics, Samara; ³¹Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³²Department of Neuroimmunology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow

¹89, Charpaevskaya St., Samara 443099, Russia; ²8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia; ³2, Moskovskiy High Road, Tomsk 634050, Russia; ⁴3A, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia; ⁵132, Dostoevskogo St., Ufa 450005 Russia; ⁶1, Tsiolkovskogo St., Volgograd 400001, Russia; ⁷119, Suvorova St., Rostov-on-Don 344022, Russia; ⁸4, Sergelyakhskoye Sh., Yakutsk 677010, Russia; ⁹7, Tretyego Internatsionala St., Ulyanovsk 432017, Russia; ¹⁰45/2, Lunacharskogo Prosp, St. Petersburg 194291, Russia; ¹¹167, I Maya St., Krasnodar 350086, Russia; ¹²88, Nikitina St., Barnaul 656043, Russia; ¹³130, Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia; ¹⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ¹⁵2, Budayskaya St., Moscow 129128, Russia;

¹⁶10, Pobedy Boulevard, Orel 302028, Russia; ¹⁷159, Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia; ¹⁸61/2, Shchepkina St., Moscow 129110, Russia; ¹⁹185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia; ²⁰151, Moskovskiy Prosp., Voronezh 394066, Russia; ²¹91 L'va Tolstogo St., Samara 443020, Russia; ²²8/1, Yuriya Semovskih St., Tyumen 625000, Russia; ²³5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; ²⁴16, Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia; ²⁵85, Pushkina St., Perm 614990, Russia; ²⁶30A, Adoratskogo St., Kazan 420137, Russia; ²⁷10/1, Minina and Pozharskogo Sq., Nizhny Novgorod 603005, Russia; ²⁸42, Vorovskogo St., Kirov 610027, Russia; ²⁹23, Aksakova St., Orenburg 460024, Russia; ³⁰3 Stavropol'skaya Street, Samara 443090, Russia; ³¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ³²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Myasthenia gravis (MG) is one of the most common autoimmune diseases of the nervous system. Medical and social analysis of the patient population structure and assessment of their quality of life (QoL) as one of the criteria for the effectiveness of treatment are of great importance for evaluating the condition of patients and the directions of development of specialised care.

Objective: to analyse the quality of life of patients diagnosed with MG.

Material and methods. The study involved 662 patients with MG from 26 regions of Russia. A specially designed medical and social questionnaire and the SF-36 questionnaire were used.

Results. In Russia, women and middle-aged and elderly people predominate among MG patients. MG is characterised by a relatively favourable course (less than half of patients have any form of disability). Almost two-thirds of patients have other chronic diseases. About 90% of MG patients receive drug therapy, but almost half of patients have problems obtaining their prescribed medication. In addition to a significant decrease in physical activity, there is also a decrease in the mental state of patients associated with various physical disorders, as well as fear of the future (fear of symptom recurrence, risk of being left without support and unable to perform daily tasks, the need for lifelong treatment). Among the symptoms of MG that affect the emotional state of patients, weakness and rapid fatigue are in first place, followed by bulbar dysfunction. The role functioning of patients with MG depends to a greater extent on their physical condition and to a lesser extent on their emotional state. Those receiving regular drug therapy had significantly better indicators than those who were not treated. The SF-36 scale assessment confirmed that physical condition and physical functioning, which influence the psychological components of QoL assessment, are crucial for QoL in MG.

Conclusion. A significant decrease in QoL indicators was noted in MG, primarily in the physical component and, secondarily, in psychological health. All this points to the need for early initiation of highly effective pathogenetic therapy, in particular with modern C5-complement inhibitors.

Keywords: myasthenia gravis; medical and social characteristics; satisfaction with treatment; quality of life.

Contacts: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For citation: Vlasov YaV, Merkulov YuA, Alifirova VM, Ambroskina MV, Bakhtiyarova KZ, Blinova SB, Goncharova ZA, Gorokhova NYu, Greshnova IV, Zaslavsky LG, Krivomlina EV, Luneva EA, Malkova NA, Merkulova DM, Nikishova EV, Nilov AI, Novikova ES, Polyakov AO, Popova MV, Romanova TV, Sivertseva SA, Spirin NN, Stepanova SB, Trushnikova TN, Khaibullin TI, Sheiko GE, Sherman MA, Yampolskaya-Gosteva IA, Gayduk AY, Polarnaya NG, Boyko AN. Results of medical and social research and assessment of quality of life in myasthenia gravis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2025;17(5):11–20. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-11-20>

Миастения гравис (МГ) является одним из наиболее часто встречающихся аутоиммунных заболеваний нервной системы, нарушающих синаптическую передачу импульса в периферической нервной системе. Его распространенность повсеместно увеличивается с середины XX в., что, вероятно, связано с совершенствованием диагностики, демографическим старением населения и увеличением продолжительности жизни пациентов. Клинически МГ проявляется динамической мышечной слабостью и утомляемостью, которые приводят к проблемам с повседневной двигательной активностью, зрением, глотанием, речью и, в тяжелых случаях, с дыханием [1]. Флюктуирующий характер симптомов нередко вызывает эмоциональный дистресс и социальную изоляцию пациентов с МГ, компрометируя медицинский комплаенс и соблюдение сложных схем общепринятой терапии, заставляя балансировать на грани терапевтического и побочных эффектов, что оказывает ощутимое негативное воздействие на качество жизни (КЖ).

В России валидированы лишь наименее специфичные для МГ Европейский опросник оценки качества жизни по пяти доменам на пяти уровнях (EQ-5D-5L) и короткая форма анкеты оценки качества жизни (SF-36), что вынуждает

исследователей-энтузиастов использовать другие интернациональные шкалы под свою ответственность и придает дополнительную актуальность разработке русскоязычных анкет и индивидуальных регистрационных карт по КЖ, адаптированных к собственной выборке пациентов с МГ.

Исследования, посвященные углубленному изучению КЖ пациентов с МГ, относительно немногочисленны на фоне общего количества релевантных публикаций. Между тем их число в зарубежной и отечественной литературе имеет линейный прирост за последние 10–15 лет. Именно с их помощью была получена информация о преобладании очевидных нарушений повседневной активности, а также неочевидных симптомов, таких как боль и дискомфорт, над тревогой и депрессией в самооценке КЖ более 800 пациентов с МГ из разных стран, определив дальнейшее направление исследований в этой области [2, 3]. Кроме того, объективизация динамики КЖ позволила, например, дополнительно обосновать применение в лечении МГ новейших иммуносупрессивных препаратов на основе моноклональных антител, направленных против комплемент-опосредованного разрушения нервно-мышечного соединения со стандартной и пролонгированной активностью, – экулизумаба и равулизумаба [4, 5].

В связи с этим углубленное изучение медико-социальных аспектов и КЖ при МГ является важным для понимания и улучшения КЖ в реальной клинической практике, для актуализации эпидемиологической, социально-экономической проблемы заболевания и формирования настороженности к нему в профессиональном сообществе. Комплексные исследования, помогающие выявить ключевые факторы влияния на КЖ, служат ориентиром для целенаправленных мер и определяют стратегии лечения, основанные на потребностях пациентов.

Цель исследования — анализ качества жизни пациентов с диагнозом «миастения гравис».

Задачи исследования:

1. Описание социального портрета больных МГ: социально-демографические характеристики, сопутствующие заболевания, стаж болезни, инвалидизация.
2. Анализ различных аспектов КЖ пациентов с МГ: самочувствия, физического и эмоционального состояния, их влияния на ролевое функционирование.
3. Расчет индексов КЖ по международной методике SF-36, валидированной в России.

Данное исследование является первым крупным исследованием в России по вопросам КЖ при МГ.

Материал и методы. В рамках исследования в 26 регионах РФ опрошено 622 пациента с диагнозом МГ (табл. 1). Сбор информации проводился в период с 1 марта по 25 декабря 2024 г. Поскольку поиск и опрос пациентов осуществлялись силами неврологов, особенностью выборки данного исследования является то, что в нее вошли те пациенты, кто «дошел» до поликлиники в регионах — участниках исследования. Соответственно, речь идет о социальном портрете больных МГ, состоящих на учете и наблюдающихся в связи с этим диагнозом.

Метод исследования — анкетный опрос пациентов с установленным диагнозом МГ. Опрос о состоянии пациентов (с их точки зрения) проводился по специально разработанной анкете, в которой также отражены вопросы отношения пациентов к своему здоровью. КЖ является комплексной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанной на его субъективном восприятии своего состояния и возможностей. Это интегральный показатель, отражающий степень адаптации человека к заболеванию и возможность выполнения им привычных функций на работе и в быту. С другой стороны, это субъективный показатель удовлетворения личных потребностей человека. Медико-социологический анализ ответов на отдельные вопросы по КЖ позволяет описать выраженность разных аспектов состояния пациентов с МГ.

Для балльной оценки КЖ использовали международный опросник качества жизни SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study), где 36 пунктов сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100: более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ (за исключени-

ем позиции по выраженности болевого синдрома). Сравнение показателей при МГ проводили с контрольными значениями, полученными ранее практически этой же группой исследователей [6].

Статистическая обработка данных. Показатели сравнивали для распределения по подгруппам по критерию χ^2 в таблицах от 2×2 до 2×5 , для сравнения с контрольными показателями — по критерию Манна—Уитни, значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. *Социальный портрет пациентов с МГ*, в связи с этим диагнозом состоящих на учете в поликлини-

Таблица 1. *Регионы, принявшие участие в исследовании*

Table 1. *Regions that participated in the study*

Регион	Число пациентов, n (%)
Москва	61 (9,8)
Волгоградская область	60 (9,6)
Оренбургская область	59 (9,5)
Самарская область	49 (7,9)
Красноярский край	43 (6,9)
Республика Татарстан	42 (6,8)
Томская область	40 (6,4)
Алтайский край	36 (5,8)
Ульяновская область	30 (4,8)
Свердловская область	30 (4,8)
Челябинская область	24 (3,9)
Краснодарский край	22 (3,5)
Кировская область	20 (3,2)
Ростовская область	20 (3,2)
Ленинградская область	16 (2,6)
Новосибирская область	15 (2,4)
Республика Башкортостан	13 (2,1)
Воронежская область	10 (1,6)
Пермский край	8 (1,3)
Тюменская область	7 (1,1)
Орловская область	5 (0,8)
Московская область	4 (0,6)
Нижегородская область	3 (0,5)
Ярославская область	2 (0,3)
Республика Саха — Якутия	2 (0,3)
Иркутская область	1 (0,2)
Всего	622 (100,0)

ках в обследованных регионах Российской Федерации, представлен следующими характеристиками:

- преобладание женщин (65,3%);
- преимущественно средний и старший возраст – от 55 лет (58%; рис. 1);
- значительная длительность болезни (52,3% – более 3 лет, 26,5% – от 1 года до 3 лет, 18,5% – менее 1 года; рис. 2);
- инвалидность имеют около половины пациентов с МГ – 48,7% (III группу – 27,3%, II группу – 18,6%, I группу – только 2,7%);
- другие хронические заболевания имеют 76% пациентов с МГ (неврологические заболевания – 43,6%, болезни системы кровообращения – 38,3%, эндокринные заболевания – 25,4%, нарушение зрения – 14,6%, болезни органов желудочно-кишечного тракта – 12%).

Подавляющее большинство пациентов с МГ, наблюдающихся у врачей-неврологов, охвачены профильным лечением:

- 89,2% опрошенных указали, что принимают назначенные препараты;
- 4% опрошенных не принимают препараты, хотя они были назначены;
- 2,4% опрошенных не имеют назначений и ничего не принимают;
- 2,3% отказались от назначенных препаратов;
- 2,1% не имеют назначений, но принимают что-то сами.

Таким образом, препараты назначены и принимаются абсолютным большинством опрошенных мужчин и женщин, пациентами разного возраста и с разным стажем болезни (рис. 3).

Также актуален вопрос удовлетворенности пациентов получаемым лечением (качество назначаемых лекарств, бесперебойность обеспечения ими, проблемы замены лекарств и др.). Важно подчеркнуть, что реализация этих задач в опросе пациентов требует выбора других методов сбора информации, без прямого участия врачей-неврологов, которые могут повлиять на ответы.

Практически каждый второй пациент с МГ испытывает сегодня те или иные сложности с лекарственной терапией. Не испытывали сложностей с профильными лекарствами 50,8% опрошенных (рис. 4). Перебои с лекарствами, периодическое отсутствие назначенных препаратов в аптеке – основная проблема, с которой сталкивались 36,6% опрошенных пациентов с МГ. Другие проблемы, с которыми сталкиваются пациенты: полное исчезновение нужных лекарств; замена препарата на другой, хуже по качеству; тяжелые побочные эффекты от принимаемых препаратов.

Нерешенные вопросы по лечению связаны с сомнениями в назначенной лекарственной терапии: 20,7% опрошенных указывают на отсутствие видимых результатов от препаратов, на не устраивающие их подбор и планирование врачом терапии («мне выписывают не то, что нужно») и отсутствие видимого результата («препарат не помогает»). Решение этих вопросов

во многом зависит от установленного контакта с лечащим врачом и доверия к нему.

КЖ, связанное со здоровьем, у пациентов с МГ, по данным анкеты. Самооценка состояния здоровья у пациентов с МГ довольно высока: 36% считают свое здоровье «хорошим», 11,2% – «отличным». Как «плохое» оценили свое здоровье 7,4%, а как «посредственное» – 45,5% опрошенных. В контексте хронических заболеваний оценку состояния своего здоровья как «посредственного» вряд ли стоит расценивать негативно, это скорее нейтральная констатация факта.

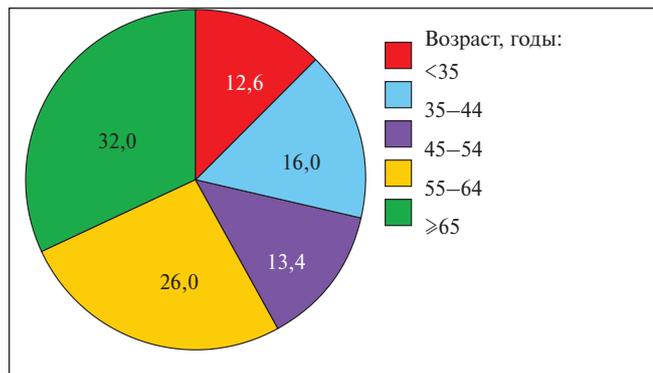


Рис. 1. Возрастные группы пациентов с МГ, %
Fig. 1. Age groups of patients with MG

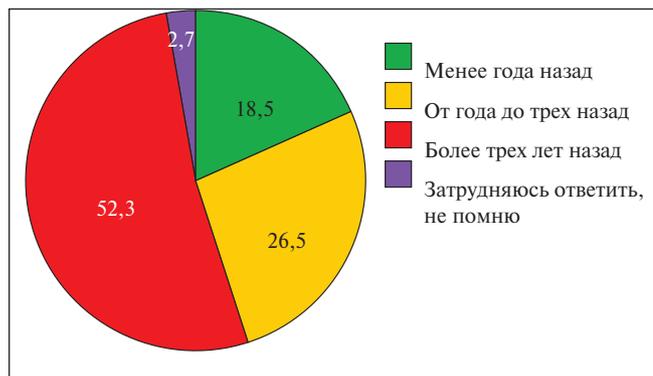


Рис. 2. Длительность заболевания от момента появления первых симптомов МГ
Fig. 2. Duration of illness from the onset of the first symptoms of MG

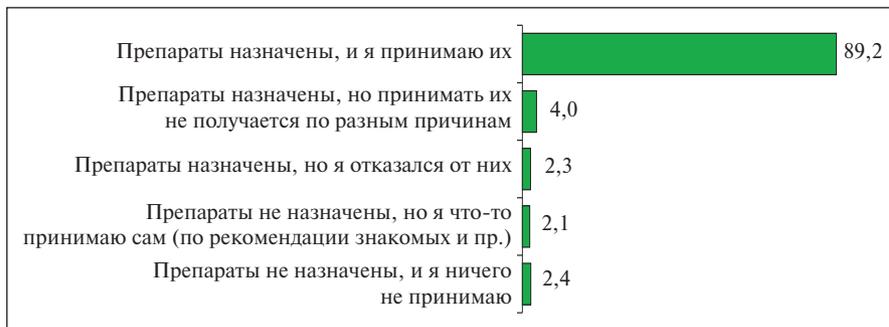


Рис. 3. Назначение и прием препаратов при МГ (по мнению пациентов), %
Fig. 3. Prescription and intake of medications for MG (according to patients), %



Рис. 4. Распределение ответов на вопрос о сложностях с получением терапии пациентами с МГ за последний год (по мнению пациентов), %
Fig. 4. Distribution of responses to the question about difficulties in obtaining treatment for patients with MG over the past year (according to patients), %

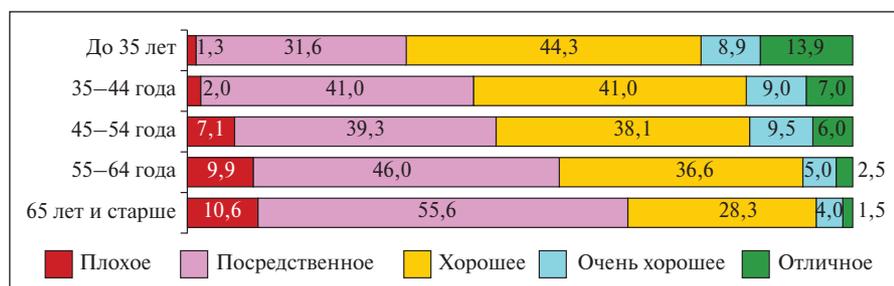


Рис. 5. Распределение ответов о самооценке состояния здоровья у пациентов с МГ разного возраста, %
Fig. 5. Distribution of responses regarding self-assessment of health status in patients with MG of different ages, %



Рис. 6. Распределение ответов пациентов с МГ на вопросы анкеты, связанные с физическим состоянием, %
Fig. 6. Distribution of responses from patients with MG to questionnaire questions related to physical condition, %

На улучшение в состоянии здоровья за последний год указали 38,8% опрошенных, на отсутствие изменений – 27,3%, на ухудшения – 34%. Самооценка состояния здоровья, очевидно, зависит от возраста: она выше у более молодых пациентов и последовательно падает с увеличением возраста (рис. 5; сравнение распределения показателей в группе до 35 лет с показателями в группе 65 лет и старше статистически значимо, $\chi^2=81,2$; $p<0,001$).

С увеличением длительности заболевания не растет число указывающих на ухудшение здоровья, а становится больше тех, кто отмечает стабилизацию своего состояния. Это косвенно может свидетельствовать о положительных эффектах осуществляемой терапии при МГ.

При МГ болевой синдром в большинстве случаев никак не влияет на самочувствие и не мешает заниматься обычными делами – это мнение 58,5% участников исследования.

Пациенты с МГ реалистичны в оценках своего здоровья, но при этом не имеют излишней склонности к драматизации личных перспектив:

- 60,7% опрошенных не считают, что имеют отличное здоровье;
- 44,6% не ожидают, что их здоровье ухудшится в ближайшее время;
- 43,3% не считают себя более склонными к болезням;
- 43% утверждают, что их здоровье не хуже, чем у большинства знакомых.

Самообслуживание и повседневные мелкие бытовые дела остаются доступны для подавляющего большинства пациентов с МГ: не имеют ограничений в самообслуживании от 47% (поднять и нести сумки с продуктами) до 80% (самостоятельно одеться и вымыться). Повседневная активность, связанная с умеренной физической нагрузкой: активные дела по дому, подъем по лестнице в несколько пролетов, прогулка более километра – доступна для 27–40% больных МГ; 33–40% указывают на появление здесь ограничений в связи с болезнью (рис. 6). Недоступными для большинства пациентов с МГ являются тяжелые физические нагрузки – бег, силовой спорт (нет ограничений всего у 11,4%).

¹Пациенты могли выбрать больше одного варианта ответа на вопрос, поэтому сумма превышает 100%.

Многих пациентов с МГ тревожит их физическое состояние: 56,3% опрошенных в ответ на вопрос «Что тревожит Вас в жизни больше всего в связи с болезнью?» указывали на различные дисфункции организма. Чаще пациенты отмечают у себя сразу несколько вызывающих беспокойство симптомов болезни. Наиболее распространенным вызывающим тревогу симптомом является слабость. Другая группа тревог – это страх будущего: страх возвращения симптомов и риск остаться без поддержки и в ситуации неспособности решать свои задачи. Третья группа тревог пациентов отражает психологическую реакцию на вызванные болезнью изменения в жизни – невозможность жить полноценно, как раньше, необходимость лечиться пожизненно, фрустрацию и стресс, с этим связанные. Среди симптомов МГ, влияющих на эмоциональное состояние пациентов, на первом месте слабость и быстрая утомляемость, затем нарушения бульбарных функций (рис. 7).

По данным опроса, ролевое функционирование пациентов с МГ зависит от физического, меньше – от эмоционального состояния. Затруднения в повседневной деятельности по причине физического состояния в последние 4 нед испытывали 50–57% опрошенных, по причине эмоционального состояния – 39–46% опрошенных пациентов с МГ. Не испытывали явного ограничивающего влияния физического или эмоционального состояния 37% опрошенных.

КЖ у пациентов, получающих лекарственную терапию для лечения МГ, заметно выше, чем у тех, кто по разным причинам не получает профильное лечение:

- Принимающие лекарства от МГ пациенты выше оценивают изменения последнего года в состоянии своего здоровья. Указали на улучшение здоровья 40,8% принимающих препараты и 22,2% не принимающих препараты. Указали на ухудшение здоровья 32,2% среди принимающих и 52% среди не принимающих препараты (различие распределения по $\chi^2=3,84$; $p<0,05$).
- Принимающие препараты пациенты реже указывают на плохое самочувствие: в прошедший месяц чувствовали себя измученными редко или никогда 62,7% среди принимающих препараты и 38% среди не принимающих препараты.
- Пациенты, принимающие препараты для лечения МГ, реже нервничают: 45% принимающих препараты и 27,8% не принимающих их указали «редко» или «ни разу» (сильно не нервничали за последние 4 нед).
- Пациенты, принимающие препараты для лечения МГ, чаще чувствуют себя бодро: в общей сложности об этом говорят 44,4% принимающих препараты и 34,4% не принимающих их.
- Пациенты, принимающие препараты для лечения МГ, незначимо чаще ожидают ухудшений в здоровье по сравнению с теми, кто не получает профильное лечение: не ожидают ухудшения здоровья 46% получающих препараты и 37% не получающих (рис. 8; значение распределения по χ^2 по таблице 2x5 составляет 20,4; $p<0,01$).

Индексы оценки качества жизни по опроснику SF-36.

По данным опросника SF-36, при МГ сравнительно меньше других снижается показатель «социальное функциони-

рование человека» – возможности взаимодействия с людьми (индекс социального функционирования – 66), в меньшей степени – индексы психического здоровья (60) и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (56,7). Ниже других при МГ оказались индексы, связанные с физическим состоянием: ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием здоровья (46), общее состояние здоровья (46,6) и жизненная активность (50) – эти индексы имеют самые низкие значения, значимо отличающиеся от контроля (табл. 2).

Индекс физического функционирования (60,3) оказался выше индекса «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» (46). Иными словами, свое физическое функционирование в повседневной жизни пациенты с МГ оценивают выше, чем возможности заниматься повседневной деятельностью в связи с физическим состоянием. Это еще раз подчеркивает влияние диагноза на возможность выполнения тех или иных ролей: сохранение ролей, связанных с деятельностью, оказалось самым сложным для человека с диагнозом МГ.

Интегральные индексы КЖ при МГ близки друг другу по значениям (индекс психического компонента здоровья – 43,2, индекс физического компонента здоровья – 42,2), но значительно ниже контрольных показателей (см. табл. 2),



Рис. 7. Распределение ответов пациентов с МГ на вопрос анкеты «Какие симптомы тревожат Вас БОЛЬШЕ ВСЕГО в связи с болезнью?»
Fig. 7. Distribution of responses from patients with MG to the questionnaire question ‘Which symptoms bother you THE MOST in connection with your illness?’



Рис. 8. Распределение ответов на вопрос анкеты «Оценка изменений последнего года в состоянии здоровья пациентами, принимающими и не принимающими препараты от МГ»
Fig. 8. Distribution of responses to the questionnaire question ‘Assessment of changes in health status over the past year by patients taking and not taking MG medications’

как и показатели физического функционирования, ролевого физического функционирования, жизнеспособности.

Обсуждение. МГ — одно из распространенных аутоиммунных заболеваний нервной системы, патогенез которого связан с появлением антител к структурам синапсов, блокирующих нервно-мышечную передачу [7]. Использование специализированного патогенетического лечения, в частности антител против С5-компонента комплемента, существенно улучшает прогноз при тяжелых формах этого заболевания [4, 5]. Для оценки состояния пациентов и направлений развития специализированной помощи большое значение имеет медико-социальный анализ структуры популяции пациентов и оценка их КЖ как одного из критериев эффективности проводимых лечебных воздействий.

В нашем большом исследовании с участием 662 пациентов с МГ из 26 регионов России выяснилось, что среди больных МГ преобладают женщины, лица среднего и пожилого возраста. Видимо, длительность жизни мужчин в России не позволяет сравнивать наши показатели с Западной Европой и Северной Америкой, где существенный прирост пациентов наблюдается за счет мужчин пожилого возраста [8, 9]. Инвалидность имеют только половина пациентов, при этом другие хронические заболевания — почти 2/3 пациентов с МГ, что, вероятно, связано с увеличением возраста пациентов. МГ имеет относительно благоприятное течение: менее половины имеют какую-либо группу инвалидности, из них минимальное число — I (нерабочую) группу инвалидности. Почти 90% пациентов с МГ охвачены лекарственной терапией, но невозможно уточнить, какой; скорее всего, это симптоматическая терапия и глюкокортикоиды. Тем не менее у половины пациентов имеются проблемы с получением выписанной им лекарственной терапии.

Оценивая полученные в исследовании цифры охвата лекарственной терапией при МГ, важно подчеркнуть особенность опрошенной социальной группы: это пациенты, уже попавшие на прием к неврологу и опрошенные им же в кабинете. Насколько много людей с этим диагнозом не доходят до кабинета врача и не получают лечение — вопрос будущих исследований.

Таблица 2. *Результаты некоторых показателей КЖ по опроснику SF-36 у пациентов с МГ, значимо отличающиеся от контрольных показателей (контроли из [6])*

Table 2. *Results of some QoL indicators according to the SF-36 questionnaire in patients with NMOSD significantly different from control indicators (controls from [6])*

Показатели	Пациенты с МГ (n=622)	Контроль (n=150)
Физическое функционирование	60,3*	85,4
Ролевое физическое функционирование	46,2*	61,9
Жизнеспособность	49,9*	57,3
Общее состояние здоровья	46,6*	67,0
Индекс психологического компонента здоровья	43,2*	58,0
Индекс физического компонента здоровья	42,2*	59,5

Примечание. * — статистически значимое отличие от контрольной группы (p<0,05).

Интересным является факт снижения (вероятно, опосредованного) показателей психического состояния пациентов, связанного с различными физическими нарушениями, особенно со слабостью и утомляемостью, а также со страхом будущего: боязнью возвращения симптомов и риском остаться без поддержки и в ситуации неспособности решать свои задачи. Третья группа тревожных пациентов отражает психологическую реакцию на вызванные болезнью изменения в жизни — невозможность жить полноценно, как раньше, необходимость лечиться пожизненно, фрустрацию и стресс, с этим связанные. Среди симптомов МГ, влияющих на эмоциональное состояние пациентов, на первом месте слабость и быстрая утомляемость, затем — нарушения бульбарных функций. По данным опроса, ролевое функционирование пациентов с МГ зависит от физического, меньше — от эмоционального состояния.

У принимающих регулярную лекарственную терапию многие показатели заметно лучше, чем у нелеченых, в то же время данный опрос не позволяет уточнить, какие препараты получают пациенты. КЖ пациентов связано в первую очередь с их физическим состоянием, что отмечают большинство пациентов, отвечая на разные вопросы анкеты, причем чем старше пациент, тем больше у него вопросов по состоянию здоровья, что, вероятно, связано не только с МГ, но и с коморбидной возрастной патологией. Оценка по шкале SF-36 подтвердила, что решающее значение имеют физическое состояние и физическое функционирование, влияющие на психологические компоненты оценки КЖ.

Снижение КЖ пациентов с МГ, связанное с нарушениями движений и повышенной утомляемостью, отмечено и в других исследованиях [10–12], например в исследовании, основанном на регистре МГ в США (Myasthenia Gravis Foundation of America's MG Patient Registry) с участием 799 пациентов и использованием специфической шкалы MG QOL 15-item scale (MG-QOL15) [10].

В исследовании, проведенном в Польше, авторы использовали, как и мы, неспецифический опросник SF-36 [12]. Как и в нашем исследовании, отмечено значимое снижение показателей как физической активности и физического ролевого функционирования, так и психологической активности, даже более выраженные, чем в нашем исследовании. Авторы отмечают прямую связь между тяжестью МГ и выраженностью как физического, так и психологического компонента КЖ [12]. Также ухудшение показателей КЖ по шкале SF-36 было значимо связано с повышением возраста и увеличением массы тела пациентов [12]. В нашем исследовании также отмечено нарастание изменений КЖ при МГ при нарастании возраста пациента и тяжести МГ.

В популяционном когортном сравнительном исследовании [13] с участием 858 пациентов (373 из Норвегии и 485 из Нидерландов), также

с использованием шкалы SF-36, отмечено негативное влияние МГ на различные аспекты благополучия, включая физическое, психологическое и социальное здоровье. Средний физический комплексный балл составил 59,4 (у нас — 42,2, в контроле — только 59,5), а психический — 69,0 (у нас — 43,2, в контроле — 58,0), без различий между странами — участниками этого проекта [13]. Отличие от российских данных может быть связано как с селекцией более тяжелых пациентов с МГ, так и с особенностями отношения к КЖ, связанному с медико-социальными факторами и удовлетворенностью лечением [11] (в нашем исследовании почти половина пациентов имели проблемы с получением лекарственной терапии). По данным этого метаанализа, средний общий балл КЖ был ниже у пациентов с бульбарными и генерализованными симптомами ($p < 0,001$) по сравнению со здоровыми контрольными лицами с поправкой на пол и возраст (что совпадает с нашими данными), но не у пациентов с офтальмологическими симптомами или пациентов в стадии ремиссии [13]. Многофакторный анализ показал, что женский пол, генерализованные симптомы и применение сильных иммунодепрессантов на момент тестирования являются факторами риска снижения КЖ по SF-36 [13].

В близком по дизайну исследовании, проведенном в Китае, также с использованием SF-36, было отмечено, что КЖ при МГ зависит от возраста и тяжести заболевания (в нашем случае — от наличия инвалидности) и наличия психологического расстройства. Наличие депрессии связано с более низкими показателями по индексам физического и психологического компонентов здоровья, в то время как пожилой возраст был значимым фактором, имеющим прогностическое значение для более низких показателей по всем шкалам КЖ, особенно психологическим [13]. Обзор девяти исследований КЖ при МГ показал, что при МГ име-

ется значительное снижение КЖ, особенно его физической составляющей [14].

В то же время на фоне специфической терапии ингибиторами C5-комплемента (экулизумаб, равулизумаб) и другими специфическими препаратами возможно значимое повышение показателей КЖ, связанного со здоровьем, у пациентов с МГ [15–19]. Так, при исследовании КЖ с использованием опросников Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item revised (MG-QOL15r) и EuroQoL 5-Dimensions 5-Levels (EQ-5D-5L) в рамках международного исследования с участием неврологов из Италии, США, Канады, Сербии, Швейцарии и Нидерландов отмечено значимое улучшение показателей КЖ уже в пределах 4 мес специфической терапии [16]. Все это указывает на необходимость раннего включения высокоэффективной патогенетической терапии, в частности современными ингибиторами C5-комплемента, для улучшения КЖ и прогноза пациентов с МГ [15]. Например, равулизумаб улучшил показатели шкалы «Повседневная активность» при МГ и другие параметры КЖ уже в период до 26 нед, как показало исследование CHAMPION MG, а также его открытое продолжение, при этом дополнительное преимущество заключалось в возможности введения препарата каждые 8 нед [18, 19]. Такой режим приема, вероятно, повысит приверженность пациентов лечению и, следовательно, качество их жизни. Внедрение ингибирования комплемента существенно изменит традиционную стратегию лечения МГ [20].

Заключение. По результатам исследования отмечено значимое снижение показателей КЖ при МГ, в первую очередь — физического компонента и, вторично, психологического здоровья. Все это указывает на необходимость раннего начала высокоэффективной патогенетической терапии, в частности современными ингибиторами C5-комплемента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Меркулова ДМ, Меркулов ЮА. Миастения. В кн.: Карлов В.А. (ред.). Неврология лица. Монография, 2-е изд. М.: Российский университет медицины; 2025. С. 334-46. Merkulova DM, Merkulov YuA. Myasthenia gravis. In: Karlov V.A. (ed.). Neurology of the face. 2nd ed. Moscow: Russian University of Medicine; 2025. P. 334-46. (In Russ.)
2. Dewilde S, Philips G, Paci S, et al. Patient-reported burden of myasthenia gravis: baseline results of the international prospective, observational, longitudinal real-world digital study MyRealWorld-MG. *BMJ Open*. 2023;13(1):e066445. doi: 10.1136/bmjopen-2022-066445
3. Меркулов ЮА, Плиева ЕЛ, Меркулова ДМ. Болевой синдром, «вислая шея» и миастения гравис: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Медицинский алфавит*. 2024;21:7-12. doi: 10.33667/2078-5631-2024-21-7-12 Merkulov YuA, Plieva EL, Merkulova DM. Pain syndrome, “drooping neck” and myasthenia gravis: clinical observation and literature review. *Medical Alphabet*. 2024;21:7-12. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2024-21-7-12
4. Howard JF, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2017;16(12):976-86. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30369-1
5. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evid*. 2022;1(5):EVIDo2100066. doi: 10.1056/EVIDo2100066
6. Бойко АН, Бахтиярова КЗ, Шерман МА и др. Результаты исследования качества жизни у больных с высокоактивным рассеянным склерозом в России. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(Прил. 1):9-15. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1S-9-15 Boiko AN, Bakhtiyarova KZ, Sherman MA, et al. Results of a study of the quality of life in patients with highly active multiple sclerosis in Russia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(Suppl 1):9-15. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2022-1S-9-15
7. Estevez GDA, Fernandez P. Myasthenia gravis. Update on diagnosis and therapy. *J Med Clin (Bare)*. 2023;161(3):119-27. doi: 10.1016/j.medcli.2023.04.006
8. Ye Y, Murdock DJ, Chen C, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in the United States. *Front Neurol*. 2024;15:1339167. doi: 10.3389/fneur.2024.1339167
9. Carey IM, Banchoff E, Nirmalanathan N, et al. Prevalence and incidence of neuromuscular conditions in the UK between 2000 and 2019: A retrospective study using primary care data. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261983. doi: 10.1371/journal.pone.0261983
10. Boscoe ANXH, L'Italien GJ, Harris LA, Cutter GR. Impact of refractory myasthenia gravis on health-related quality of life. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2019;20:173-81. doi: 10.1097/CND.0000000000000257
11. Farrugia ME, Goodfellow JA. A practical approach to managing patients with myasthenia gravis-opinions and a review of the literature. *Front Neurol*. 2020;11:604. doi: 10.3389/fneur.2020.00604

12. Szczudlik P, Sobieszczuk E, Szyluk B, et al. Determinants of quality of life in myasthenia gravis patients. *Front Neurol.* 2020;11:553626. doi: 10.3389/fneur.2020.553626
13. Boldingh MI, Dekker L, Maniaol AH, et al. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis – results from population based cohorts. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13:115. doi: 10.1186/s12955-015-0298-1
14. Yang Y, Zhang M, Guo J, et al. Quality of life in 188 patients with myasthenia gravis in China. *Int J Neurosci.* 2016;126:455-62.
15. Garzon-Orjuela N, van der Werf L, Prieto-Pinto LC, et al. Quality of life in refractory generalized myasthenia gravis: a rapid review of the literature. *Intractable Rare Dis Res.* 2019;8:231-8. doi: 10.5582/irdr.2019.01121
16. Dumbuya JS, Ahmad B, Zeng C, et al. Assessing the effectiveness of measurement scales in evaluating the health-related quality of life in rare disease patients after treatment: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes.* 2024;22(1):108. doi: 10.1186/s12955-024-02324-0
17. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, et al; Regain Study Group. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2019;60(1):14-24. doi: 10.1002/mus.26447
18. Antozzi C, Mantegazza R. Impact of Ravulizumab on Patient Outcomes and Quality of Life in Generalized Myasthenia Gravis. *Patient Relat Outcome Meas.* 2023;14:305-12. doi: 10.2147/PROM.S408175
19. Vu T, Wiendl H, Katsuno M, et al. Ravulizumab in Myasthenia Gravis: A Review of the Current Evidence. *J Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023;19:2639-55. doi: 10.2147/NDT.S374694
20. Ramdas S, Painho T, Vanegas MI, et al; Paediatr Targeted Treatments for Myasthenia Gravis in Children and Adolescents. *Drugs.* 2024;26(6):719-40. doi: 10.1007/s40272-024-00649-3

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
02.06.2025 / 28.08.2025 / 29.08.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Власов Я.В. <https://orcid.org/0000-0001-9110-8313>
 Меркулов Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-7684-9834>
 Алифинова В.М. <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>
 Амброскина М.В. <https://orcid.org/0000-0002-1454-1807>
 Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>
 Блинова С.Б. <https://orcid.org/0009-0003-3613-7164>
 Гончарова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>
 Горохова Н.Ю. <https://orcid.org/0009-0006-0315-1404>
 Грешнова И.В. <https://orcid.org/0000-0003-3092-5381>
 Заславский Л.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9912-1512>
 Кривомлина Е.В. <https://orcid.org/0009-0004-3190-2653>
 Лунева Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-9495-9500>
 Малкова Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-1255-8525>
 Меркулова Д.М. <https://orcid.org/0000-0003-0368-683X>
 Никишова Е.В. <https://orcid.org/0009-0009-2645-4303>
 Нилов А.И. <https://orcid.org/0000-0003-4489-3800>
 Новикова Е.С. <https://orcid.org/0000-0001-6004-9111>
 Поляков А.О. <https://orcid.org/0009-0002-4445-6686>
 Попова М.В. <https://orcid.org/0009-0007-0185-2140>
 Романова Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-2851-8672>
 Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>
 Спирин Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9078-589X>
 Степанова С.Б. <https://orcid.org/0000-0002-3484-6165>
 Трушников Т.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9199-7392>
 Хайбуллин Т.И. <https://orcid.org/0000-0002-5009-6683>
 Шейко Г.Е. <https://orcid.org/0000-0003-0402-7430>
 Шерман М.А. <https://orcid.org/0000-0001-5740-1022>
 Ямпольская-Гостева И.А. <https://orcid.org/0000-0003-4818-6476>
 Гайдук А.Я. <https://orcid.org/0000-0002-4015-3162>
 Полярная Н.Г. <https://orcid.org/0000-0002-8181-4094>
 Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>



Изменение количественного картирования восприимчивости магнитно-резонансной томографии при болезни Альцгеймера

Долгушин М.Б.^{1,2}, Мартынов М.Ю.^{1,3}, Дворянчиков А.В.¹, Кузнецов А.А.¹,
Боголепова А.Н.^{1,3}, Сашин Д.В.¹, Надеяев Р.В.¹, Таирова Р.Т.^{1,3}

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва; ³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ²Россия, 123242, Москва,

ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6

Цель исследования — изучить изменение количественного картирования восприимчивости (QSM) магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (ГМ) у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) и сопоставить с результатами морфометрического исследования и состоянием когнитивных функций.

Материал и методы. В исследование включено 11 пациентов с БА (пять женщин и шесть мужчин; средний возраст — 75,3±9,4 года; оценка по MoCA — 11,2±3,9) и 12 добровольцев без когнитивных нарушений (восемь женщин и четыре мужчины; средний возраст — 72,7±8,9 года; оценка по MoCA — 26,7±0,9). QSM МРТ проводилась на томографе Signa PET/MR 3,0 Т с использованием 32-канальной катушки. В обоих полушариях изучаемые области включали миндалевидное тело, хвостатое ядро, скорлупу, гиппокамп, бледный шар, зрительный бугор, лобные, височные, теменные и затылочные доли и заднюю поясную извилину. Для каждой области были рассчитаны объем (воксели), QSM (ppm) и отношение QSM/объем.

Результаты. У пациентов с БА в большинстве областей значения QSM и QSM/объем были больше, а объем — меньше, чем в контрольной группе. Наибольшей чувствительностью и специфичностью обладали кора левой височной доли (объем, QSM и QSM/объем — SE ≥93,7, SP ≥90,4, AUC ≥0,921; p<0,0001), гиппокамп (объем и QSM/объем — SE ≥91,9, SP ≥89,1, AUC ≥0,939; p<0,0001) и миндалевидные тела (объем — SE ≥88,4, SP ≥91,6, AUC ≥0,902; p<0,0001) обоих полушарий. В гиппокампах и миндалевидных телах отношение QSM/объем обладало большей чувствительностью и специфичностью, чем QSM (ΔAUC ≥0,277±0,105, z≥2,636; p<0,0084). Наблюдалась корреляция между общим баллом по шкале MoCA и объемом миндалевидного тела, гиппокампа и коры височной доли левого полушария (r≥0,429; p<0,0026). Кроме того, имелась связь между общим баллом по шкале MoCA и QSM в хвостатых ядрах и скорлупе обоих полушарий, в левой височной доле (r>-0,429; p<0,019) и QSM/объем в хвостатых ядрах и гиппокампах обоих полушарий, в скорлупе и височной доле левого полушария (r>-0,415; p<0,014).

Заключение. Настоящее исследование показало связь между QSM, соотношением QSM/объем, морфометрическими показателями и общим баллом по шкале MoCA при БА. Отношение QSM/объем обладает большей чувствительностью и специфичностью, чем QSM, в разграничении группы БА и контрольной группы.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; нейродегенерация; деменция; когнитивная дисфункция; MoCA; атрофия; морфометрия; количественное картирование восприимчивости; МРТ; QSM МРТ; железо.

Контакты: Михаил Юрьевич Мартынов; m-martin@inbox.ru

Для цитирования: Долгушин МБ, Мартынов МЮ, Дворянчиков АВ, Кузнецов АА, Боголепова АН, Сашин ДВ, Надеяев РВ, Таирова РТ. Изменение количественного картирования восприимчивости магнитно-резонансной томографии при болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):21–28. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-21-28>

Changes in quantitative magnetic resonance imaging susceptibility mapping in Alzheimer's disease

Dolgushin M.B.^{1,2}, Martynov M.Yu.^{1,3}, Dvoryanchikov A.V.¹, Kuznetsov A.A.¹,
Bogolepova A.N.^{1,3}, Sashin D.V.¹, Nadelyaev R.V.¹, Tairova R.T.^{1,3}

¹Federal Center for Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117513, Russia; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1,

Moscow 123242, Russia; ³1, Ostrovityanova St., Build. 6, Moscow 117513, Russia

Objective: to investigate changes in quantitative susceptibility mapping (QSM) of magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in patients with Alzheimer's disease (AD) and to compare the results with those of a morphometric study and the state of cognitive functions.

Material and methods. The study included 11 patients with AD (five women and six men; mean age 75.3 ± 9.4 years; MoCA score 11.2 ± 3.9) and 12 volunteers without cognitive impairment (eight women and four men; mean age 72.7 ± 8.9 years; MoCA score 26.7 ± 0.9). QSM MRI was performed on a Signa PET/MR 3.0 T tomograph using a 32-channel coil. In both hemispheres, the regions studied included the amygdala, caudate nucleus, putamen, hippocampus, globus pallidus, thalamus, frontal, temporal, parietal and occipital lobes, and posterior cingulate gyrus. For each region, volume (voxels), QSM (ppm), and QSM/volume ratio were calculated.

Results. In patients with AD, QSM and QSM/volume values were higher and volume was lower than in the control group in most areas. The left temporal lobe cortex (volume, QSM and QSM/volume – SE ≥ 93.7 , SP ≥ 90.4 , AUC ≥ 0.921 ; $p < 0.0001$), the hippocampus (volume and QSM/volume – SE ≥ 91.9 , SP ≥ 89.1 , AUC ≥ 0.939 ; $p < 0.0001$) and the amygdala (volume – SE ≥ 88.4 , SP ≥ 91.6 , AUC ≥ 0.902 ; $p < 0.0001$) of both hemispheres had the highest sensitivity and specificity. In the hippocampi and amygdalae, the QSM/volume ratio had greater sensitivity and specificity than QSM ($\Delta AUC \geq 0.277 \pm 0.105$, $z \geq 2.636$; $p \leq 0.0084$). There was a correlation between the total MoCA score and the volume of the amygdala, hippocampus, and temporal lobe cortex of the left hemisphere ($r \geq 0.429$; $p \leq 0.0026$). In addition, there was a relationship between the total MoCA score and QSM in the caudate nuclei and putamen of both hemispheres, in the left temporal lobe ($r \leq -0.019$) and QSM/volume in the caudate nuclei and hippocampi of both hemispheres, in the putamen and temporal lobe of the left hemisphere ($r \geq -0.415$; $p \leq 0.014$).

Conclusion. This study demonstrated a correlation between QSM, the QSM/volume ratio, morphometric parameters, and the total MoCA score in AD. The QSM/volume ratio has greater sensitivity and specificity than QSM in distinguishing between the AD group and the control group.

Keywords: Alzheimer's disease; neurodegeneration; dementia; cognitive dysfunction; MoCA; atrophy; morphometry; quantitative susceptibility mapping; MRI; QSM MRI; iron.

Contact: Mikhail Yurievich Martynov; m-martin@inbox.ru

For citation: Dolgushin MB, Martynov MYu, Dvoryanchikov AV, Kuznetsov AA, Bogolepova AN, Sashin DV, Nadelyaev RV, Tairova RT. Changes in quantitative magnetic resonance imaging susceptibility mapping in Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2025;17(5):21–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-21-28>

Болезнь Альцгеймера (БА) – нейродегенеративное заболевание, характеризующееся нарастающим снижением когнитивных функций (КФ). Основными морфологическими признаками БА являются внеклеточное отложение β -амилоида и внутриклеточное образование тау-нейрофибриллярных клубков (НФК) в головном мозге (ГМ). В последние годы уделяется внимание отложению ионов железа в ГМ при прогрессировании БА [1].

Впервые отложения железа в амилоидных бляшках и в нейронах при БА были описаны L. Goodman [2], B. Hallgren и P. Sourander [3]. Согласно экспериментальным данным [4], увеличение содержания внеклеточного железа предшествует образованию амилоидных бляшек в местах их будущего формирования. По результатам гистохимических исследований установлено перекрытие областей отложения ионов железа и β -амилоида [5]. Ионы железа, взаимодействуя с β -амилоидом, способствуют образованию амилоидных бляшек [6], а агрегаты ионов железа и β -амилоида активируют окислительный стресс [7]. Также отмечено перекрытие областей отложения железа и тау-НФК [8, 9]. По данным W. Wan и соавт. [10], избыточное отложение ионов железа в нейронах может стимулировать гиперфосфорилирование тау-белка и образование НФК.

В моделях БА выявлена ассоциация между нарушением обмена железа и поведением животных [11, 12]. В клинико-морфологических исследованиях при БА также показана связь между интенсивностью отложения ионов железа в разных отделах больших полушарий и степенью когнитивного снижения [13]. S. Aulton и соавт. [14] предположили, что отложение ионов железа в ГМ может ускорять прогрессирование клинических проявлений БА посредством усиления окислительного стресса и ферроптоза.

Количественное картирование восприимчивости (quantitative susceptibility mapping, QSM) – методика магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющая ко-

личественно изучать пространственное распределение магнитной восприимчивости [15]. Основной вклад в результаты QSM в ГМ вносят ионы железа (Fe^{3+}). Предшествующие исследования установили очень надежное ($R^2 \geq 0.74$; $p < 0.0001$) совпадение данных *in vivo* и *ex vivo* QSM МРТ с результатами определения ионов железа методом масс-спектрометрии [16], рентгеновской флюоресцентной спектроскопии [17] и окраски вещества ГМ по Перлу [18].

В клинических условиях показана обратная связь между толщиной коры, результатами QSM в больших полушариях и когнитивным снижением [19]. H. Chen и соавт. [20] выявили ассоциацию между QSM и нарушением функциональных связей между различными областями коры больших полушарий. По данным Y. Zhi и соавт. [21], значения QSM при БА отрицательно коррелируют с рядом разделов Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE). У пациентов с семейным риском развития БА повышенное отложение железа в гиппокампе ассоциировалось с повышением QSM в этих областях и ухудшением памяти на текущие события [22].

Целью настоящего исследования было изучение изменений количественного картирования восприимчивости при МРТ у пациентов с БА, сопоставление с результатами морфометрического исследования и оценки КФ по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA).

Материал и методы. В исследование были включены 23 человека: 11 пациентов с БА (шесть мужчин и пять женщин; средний возраст – $75,3 \pm 9,4$ года; оценка по MoCA – $11,2 \pm 3,9$) и 12 добровольцев без когнитивных нарушений (четыре мужчины и восемь женщин; средний возраст – $72,7 \pm 8,9$ года; оценка по MoCA – $26,7 \pm 0,9$). Диагноз БА был установлен на основании клинической картины, МРТ ГМ и исключения других причин когнитивного снижения. У шести пациентов диагноз был подтвержден исследовани-

ем ЦСЖ на β -амилоид 1–42 и тау-протеин 181. Остальным больным определение β -амилоида 1–42 и тау-протеина 181 в ЦСЖ не проводились. Все участники исследования были правшами от рождения. Состояние КФ определяли на основании шкалы МоСА.

Критериями не включения в исследование для обеих групп были: неврологические заболевания, очаговая неврологическая симптоматика при осмотре, признаки церебральной микроангиопатии на МРТ, предшествующие внутричерепные хирургические вмешательства и противопоказания к проведению МРТ. Из анализа также исключались серии с некорректным качеством МР-изображений.

МРТ-исследование. МРТ проводили на томографе Signa PET/MR 3,0Т (GE Healthcare, США) с использованием 32-канальной головной катушки. Помимо стандартных протоколов сканирования (диффузионно-взвешенные изображения – ДВИ, T1, T2, T2-FLAIR), исследование включало QSM и T1-изображения для последующей сегментации в автоматическом режиме. Серия QSM была получена с использованием трехмерной градиентной эхо-последовательности со следующими параметрами: TR (время повторения) – 38,8 с; TE (время эхо) – MinFull, количество

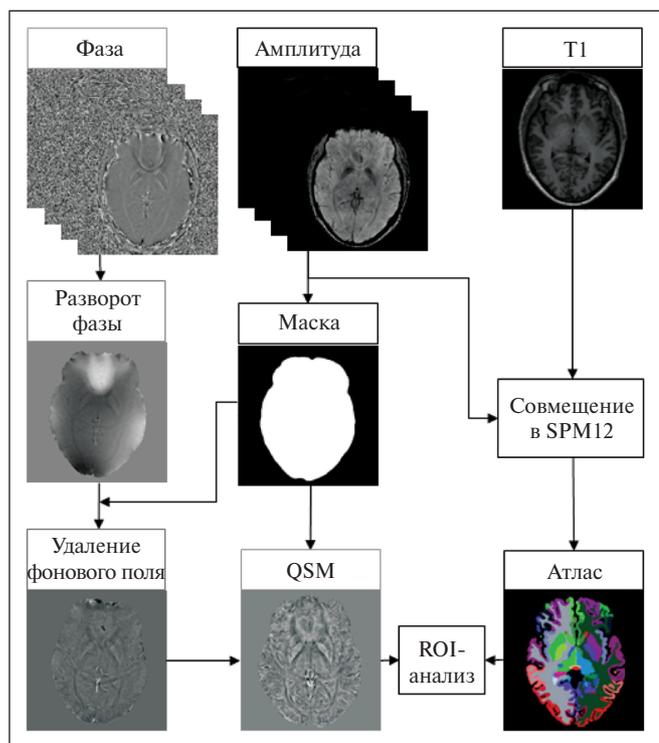


Рис. 1. Алгоритм и последовательность обработки результатов и выходных данных QSM. Данные T1-ВИ подвергались автосегментации для выделения изучаемых областей (ROI) с последующей корегистрацией с данными QSM¹

Fig. 1. Algorithm and sequence of processing QSM results and output data. T1-WI data underwent autosegmentation to identify regions of interest (ROI), followed by co-registration with QSM data

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

TE – 4, FOV (поле обзора) – 24 см, FA (угол поворота) – 17°, толщина среза – 2 мм, матрица – 320×288. Для T1-анатомических изображений использовалась последовательность IR-FSPGR с изотропным пространственным разрешением 1 мм в сагитальной проекции (TR – 7,7 мс, TE – MinFull эхо, FA – 11°, матрица – 256×256).

Для каждого обследуемого был создан индивидуальный анатомический атлас головного мозга с использованием программы FastSurfer [23]. Для построения индивидуальной сегментации был взят атлас Дезикан–Киллиани [24]. Параллельно выполнялась обработка серии QSM (рис. 1). Для этого был применен алгоритм объединения фаз сигнала, при этом оптимальные веса и разворот фазы осуществлялись с помощью методики Laplacian (MEDI) с коррекцией биполярного чтения, что позволяло удалить вклад фона в фазовый сигнал. Для удаления фона использовался метод VSHARP (STIsuite) [25] со средним сферическим значением (SMV) 12 мм. Далее применялся метод нелинейной инверсии диполя (NDI), который позволял интерпретировать данные QSM с учетом особенностей магнитной структуры тканей и посредством устранения возможных артефактов (рис. 2). Количественные значения QSM рассчитывались в частях на миллион (ppm).

На следующем этапе при помощи приложения MATLAB (MathWorks, Natick, MA) было выполнено совмещение данных QSM и индивидуального атласа с использованием алгоритма корегистрации SPM12 (Wellcome Centre for Human Neuroimaging, UCL Queen Square Institute of Neurology, Великобритания, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Полное совпадение вокселей между T1-ВИ и картами QSM было достигнуто посредством пространственного выравнивания данных. В обоих полушариях изучаемые области (region of interest, ROI) включали миндалевидное тело, хвостатое ядро, гиппокамп, бледный шар, скорлупу, зрительный бугор, кору лобных, теменных, височных и затылочных долей и заднюю поясную извилину. Для каждой области были получены ее объем в вокселях и средние значения QSM. Учи-

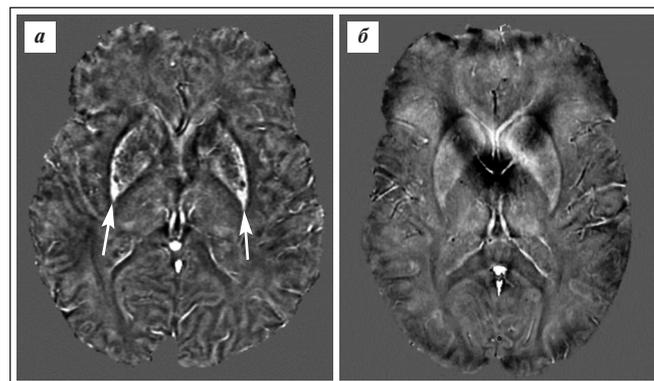


Рис. 2. Карты QSM.

а – пациент с БА: отложение парамагнетика в области скорлупы (белые стрелки); *б* – пациент контрольной группы: отложений парамагнетика нет

Fig. 2. QSM maps.

а – patient with AD: paramagnetic deposition in the putamen area (white arrows); *б* – patient in the control group: no paramagnetic deposition

тывая, что значения QSM в определенной степени зависят от объема изучаемой области, для повышения точности результатов было рассчитано отношение QSM / объем области [26].

Статистический анализ. Анализ результатов проводили с помощью программ SPSS 23,0 и MedCalc 23.2.1. Нормальность распределения определялась на основании критерия Шапиро–Уилка. Минимальное число наблюдений было рассчитано на основании средних различий QSM между группами и их стандартных отклонений [27]. В зависимости от распределения непрерывные числовые данные в независимых выборках сравнивались при помощи t-теста для независимых выборок или U-критерия Манна–Уитни. Анализ связи между показателями проводили с помощью рангового корреляционного анализа Кендалла (Tau-b) и частичного корреляционного анализа. Корреляция классифицировалась как очень сильная ($r=0,9-1,0$), сильная ($r=0,7-0,89$), средняя ($r=0,4-0,69$), слабая ($r=0,1-0,39$) и отсутствующая ($r<0,1$) [28]. Чувствительность и специфичность результатов оценивались посредством ROC-анализа. На основании площади под кривой (AUC) результаты расценивали как отличные (0,9–1,0), хорошие (0,8–0,89), удовлетворительные (0,7–0,79) и ненадежные (0,6–0,69) [29]. Результаты считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. Морфометрический анализ. В группе БА при сопоставлении с контрольной группой наиболее значительно уменьшался объем коры височных долей [-25,3%; 95% доверительный интервал (ДИ) от -19,6 до -31,2%], гиппокампов (-29,5%; 95% ДИ от -22,1 до -36,4%) и миндалевидных тел (-40,1%; 95% ДИ от -32,8 до -47,2%). Кроме этого, значимые различия между группами были выявлены в объеме хвостатых ядер, теменных долей и левого зрительного бугра (табл. 1). При ROC-анализе наиболее значимым ($AUC\geq 0,9$) для разграничения групп оказалось уменьшение объема левого гиппокампа, коры височных долей и миндалевидных тел обоих полушарий (табл. 2).

Количественное картирование восприимчивости (QSM). Значимое увеличение QSM в группе БА отмечалось в хвостатых ядрах, в скорлупе, в коре лобных и затылочных долей обоих полушарий, а также в коре височной и теменной долей левого полушария (см. табл. 1). Различий в QSM в гиппокампах и в миндалевидных телах между группами не наблюдалось, что было обусловлено значительным уменьшением объема этих структур. При проведении ROC-анализа наиболее значимой в дифференцировании групп была височная доля левого полушария (см. табл. 2).

Отношение QSM/объем. Определение отношения QSM/объем позволило рассчитать количественную магнит-

Таблица 1. Объем, QSM и отношение QSM/объем в группе БА и в контрольной группе
Table 1. Volume, QSM and QSM/volume ratio in the AD group and in the control group

Изучаемая область	Полушарие	Объем (воксели)		QSM (10^{-3})		QSM/объем (10^{-6})	
		БА (n=11)	КГ (n=12)	БА (n=11)	КГ (n=12)	БА (n=11)	КГ (n=12)
Миндалевидное тело	Правое	1124±437**	1786±292	0,034±0,009	0,033±0,005	28,9±5,2**	18,4±2,5
	Левое	904±245**	1611±238	0,038±0,013	0,035±0,004	42,1±5,7**	21,3±3,9
Хвостатое ядро	Правое	3172±650**	3447±442	0,033±0,009**	0,025±0,005	10,2±3,1**	7,1±1,9
	Левое	3117±600**	3374±440	0,029±0,005**	0,022±0,004	9,3±2,5**	6,6±1,8
Гиппокамп	Правое	3041±678**	4249±599	0,030±0,007	0,027±0,003	9,7±2,6**	6,4±1,1
	Левое	2951±514**	4198±517	0,031±0,005	0,028±0,005	10,7±2,9**	6,6±1,3
Бледный шар	Правое	1838±237	1959±212	0,038±0,013	0,034±0,007	20,9±6,6	17,1±2,9
	Левое	1889±311	1941±166	0,045±0,012	0,035±0,008	24,1±7,9	18,2±4,6
Скорлупа	Правое	3981±752	4615±675	0,039±0,011*	0,030±0,005	10,2±3,6*	6,3±1,2
	Левое	4040±783	4582±574	0,037±0,009*	0,029±0,005	9,7±3,4*	6,1±1,5
Зрительный бугор	Правое	5887±800	6558±663	0,022±0,004	0,020±0,003	3,8±0,8*	3,1±0,5
	Левое	6121±742*	6910±1013	0,021±0,003	0,021±0,003	3,6±0,7*	3,0±0,6
Лобная доля	Правое	63 796±6867	70 773±12 104	0,021±0,003**	0,017±0,002	0,31±0,07	0,25±0,07
	Левое	62 549±7691	70 618±11 556	0,021±0,004*	0,018±0,002	0,34±0,09*	0,26±0,05
Теменная доля	Правое	46 742±5230*	54 277±9673	0,018±0,002	0,019±0,003	0,39±0,07	0,36±0,12
	Левое	45 288±5371*	52 541±9429	0,0185±0,002*	0,017±0,002	0,41±0,08*	0,34±0,11
Височная доля	Правое	31 463±6686**	41 561±6694	0,022±0,004	0,020±0,002	0,71±0,22*	0,48±0,17
	Левое	32 135±4268**	42 650±7317	0,024±0,004**	0,018±0,002	0,73±0,23**	0,42±0,14
Затылочная доля	Правое	27 258±3863	31 511±5651	0,021±0,005**	0,017±0,004	0,77±0,19	0,55±0,11
	Левое	27 788±3407	31 538±4804	0,023±0,002**	0,019±0,002	0,69±0,21	0,60±0,13
Задняя поясная извилина	Правое	2518±403	2881±697	0,018±0,004	0,018±0,005	7,21±1,85	6,79±2,18
	Левое	2605±489	2936±694	0,018±0,003	0,021±0,004	6,71±1,91	6,14±1,75

Примечание. БА – группа пациентов с БА; КГ – контрольная группа. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия между группой БА и КГ; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

ную восприимчивость в одном вокселе. В группе БА в большинстве областей QSM в вокселе была больше, чем в контрольной группе. Значимые различия отмечались в миндалевидных телах, хвостатых ядрах, гиппокампах, скорлупе, зрительных буграх и в коре височных долей обоих полушарий, а также в коре левой лобной и теменной долей (см. табл. 1). По данным ROC-анализа было установлено, что наибольшую чувствительность и специфичность в разграничении групп имели гиппокампы и височные доли обоих полушарий (см. табл. 2). В целом отношение QSM/объем обладало большей чувствительностью и специфичностью, чем только QSM, особенно в областях ГМ с выраженной гипотрофией (рис. 3 и 4).

Шкала MoCA и морфометрический анализ. По результатам рангового корреляционного анализа были выявлены средние достоверные связи между общим баллом по шкале MoCA и объемом миндалевидного тела, гиппокампа и коры височной доли левого полушария (табл. 3).

Шкала MoCA и количественное картирование восприимчивости. При сопоставлении результатов шкалы MoCA и значений QSM средняя обратная связь между этими показателями была выявлена в хвостатых ядрах и скорлупе обоих полушарий, а также в левой височной

доле. В остальных областях связи были слабыми (в том числе и статистически значимыми) или отсутствовали (см. табл. 3).

Шкала MoCA и отношение QSM/объем. Более информативным оказалось сопоставление шкалы MoCA и отношения QSM/объем. Средние отрицательные связи между этими показателями наблюдались в хвостатых ядрах и гиппокампах обоих полушарий, в скорлупе и в височной доле левого полушария, а также в затылочной доле правого полушария (см. табл. 3).

Обсуждение. Несмотря на то что первые данные о повышении содержания ионов железа при БА были получены более 60 лет назад [2, 3], их роль в патогенезе и прогрессировании БА остается открытой. S. Lee и G.G. Kovacs [30] рассматривают три варианта роли железа при БА: 1) накопление железа является следствием отложения β -амилоида и образования тау-НФК; 2) накопление железа запускает отложение β -амилоида и образование тау-НФК и предшествует им; 3) накопление железа, β -амилоида и тау-НФК протекает параллельно и незначительно связано между собой.

Внедрение в клиническую практику метода количественного картирования восприимчивости позволило при-

Таблица 2. Результаты ROC-анализа объема, QSM и отношения QSM/объем между группой БА и контрольной группой

Table 2. Results of ROC analysis of volume, QSM, and the QSM/volume ratio between the AD group and the control group

Исследуемая область	Полушарие	Объем (воксели)				QSM (10^{-3})				QSM/объем (10^{-6})			
		SE	SP	AUC	z	SE	SP	AUC	z	SE	SP	AUC	z
Миндалевидное тело	Правое	88,4	91,6	0,902**	5,361	57,5	73,8	0,527	0,202	72,3	95,1	0,855**	4,027
	Левое	90,7	94,3	0,990**	38,123	54,2	86,4	0,550	0,338	76,9	93,6	0,891**	5,544
Хвостатое ядро	Правое	54,7	84,3	0,629	1,021	81,0	90,7	0,823**	3,223	71,7	91,3	0,810*	2,759
	Левое	37,3	90,8	0,636	0,905	78,4	93,6	0,886**	5,471	68,4	96,2	0,873**	4,855
Гиппокамп	Правое	83,7	94,0	0,886**	4,683	57,5	82,8	0,686	1,495	90,7	91,4	0,955**	10,831
	Левое	97,8	89,1	0,939**	8,258	63,9	75,1	0,663	1,510	91,9	92,7	0,964**	13,471
Бледный шар	Правое	72,7	64,0	0,655	1,232	46,6	87,3	0,595	0,725	67,2	86,4	0,659	1,288
	Левое	45,7	83,7	0,575	0,395	52,0	90,1	0,723	1,929	81,9	80,9	0,789*	2,554
Скорлупа	Правое	44,8	89,2	0,732*	2,056	65,2	86,2	0,821*	2,686	72,7	88,2	0,791*	2,550
	Левое	43,4	94,0	0,718	1,839	72,9	89,8	0,786*	2,535	68,4	85,4	0,809**	3,010
Зрительный бугор	Правое	72,6	71,4	0,745*	2,198	79,1	51,6	0,673	1,326	75,1	72,3	0,768*	2,535
	Левое	63,1	83,8	0,791*	2,719	83,9	47,2	0,632	1,028	81,0	70,9	0,786*	2,745
Лобная доля	Правое	81,8	82,7	0,759*	2,219	74,7	87,2	0,805**	3,167	67,9	86,2	0,818**	3,125
	Левое	87,1	84,4	0,773*	2,180	58,2	91,0	0,811**	3,029	63,4	88,9	0,805*	2,994
Теменная доля	Правое	93,6	66,0	0,807*	2,710	72,5	59,7	0,605	0,799	86,9	67,0	0,686	1,392
	Левое	91,3	63,7	0,782*	2,452	69,5	68,4	0,764*	2,395	90,1	82,4	0,805*	2,746
Височная доля	Правое	94,9	88,3	0,908**	4,783	48,1	91,6	0,718	1,711	94,6	83,8	0,882**	4,305
	Левое	95,6	90,7	0,921**	4,779	93,7	90,4	0,923**	7,024	97,2	90,4	0,945**	7,846
Затылочная доля	Правое	85,7	62,6	0,719	1,573	81,8	83,8	0,873	4,739	83,1	90,0	0,932**	8,019
	Левое	89,9	66,1	0,703	1,663	72,6	80,3	0,845	4,111	86,7	84,1	0,782*	2,375
Задняя поясная извилина	Правое	54,6	83,5	0,691	1,525	82,0	59,4	0,595	0,705	81,5	48,7	0,564	0,470
	Левое	72,7	77,2	0,673	1,367	72,8	65,1	0,786*	2,688	73,9	63,2	0,618	0,904

Примечание. SE – чувствительность; SP – специфичность; z – z-статистика. Полу жирным шрифтом выделены значения AUC $\geq 0,9$. Статистически значимые различия между группой БА и КГ: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

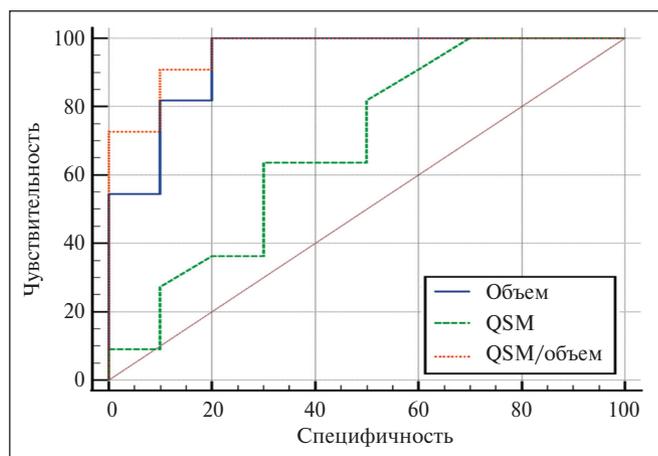


Рис. 3. Сравнительный ROC-анализ результатов морфометрии, QSM и отношения QSM/объем левого гиппокампа:

- 1) объем – QSM: $\Delta AUC - 0,250 \pm 0,151$; 95% ДИ $0,046 - 0,546$; $z=1,655$; $p=0,0980$;
- 2) QSM/объем – QSM: $\Delta AUC - 0,277 \pm 0,105$; 95% ДИ $0,071 - 0,483$; $z=2,636$; $p=0,0084$;
- 3) объем – QSM/объем: $\Delta AUC - 0,027 \pm 0,062$; 95% ДИ от $-0,094$ до $0,149$; $z=0,438$; $p=0,6615$

Fig. 3. Comparative ROC analysis of morphometry, QSM, and QSM/volume results for the left hippocampus.

- 1) volume – QSM: $\Delta AUC - 0.250 \pm 0.151$; 95% CI $0.046 - 0.546$; $z=1.655$; $p=0.0980$;
- 2) QSM/volume – QSM: $\Delta AUC - 0.277 \pm 0.105$; 95% CI $0.071 - 0.483$; $z=2.636$; $p=0.0084$;
- 3) volume – QSM/volume: $\Delta AUC - 0.027 \pm 0.062$; 95% CI from -0.094 to 0.149 ; $z=0.438$; $p=0.6615$

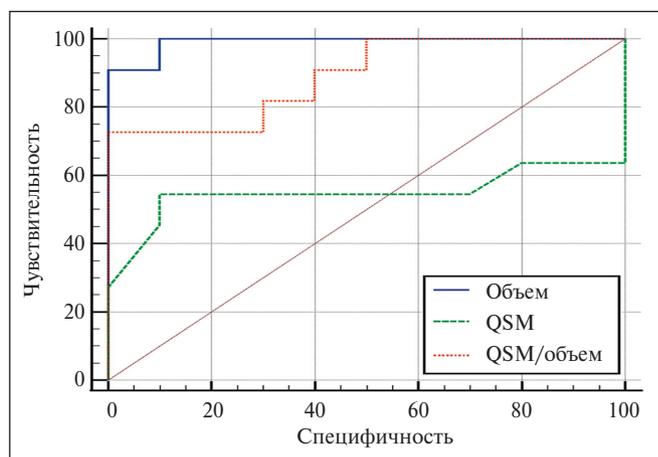


Рис. 4. Сравнительный ROC-анализ результатов морфометрии, QSM и отношения QSM/объем левого миндалевидного тела:

- 1) объем – QSM: $\Delta AUC - 0,441 \pm 0,147$; 95% ДИ $0,153 - 0,729$; $z=2,997$; $p=0,0027$;
- 2) QSM/объем – QSM: $\Delta AUC - 0,341 \pm 0,127$; 95% ДИ $0,091 - 0,591$; $z=2,675$; $p=0,0075$;
- 3) объем – QSM/объем: $\Delta AUC - 0,100 \pm 0,064$; 95% ДИ от $-0,025$ до $0,225$; $z=1,563$; $p=0,118$

Fig. 4. Comparative ROC analysis of morphometry results, QSM, and the QSM/volume ratio of the left amygdala:

- 1) volume – QSM: $\Delta AUC - 0.441 \pm 0.147$; 95% CI $0.153 - 0.729$; $z=2.997$; $p=0.0027$;
- 2) QSM/volume – QSM: $\Delta AUC - 0.341 \pm 0.127$; 95% CI $0.091 - 0.591$; $z=2.675$; $p=0.0075$;
- 3) volume – QSM/volume: $\Delta AUC - 0.100 \pm 0.064$; 95% CI from -0.025 to 0.225 ; $z=1.563$; $p=0.118$

жизненно с высокой точностью изучать пространственное и количественное распределение железа в ГМ [16–18]. Особенностью настоящего исследования был не только расчет морфометрических показателей и суммарного QSM в пределах изучаемой области, но и интеграция данных индивидуальной морфометрии, QSM и QSM/объем в единую систему координат, что позволило провести анализ связи этих параметров с изменением общего балла по шкале MoCA.

Морфометрический анализ. При морфометрическом анализе было выявлено значимое уменьшение объема большинства областей ГМ в группе БА. Наиболее значимым для дифференциации групп было уменьшение объема миндалевидных тел и коры височных долей обоих полушарий, а также уменьшение объема левого гиппокампа, что в целом согласуется с выполненными ранее исследованиями с поправкой на стадию и вариант БА [19, 31, 32].

Таблица 3. Ранговый корреляционный анализ (Kendall's Tau-b) между общим баллом по шкале MoCA, объемом изучаемой области, QSM и отношением QSM/объем

Table 3. Rank correlation analysis (Kendall's Tau-b) between the total score on the MoCA scale, the volume of the studied area, QSM and the QSM/volume ratio

Исследуемая область	Полушарие	Объем (воксели)	QSM (10 ⁻³)	QSM/объем (10 ⁻⁴)
Миндалевидное тело	Правое	0,392*	0,084	-0,272
	Левое	0,459**	0,019	-0,340*
Хвостатое ядро	Правое	0,204	-0,429**	-0,452**
	Левое	0,126	-0,478**	-0,511**
Гиппокамп	Правое	0,388*	-0,207	-0,472**
	Левое	0,473**	-0,113	-0,459**
Бледный шар	Правое	0,117	-0,094	-0,180
	Левое	0,087	-0,279	-0,337*
Скорлупа	Правое	0,200	-0,451*	-0,350*
	Левое	0,233	-0,469*	-0,433*
Зрительный бугор	Правое	0,233	-0,091	-0,229
	Левое	0,330*	-0,173	-0,316*
Лобная доля	Правое	0,295	-0,243	-0,286
	Левое	0,324*	-0,311	-0,346*
Височная доля	Правое	0,379*	-0,231	-0,371*
	Левое	0,437**	-0,498**	-0,461**
Теменная доля	Правое	0,320*	0,124	-0,128
	Левое	0,262	-0,325*	-0,321*
Затылочная доля	Правое	0,340*	-0,335*	-0,415**
	Левое	0,388*	-0,344*	-0,324*
Задняя поясная извилина	Правое	0,214	0,322	0,047
	Левое	0,165	0,361	-0,155

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены корреляционные связи средней силы. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Количественное картирование восприимчивости. При анализе результатов QSM в группе БА было установлено его повышение почти в половине изученных областей, что ранее было показано в ряде исследований [20, 33]. Важно отметить, что QSM определяется в границах изучаемой области и поэтому в определенной степени зависит от ее объема. В этих случаях для разграничения групп более специфичным и чувствительным был морфометрический анализ.

Также в ряде областей ГМ была отмечена обратная корреляция между QSM и общим баллом по шкале MoCA, что косвенно позволяет предполагать роль отложений железа в когнитивном снижении при БА. В ранее выполненных исследованиях повышение QSM и его ассоциация с когнитивным снижением были выявлены не только в этих, но и в других областях ГМ [19, 21]. Различия в результатах, так же как и при оценке морфометрических показателей, вероятно, могут быть объяснены стадией и фенотипом БА. Так, D. Li и соавт. [33] установили увеличение числа областей с повышением значений QSM по мере нарастания когнитивного снижения от умеренных когнитивных нарушений до деменции. Кроме того, у лиц с умеренными когнитивными нарушениями по данным QSM MPT (7,0 T) и позитронно-эмиссионной томографии с ¹¹C-Pittsburgh compound B (¹¹C-PiB) было выявлено совпадение областей максимального повышения QSM и отложений β -амилоида [34]. Согласно результатам нашего исследования, наиболее специфичным и чувствительным для БА оказалось повышение показателей QSM в височной доле левого полушария. В других отделах ГМ специфичность и чувствительность повышения QSM были ниже, что совпадало с данными H.G. Kim и соавт. [35].

Отношение QSM/объем. Расчет отношения QSM/объем позволил определить количественное картирование восприимчивости в одном вокселе и опосредованно концентрацию железа. Согласно полученным результатам, от-

ношение QSM/объем позволяло более точно дифференцировать группу БА и контрольную группу, в том числе по степени когнитивного снижения. В первую очередь это относилось к областям ГМ с выраженной атрофией – миндалинным телам, гиппокампам и левой височной доле. Отношение QSM/объем более надежно, чем суммарное QSM, коррелировало с состоянием КФ по шкале MoCA. На момент публикации данной статьи имелось только одно исследование с расчетом отношения QSM/объем, в котором была показана ассоциация между отношением QSM/объем (мл) и снижением КФ применительно к определенным отделам гиппокампа [26]. Основным отличием нашего исследования был расчет объема в вокселях, что позволяло получить более точную информацию о значениях QSM в единице объема. Кроме этого, мы провели расчет QSM/объем не только в гиппокампе, но и в других областях ГМ.

Заключение. Таким образом, в результате исследования была показана связь между морфометрическими показателями, методом количественного картирования восприимчивости и состоянием КФ при БА. Расчет отношения QSM/объем позволил более точно интерпретировать результаты QSM MPT в изучаемой области и косвенно оценивать концентрацию ионов железа в одном вокселе. Для ряда областей ГМ объем области и отношение QSM/объем имели лучшую чувствительность и специфичность, чем QSM. Дальнейшие исследования с применением QSM MPT позволят углубить знания о роли железа в развитии БА, а также смогут улучшить диагностику и оказать влияние на разработку новых направлений лечения БА [36].

Ограничением данного исследования является небольшой размер обеих групп. Также важно учитывать, что, несмотря на ведущий вклад ионов железа в показатели QSM, последние в определенной степени зависят от наличия в изучаемой области ГМ и других парамагнитных веществ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ayton S, Portbury S, Kalinowski P, et al. Regional brain iron associated with deterioration in Alzheimer's disease: a large cohort study and theoretical significance. *Alzheimers Dement.* 2021 Jul;17(7):1244-56. doi: 10.1002/alz.12282
2. Goodman L. Alzheimer's disease; a clinicopathologic analysis of twenty-three cases with a theory on pathogenesis. *J Nerv Ment Dis.* 1953;118:97-130.
3. Hallgren B, Sourander P. The non-haemin iron in the cerebral cortex in Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 1960 Jun;5:307-10. doi: 10.1111/j.1471-4159.1960.tb13369.x
4. Leskovic AC, Kretlow A, Lanzirrotti A, et al. Increased brain iron coincides with early plaque formation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2011 Mar 1;55(1):32-8. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.073
5. Everett J, Cespedes E, Shelford LR, et al. Ferrous iron formation following the co-aggregation of ferric iron and the Alzheimer's disease peptide β -amyloid (1-42). *J R Soc Interface.* 2014 Mar 26;11(95):20140165. doi: 10.1098/rsif.2014.0165
6. Telling ND, Everett J, Collingwood JF, et al. Iron biochemistry is correlated with amyloid plaque morphology in an established mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Chem Biol.* 2017 Oct 19;24(10):1205-15.e3. doi: 10.1016/j.chembiol.2017.07.014
7. Jiang D, Li X, Williams R, et al. Ternary complexes of iron, amyloid-beta, and nitrilotriacetic acid: binding affinities, redox properties, and relevance to iron-induced oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochemistry.* 2009 Aug 25;48(33):7939-47. doi: 10.1021/bi900907a
8. Spotorno N, Acosta-Cabronero J, Stomrud E, et al. Relationship between cortical iron and tau aggregation in Alzheimer's disease. *Brain.* 2020 May 1;143(5):1341-9. doi: 10.1093/brain/awaa089
9. Cogswell PM, Wiste HJ, Senjem ML, et al. Associations of quantitative susceptibility mapping with Alzheimer's disease clinical and imaging markers. *Neuroimage.* 2021 Jan 1;224:117433. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117433
10. Wan W, Cao L, Kalionis B, et al. Iron deposition leads to hyperphosphorylation of tau and disruption of insulin signaling. *Front Neurol.* 2019 Jun 19;10:607. doi: 10.3389/fneur.2019.00607
11. Bao WD, Pang P, Zhou XT, et al. Loss of ferroportin induces memory impairment by promoting ferroptosis in Alzheimer's disease. *Cell Death Differ.* 2021 May;28(5):1548-62. doi: 10.1038/s41418-020-00685-9
12. An X, He J, Xie P, et al. The effect of tau K677 lactylation on ferritinophagy and ferroptosis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med.* 2024 Nov 1;224:685-706. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.09.021
13. Madsen SJ, DiGiacomo PS, Zeng Y, et al. Correlative microscopy to localize and characterize iron deposition in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep.* 2020 Dec 21;4(1):525-36. doi: 10.3233/ADR-200234

14. Ayton S, Wang Y, Diouf I, et al. Brain iron is associated with accelerated cognitive decline in people with Alzheimer pathology. *Mol Psychiatry*. 2020 Nov;25(11):2932-41. doi: 10.1038/s41380-019-0375-7
15. De Rochefort L, Liu T, Kressler B, et al. Quantitative susceptibility map reconstruction from MR phase data using Bayesian regularization: validation and application to brain imaging. *Magn Reson Med*. 2010 Jan;63(1):194-206. doi: 10.1002/mrm.22187
16. Langkammer C, Schweser F, Krebs N, et al. Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study. *Neuroimage*. 2012 Sep;62(3):1593-9. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.05.049
17. Zheng W, Nichol H, Liu S, et al. Measuring iron in the brain using quantitative susceptibility mapping and X-ray fluorescence imaging. *Neuroimage*. 2013 Sep;78:68-74. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.022
18. Sun H, Walsh AJ, Lebel RM, et al. Validation of quantitative susceptibility mapping with Perls' iron staining for subcortical gray matter. *Neuroimage*. 2015 Jan 15;105:486-92. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.11.010
19. Yang A, Du L, Gao W, et al. Associations of cortical iron accumulation with cognition and cerebral atrophy in Alzheimer's disease. *Quant Imaging Med Surg*. 2022 Sep;12(9):4570-86. doi: 10.21037/qims-22-7
20. Chen H, Yang A, Huang W, et al. Associations of quantitative susceptibility mapping with cortical atrophy and brain connectome in Alzheimer's disease: a multi-parametric study. *Neuroimage*. 2024 Apr 15;290:120555. doi: 10.1016/j.neuroimage.2024.120555
21. Zhi Y, Huang T, Liu S, et al. Correlation between iron deposition and cognitive function in mild to moderate Alzheimer's disease based on quantitative susceptibility mapping. *Front Aging Neurosci*. 2024 Oct 16;16:1485530. doi: 10.3389/fnagi.2024.1485530
22. You P, Li X, Wang Z, et al. Characterization of brain iron deposition pattern and its association with genetic risk factor in Alzheimer's disease using susceptibility-weighted imaging. *Front Hum Neurosci*. 2021 Jun 7;15:654381. doi: 10.3389/fnhum.2021.654381
23. Henschel L, Conjeti S, Estrada S, et al. FastSurfer – A fast and accurate deep learning based neuroimaging pipeline. *Neuroimage*. 2020 Oct 1;219:117012. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117012
24. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006 Jul 1;31(3):968-80. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.021
25. Li W, Wu B, Liu C. Quantitative susceptibility mapping of human brain reflects spatial variation in tissue composition. *Neuroimage*. 2011 Apr 15;55(4):1645-56. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.088
26. Zhou J, Wearn A, Huck J, et al; PREVENT-AD Research Group. Iron deposition and distribution across the hippocampus is associated with pattern separation and pattern completion in older adults at risk for Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2024 May 8;44(19):e1973232024. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1973-23.2024
27. Julious SA. Sample sizes for clinical trials with normal data. *Stat Med*. 2004 Jun 30;23(12):1921-86. doi: 10.1002/sim.1783
28. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesth Analg*. 2018 May;126(5):1763-8. doi: 10.1213/ANE.0000000000002864
29. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol*. 2022 Feb;75(1):25-36. doi: 10.4097/kja.21209
30. Lee S, Kovacs GG. The irony of iron: the element with diverse influence on neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 12;25(8):4269. doi: 10.3390/ijms25084269
31. Kunst J, Marecek R, Klobusiakova P, et al. Patterns of grey matter atrophy at different stages of Parkinson's and Alzheimer's diseases and relation to cognition. *Brain Topogr*. 2019 Jan;32(1):142-60. doi: 10.1007/s10548-018-0675-2
32. Wu Y, Wu X, Wei Q, et al. Differences in cerebral structure associated with depressive symptoms in the elderly with Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2020 May 12;12:107. doi: 10.3389/fnagi.2020.00107
33. Li D, Liu Y, Zeng X, et al. Quantitative study of the changes in cerebral blood flow and iron deposition during progression of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2020;78(1):439-52. doi: 10.3233/JAD-200843
34. Van Bergen JM, Li X, Hua J, et al. Colocalization of cerebral iron with Amyloid beta in mild cognitive impairment. *Sci Rep*. 2016 Oct 17;6:35514. doi: 10.1038/srep35514
35. Kim HG, Park S, Rhee HY, et al. Quantitative susceptibility mapping to evaluate the early stage of Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2017 Aug 24;16:429-38. doi: 10.1016/j.nicl.2017.08.019
36. Chen LL, Fan YG, Zhao LX, et al. The metal ion hypothesis of Alzheimer's disease and the anti-neuroinflammatory effect of metal chelators. *Bioorg Chem*. 2023 Feb;131:106301. doi: 10.1016/j.bioorg.2022.106301

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

28.05.2025 / 01.09.2025 / 02.09.2025

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.

Долгушин М.Б. <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>

Мартынов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>

Дворянчиков А.В. <https://orcid.org/0009-0009-0678-7821>

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

Кузнецов А.А. <https://orcid.org/0009-0008-9867-4236>

Сашин Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-0431-2610>

Наделяев Р.В. <https://orcid.org/0009-0005-7367-9311>

Таирова Р.Т. <https://orcid.org/0000-0002-4174-7114>

Роль микробиома кишечника при рассеянном склерозе



Кожиева М.Х.¹, Бойко А.Н.^{1,2}

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

¹Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ²Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1

Изучение иммунорегуляторной роли микробиома кишечника при аутоиммунных заболеваниях является актуальной задачей современной медицины.

Цель исследования – изучить роль микробиома кишечника человека в механизмах развития рассеянного склероза (РС) и в формировании ответа на иммуномодулирующую терапию.

Материал и методы. В исследование включено 100 человек – 80 пациентов с РС, из них 65 – с ремиттирующим РС (РРС) и 15 – с первично-прогрессирующим РС (ППРС), все до назначения глюкокортикоидной терапии, а также 20 здоровых людей того же возраста. Микробиом кишечника исследован с помощью анализа гена 16S рРНК. Оценивали влияние пола, длительности и тяжести РС, получаемой терапии, наличия фактора риска утяжеления РС – курения, наличие в генотипе фактора предрасположенности – гаплогруппы DR2(15).

Результаты. Для РС, независимо от пола, длительности заболевания, типа течения, получаемого лечения и других клинико-демографических характеристик, в целом характерно повышение содержания редких форм бактерий типа Verrucomicrobia и соответствующих классов, порядков и семейств, а также снижение уровня бутиратпродуцирующей бактерии рода Roseburia, обладающей противовоспалительным эффектом. Микробиом больных РС мужского пола более обогащен микроорганизмами, как и у женщин в контроле, что можно расценивать как один из компенсаторных противовоспалительных механизмов, снижающих распространение РС у мужчин. При небольшой длительности РС в микробиоме кишечника преобладали бактерии классов Erysipelotrichia, Verrucomicrobiae и Deltaproteobacteria, причем последние два характерны для всех типов РС, что указывает на их роль в формировании предрасположенности к РС; при нарастании длительности РС повышалось содержание бактерий рода Phascolarctobacterium, а типичное для РС снижение уровня бактерий рода Roseburia и OTU_825 (Roseburia_intestinalis) не зависело от длительности РС. При нарастании тяжести РС по шкале EDSS отмечено преобладание редких форм класса Verrucomicrobiae, семейства Verrucomicrobiaceae. У тяжелых больных с EDSS ≥4,5 балла отмечено преобладание бактерий класса unc_Bacteroidetes. При ПППРС, как более неблагоприятном типе течения РС, значимо повышены (и по сравнению с РРС, и по сравнению с контролем) уровни бактерий семейства Desulfovibrionaceae, рода Akkermansia и OTU_30 (Akkermansia_tuciniphila) и снижен уровень OTU_825 (Roseburia_intestinalis) – он еще ниже, чем при типичном ремиттирующем течении РС, что указывает на более неблагоприятное течение РС с преобладанием нейродегенеративного процесса.

При обострении РРС выявлено статистически значимое увеличение присутствия типа Proteobacteria и других классов, семейств и родов бактерий, связанных с воспалением, что указывает на участие микробиома не только в формировании предрасположенности, но и в кратковременном повышении активности аутоиммунного воспаления, что приводит к обострению патологического процесса в ткани мозга.

Многие отличия микробиома кишечника пациентов РС от такового представителей контрольной группы были наиболее значимы в группе курильщиков; повышение присутствия в микробиоме кишечника бактерий семейства Verrucomicrobiaceae при РС наиболее заметно у носителей генетического маркера HLA-DRB1-2(15), повышающего риск развития РС.

Терапия высокодозными бета-интерферонами может изменять состав микробиома кишечника, возможно, за счет роста микробиома с противовоспалительными свойствами, в частности родов Holdemanella и Megasphaera, а также бутиратпродуцирующих бактерий OTU_33 (unc_Lachnospiraceae).

Заключение. Микробиом кишечника играет важную роль в формировании особенностей течения и ответа на терапию при РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; микробиом кишечника; особенности течения; курение; ответ на терапию ПИТРС.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для цитирования: Кожиева МХ, Бойко АН. Роль микробиома кишечника при рассеянном склерозе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):29–38. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-29-38>

The role of the gut microbiome in multiple sclerosis

Kozhieva M.Kh.¹, Boyko A.N.^{1,2}

¹Federal Center for Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ²Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

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

Studying the immunoregulatory role of the gut microbiome in autoimmune diseases is a pressing issue in modern medicine.

Objective: to study the role of the human gut microbiome in the mechanisms of multiple sclerosis (MS) development and in the formation of response to immunomodulatory therapy.

Material and methods. The study included 100 people – 80 patients with MS, 65 of whom had relapsing-remitting MS (RRMS) and 15 had primary-progressive MS (PPMS), all before being prescribed glucocorticoid therapy, as well as 20 healthy people of the same age. The gut microbiome was studied using 16S rRNA gene analysis. The influence of gender, duration and severity of MS, therapy received, the presence of a risk factor for MS exacerbation (smoking), and the presence of a predisposing factor in the genotype (DR2(15) haplotype) were assessed.

Results. For MS, regardless of gender, disease duration, type of course, treatment received, and other clinical and demographic characteristics, there is generally an increase in the content of rare forms of bacteria of the Verrucomicrobia type and related classes, orders, and families, as well as a decrease in the level of butyrate-producing bacteria of the genus *Roseburia*, which has an anti-inflammatory effect. The microbiome of male MS patients is more enriched with microorganisms, as in women in the control group, which can be regarded as one of the compensatory anti-inflammatory mechanisms that reduce the spread of MS in men. In cases of short-term MS, the gut microbiome was dominated by bacteria of the classes *Erysipelotrichia*, *Verrucomicrobiae* and *Deltaproteobacteria*, with the latter two being characteristic of all types of MS, indicating their role in the formation of a predisposition to MS; As the duration of MS increased, the content of bacteria of the genus *Phascolarctobacterium* increased, while the decrease in the level of bacteria of the genus *Roseburia* and OTU_825 (*Roseburia_intestinalis*), typical for MS, did not depend on the duration of MS. As the severity of MS increased on the EDSS scale, a predominance of rare forms of the class *Verrucomicrobiae*, family *Verrucomicrobiaceae*, was noted. In severe patients with EDSS ≥ 4.5 points, a predominance of bacteria of the class *unc_Bacteroidetes* was noted. In PPMS, as a more unfavourable type of MS course, the levels of bacteria of the *Desulfobivriaceae* family, *Akkermansia* genus and OTU_30 (*Akkermansia_muciniphila*) were significantly increased (both compared to PPMS and compared to the control), and the level of OTU_825 (*Roseburia_intestinalis*) are significantly increased (compared to both PPMS and the control group), while the level of OTU_825 (*Roseburia_intestinalis*) is even lower than in typical relapsing MS, indicating a more unfavourable course of MS with a predominance of the neurodegenerative process.

During exacerbation of PPMS, a statistically significant increase in the presence of *Proteobacteria* and other classes, families and genera of bacteria associated with inflammation, indicating the involvement of the microbiome not only in the formation of predisposition, but also in a short-term increase in the activity of autoimmune inflammation, leading to an exacerbation of the pathological process in brain tissue.

Many differences between the gut microbiome of MS patients and that of the control group were most significant in the group of smokers. An increase in the presence of *Verrucomicrobiaceae* bacteria in the gut microbiome in MS was most noticeable in carriers of the HLA-DRB1-2(15) genetic marker, which increases the risk of developing MS.

High-dose IFN therapy may alter the composition of the gut microbiome, possibly due to the growth of anti-inflammatory microbiome, particularly *Holdemanella* and *Megasphaera*, as well as butyrate-producing bacteria OTU_33 (*unc_Lachnospiraceae*).

Conclusion. The gut microbiome plays an important role in shaping the course and response to treatment in MS.

Keywords: multiple sclerosis; gut microbiome; disease characteristics; smoking; response to PITRS.

Contacts: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For citation: Kozhieva MKh, Boyko AN. The role of the gut microbiome in multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(5):29–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-29-38>

Рассеянный склероз (РС) является одной из наиболее социально значимых проблем практической неврологии с не до конца выясненными этиологическими и патогенетическими факторами. РС считается мультифакторным заболеванием, подразумевающим воздействие внешних факторов, прежде всего инфекционных агентов (вирус Эпштейна–Барр, ретровирусы), курения, недостатка витамина D, изменения кишечного микробиома, а также генетической предрасположенности [1, 2].

С появлением первых метагеномных исследований была предпринята попытка выявить устойчивые типы кишечной микробиоты, по аналогии с группами крови. В 2011 г. опубликована работа, в которой было показано существование доминирующих микробных сообществ, населяющих кишечник: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus* [3]. Количество микроорганизмов и видовое разнообразие отделов желудочно-кишечного тракта различаются [4], 70% бактерий находятся в толстом кишечнике [5]. Более 99% генома микробиоты кишечника, также известного как микробиом, составляют бактерии. Представителей микробиоты классифицируют посредством традиционной биологической систематики (тип –

класс – отряд – семейство – род – вид). Кроме того, в кишечнике присутствуют археи, в основном вид *Methanobrevibacter* [6, 7]. Кишечный микробиом представлен 709 родами бактерий, из которых бактерии немногим более 10 родов составляют 70–90% всего родового состава [6, 8]. Эукариотическая часть микробиоты представлена грибами (преимущественно *Candida* spp.) [9] и простейшими. Помимо прокариот и эукариот желудочно-кишечный тракт населяют вирусы (в основном бактериофаги) [10, 11].

Результаты предшествующих исследований микробиома кишечника при РС показали разнонаправленность изменений в разных популяциях [12–14]. Понимание нормы и патологии в данном контексте до сегодняшнего дня остается предметом дискуссий. Микробиом кишечника активно участвует в иммунорегуляции, в том числе в регуляции врожденного иммунитета в ткани мозга, осуществляя работу оси «мозг – кишечник» [13–15]. В России систематический анализ состава микробиома кишечника в популяции пациентов РС ранее не проводился.

Цель исследования – изучить роль микробиома кишечника человека в механизмах развития РС в популяции

г. Москвы и в формировании ответа на иммуномодулирующую терапию.

Материал и методы. Всего в исследование были включены 100 человек, из них 80 больных с диагнозом РС по критериям McDonald в модификации 2010 и 2017 гг. [16, 17], 20 человек составили группу здорового контроля (контрольная группа). Забор материала проводился не ранее чем за месяц до назначения глюкокортикоидов.

Из 80 больных РС было 29 мужчин и 51 женщина в возрасте от 20 до 55 лет (медиана – 30 лет). Длительность заболевания на момент исследования составляла до 15 лет (медиана – 4 года). Соответственно больные были разделены по продолжительности заболевания РС: ≤5 лет и >5 лет. Ремиттирующий тип течения РС (РРС) был у 65 больных, первично-прогрессирующий РС (ППРС) – у 15 больных. Из 65 больных с РРС 35 находились в стадии клинической ремиссии, а 30 – в стадии обострения (все – до назначения глюкокортикоидов).

Из 65 пациентов с РРС 45 получали патогенетическую терапию препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), а именно – высокодозные интерфероны-бета (ИФНβ), а 20 пациентов с РРС по разным причинам пока не принимали ПИТРС.

Все больные проходили клинический осмотр с оценкой неврологического статуса и уровня инвалидизации по Расширенной шкале статуса инвалидизации пациента (Expanded Disability Status Scale, EDSS). С учетом тяжести состояния больных они были разделены на две группы. В первую группу вошли 65 больных с EDSS <4,0 баллов, во вторую группу – 15 больных с EDSS ≥4,5 балла. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Принимая во внимание известный фактор риска развития и прогрессирования РС (курение), пациенты также были разделены на курильщиков (n=57) и некурящих (n=23).

Исследование генетических факторов по HLA (*HLA-DRB1-2(15)*) проводили совместно с сотрудниками кафедры молекулярной биологии и биотехнологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Использовали ДНК от тех же больных с диагнозом РС, которые принимали участие в исследовании микробиома кишечника.

Таблица 2. *Анализ таксономического состава микробиома кишечника у пациентов с РС и в контрольной группе*

Table 2. *Analysis of the taxonomic composition of the gut microbiome in patients with MS and in the control group*

Показатель	Пациенты с РС (n=80) 1	Контрольная группа (n=20) 2	p ₁₋₂	Направление изменений уровня
<i>Tun</i>				
<i>Verrucomicrobia</i>	0,10	0,01	0,023	↑
<i>Класс</i>				
<i>Verrucomicrobiae</i>	0,10	0,01	0,015	↑
<i>Deltaproteobacteria</i>	0,20	0,10	0,021	↑
<i>Порядок</i>				
<i>Verrucomicrobiales</i>	0,08	0,01	0,018	↑
<i>Семейство</i>				
<i>Acidaminococcaceae</i>	1,10	0,42	0,038	↑
<i>Eubacteriaceae</i>	1,06	0,61	0,030	↑
<i>Verrucomicrobiaceae</i>	0,07	0,01	0,021	↑
<i>Desulfovibrionaceae</i>	0,18	0,07	0,009	↑
<i>Под</i>				
<i>Roseburia</i>	0,02	0,66	0,028	↓
<i>Eubacterium</i>	0,84	0,59	0,031	↑
<i>Akkermansia</i>	0,07	0,01	0,015	↑
<i>OTU</i>				
<i>OTU_25 (Bacteroides_uniformis)</i>	0,47	1,12	0,025	↓
<i>OTU_30 (Akkermansia_muciniphila)</i>	0,07	0,01	0,016	↑
<i>OTU_825 (Roseburia_intestinalis)</i>	0,01	0,07	0,01	↓
<i>OTU_33 (unc_Lachnospiraceae)</i>	0,04	0,00	0,034	↑

Примечание. Здесь и далее представлены только показатели со статистически значимым отличием больных РС от контрольной группы.

Таблица 1. *Клинико-демографические характеристики пациентов с РС на момент включения в исследование*

Table 1. *Clinical and demographic characteristics of patients with MS at the time of inclusion in the study*

Показатель	Пациенты с РС		
	ремиссия (n=35)	обострение (n=30)	ППРС (n=15)
Возраст, годы:			
<30	16	24	2
≥30	19	6	13
Пол:			
мужчины	14	6	9
женщины	21	24	6
EDSS, баллы:			
<4	34	29	2
≥4,5	1	1	13
Длительность РС, годы:			
<5	19	18	7
≥5	16	12	8

Микробиом кишечника исследован с помощью анализа гена *16S rPHK* в лаборатории Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН.

В контрольную группу вошли 20 здоровых доноров (6 мужчин и 14 женщин). Всем добровольцам проводился стандартный неврологический осмотр, сбор анамнеза с целью исключения заболеваний, способных повлиять на состав микробиома кишечника. В контрольной группе сопутствующих заболеваний не было выявлено.

Все обследуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Статистическая обработка данных. Полученные результаты статистически обработаны в программном обеспечении Statistica v.13. Для сравнения двух групп по одному признаку применялся критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты. При анализе общего видового состава микробиома у исследуемых идентифицировано 1256 различных микроорганизмов, из которых 1252 составляли бактерии, остальные четыре представляли собой тип *Euryarchaeota*, домен *Archaea*. Доминирующими типами

оказались *Firmicutes* (68% от общего числа OTU), *Bacteroidetes* (12%).

При оценке общей группы пациентов с РС и контрольной группы структура доминирующих типов в этих группах была довольно сходной и значимых различий в микробиоме больных и лиц контрольной группы не было выявлено. Однако отмечено увеличение представительности на уровне редких типов, т. е. типов с числом прочтений последовательности, составляющим менее 1% от общего числа прочтений последовательностей: филум *Verrucomicrobia* был более распространен у больных РС по сравнению со здоровой группой за счет рода *Akkermansia_muciniphila*. Частота распределения состава микробиома по типу, классу, порядку, семейству, роду и редким OTU представлена в табл. 2.

Отмечено снижение уровня бутиратпродуцирующих бактерий рода *Roseburia*, относящихся к филуму *Firmicutes*, у больных РС. Бутират играет важную роль в функционировании и состоянии кишечника, поддерживает слабокислую среду в просвете кишечника, обладает противовоспалительным эффектом, подавляя активность провоспалительного сигнального пути ядерного фактора κB (NF- κB) в эпителиальных клетках, снижает синтез провоспалительных интерлейкинов. Бактерия *Roseburia* обладает противовоспалительной и иммуномодулирующей функциями.

Таблица 3. Анализ таксономического состава популяций микробиома кишечника у пациентов с РС и в контрольной группе с распределением по полу, %

Table 3. Analysis of the taxonomic composition of gut microbiome populations in patients with MS and in the control group, distributed by gender, %

Показатель	Пациенты с РС		Контрольная группа		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₁₋₄	P ₃₋₂	P ₄₋₃	P ₄₋₂
	мужчины (n=29)	женщины (n=51)	мужчины (n=6)	женщины (n=14)						
	1	2	3	4						
<i>Класс</i>										
<i>unc_Firmicutes</i>	2,37	1,00	0,15	2,35	0,04	0,09	0,82	0,10	0,18	0,02
<i>Methanobacteria</i>	0,20	0,00	0,00	0,00	0,04	0,01	0,25	0,11	0,72	0,10
<i>Deltaproteobacteria</i>	0,30	0,20	0,03	0,11	0,22	0,01	0,06	0,04	0,29	0,26
<i>Порядок</i>										
<i>Methanobacteriales</i>	0,17	0,00	0,00	0,00	0,05	0,01	0,25	0,10	0,78	0,10
<i>Семейство</i>										
<i>Methanobacteriaceae</i>	0,17	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,24	0,13	0,61	0,10
<i>unc_Ruminococcaceae</i>	7,43	5,28	2,33	7,16	0,16	0,00	0,27	0,01	0,90	0,03
<i>Desulfovibrionaceae</i>	0,26	0,16	0,03	0,09	0,27	0,01	0,03	0,05	0,13	0,44
<i>Род</i>										
<i>Methanobrevibacter</i>	0,17	0,00	0,00	0,00	0,04	0,00	0,24	0,10	0,78	0,10
<i>OTU</i>										
<i>OTU_825 (Roseburia_intestinalis)</i>	0,14	0,27	1,16	0,38	0,07	0,00	0,01	0,05	0,24	0,31
<i>OTU_37 (unc_Firmicutes)</i>	0,38	0,01	0,05	0,29	0,00	0,22	0,89	0,80	0,04	0,30

Нами был проанализирован состав микробиома мужчин и женщин, больных РС, при сравнении между собой и с контрольной группой (табл. 3). Анализ показал преобладание у пациентов с РС мужского пола классов *unc_Firmicutes* и *Methanobacteria* в сравнении с больными РС женщинами. Представительство бактерий класса *Deltaproteobacteria* у пациентов с РС мужского пола было увеличено в сравнении с мужчинами из контрольной группы. Мы также обнаружили заметное увеличение порядка *Methanobacteriales*, семейств *Methanobacteriaceae* и *Desulfovibrionaceae* и рода *Methanobrevibacter* и *OTU_37 (unc_Firmicutes)* у мужчин с РС в сравнении с женщинами с РС и с мужчинами из контрольной группы. Также уровень бактерий семейства *unc_Ruminococcaceae* был значимо повышен у больных РС мужского пола в сравнении с мужчинами из контрольной группы. *OTU_825 (Roseburia_intestinalis)*, напротив, преобладали в контрольной группе как у мужчин, так и у женщин по сравнению с больными РС, т. е. это преобладание в контроле не зависело от пола.

Проведенное исследование показало, что пол оказывает влияние на микробиом кишечника. Полученные данные косвенно свидетельствуют о том, что микробиом пациентов с РС мужского пола более обогащен микроорганизмами (как у женщин в контроле), что можно расценивать как один из компенсаторных противовоспалительных механизмов, снижающих распространение РС у мужчин.

Также интересно было сравнить состав микробиома кишечника в зависимости от длительности РС. Пациенты с РС были разделены на две подгруппы – с длительностью РС до 5 лет включительно (n=49) и с длительностью РС более 5 лет (n=31).

Оказалось, что при небольшой длительности РС в микробиоме кишечника преобладали на уровне классов *Erysipelotrichia*, *Verrucomicrobiae* и *Deltaproteobacteria* (последние два характерны для всех типов РС), на уровне семейств *Rikenellaceae* и *Desulfovibrionaceae* (последний также характерен для РС), на уровне рода – *Alistipes*. При нарастании длительности РС повышалось содержание бактерий рода *Phascolarctobacterium*. Ти-

Таблица 4. Анализ таксономического состава популяций микробиома кишечника у пациентов с РС в зависимости от длительности заболевания и в контрольной группе, %
Table 4. Analysis of the taxonomic composition of gut microbiome populations in patients with MS depending on disease duration and in the control group, %

Показатель	РС ≤5 лет (n=49)	РС >5 лет (n=31)	Контрольная группа (n=20)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1	2	3			
<i>Класс</i>						
<i>Erysipelotrichia</i>	0,60	0,40	0,31	0,05	0,03	0,65
<i>Verrucomicrobiae</i>	0,10	0,00	0,01	0,54	0,01	0,06
<i>Deltaproteobacteria</i>	0,30	0,17	0,11	0,04	0,00	0,26
<i>Семейство</i>						
<i>Rikenellaceae</i>	1,00	0,48	0,68	0,01	0,05	0,85
<i>Desulfovibrionaceae</i>	0,28	0,15	0,07	0,03	0,00	0,16
<i>Род</i>						
<i>Roseburia</i>	0,53	0,67	1,82	0,22	0,01	0,15
<i>Phascolarctobacterium</i>	0,40	1,12	0,16	0,08	0,24	0,01
<i>Alistipes</i>	0,90	0,45	0,68	0,01	0,08	0,79
<i>OTU</i>						
<i>OTU_825 (Roseburia_intestinalis)</i>	0,18	0,28	0,54	0,27	0,00	0,07

Таблица 5. Анализ таксономического состава популяций микробиома кишечника у пациентов с РС в зависимости от степени тяжести заболевания по EDSS и в контрольной группе, %
Table 5. Analysis of the taxonomic composition of gut microbiome populations in patients with MS depending on disease severity according to EDSS and in the control group, %

Показатель	Пациенты с РС		Контрольная группа (n=20)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	<4 баллов (n=65)	≥4,5 балла (n=15)				
	1	2	3			
<i>Класс</i>						
<i>Verrucomicrobiae</i>	0,10	0,25	0,00	0,15	0,03	0,00
<i>Семейство</i>						
<i>Eubacteriaceae</i>	1,02	1,29	0,56	0,12	0,07	0,00
<i>Verrucomicrobiaceae</i>	0,06	0,19	0,00	0,49	0,02	0,02
<i>unc_Bacteroidetes</i>	0,00	0,05	0,00	0,01	0,89	0,03
<i>Род</i>						
<i>Eubacterium</i>	0,83	1,11	0,53	0,23	0,06	0,01
<i>OTU</i>						
<i>OTU_25 (Bacteroides_uniformis)</i>	0,48	0,43	1,12	0,46	0,02	0,02
<i>OTU_30 (Akkermansia_muciniphila)</i>	0,07	0,18	0,00	0,93	0,01	0,08
<i>OTU_825 (Roseburia_intestinalis)</i>	0,18	0,38	0,54	0,25	0,00	0,26

пичное для РС снижение уровня бактерий рода *Roseburia* и *OTU_825 (Roseburia_intestinalis)* не зависело от длительности РС (табл. 4).

В нашем исследовании продемонстрировано значимое увеличение содержания бактерий *Rikenellaceae*, *Desulfovibrionaceae*, *Alistipes* у больных с небольшой длительностью РС, тогда как в отношении бактерий *Roseburia* и *Akkermansia* значимых различий в зависимости от продолжительности заболевания не выявлено.

Также проведен анализ микробиома кишечника в зависимости от степени тяжести РС (EDSS от 1 до 4 баллов и EDSS от 4,5 до 6 баллов; табл. 5).

Анализ данных показал преобладание у тяжелых больных с оценкой по EDSS $\geq 4,5$ балла бактерий класса *unc_Bacteroidetes* в сравнении с пациентами с РС с оценкой по EDSS < 4 баллов и с представителями контрольной группы. Однако содержание *OTU_25 (Bacteroides_uniformis)* было значимо выше в контрольной группе. Ряд других исследователей продемонстрировали снижение у больных РС второго по численности в кишечнике взрослого человека вида – *Bacteroidetes*. Данные изменения микробиома кишечника связали с липодипептидом (липид 654, продуцируемый некоторыми *Bacteroidetes*). Показано снижение уровня липида 654 у пациентов с РС в сравнении с лицами из контрольной группы. Липид 654 связывает TLR-2, обеспечивая регуляцию врожденного иммун-

ного ответа, которая соответственно теряется при снижении выработки липида 654.

Также отмечена корреляция уровня бактерий класса *Verrucomicrobiae*, семейства *Verrucomicrobiaceae* с тяжестью РС; кроме того, продемонстрировано значимое увеличение у нетяжелых больных РС (с EDSS $< 4,5$ балла) в сравнении с контрольной группой уровень бактерий класса *Verrucomicrobiae*. Уровень *OTU_30 (Akkermansia_muciniphila)* выше у больных РС с EDSS $< 4,5$ балла в сравнении с контрольной группой. Как уже было отмечено, *A. muciniphila*, относящаяся к филуму *Verrucomicrobia*, положительно коррелирует с экспрессией провоспалительных Т-клеточных и моноцитарных генов, а также разлагает муцин, тем самым повреждая кишечный барьер и воздействуя на резидентные иммунные клетки. Как и в общей группе больных, уровень *OTU_825 (Roseburia_intestinalis)* значимо выше у лиц контрольной группы. Показано, что содержание бактерий семейства *Eubacteriaceae*, рода *Eubacterium* значимо выше у тяжелых больных в сравнении с контрольной группой.

Также мы проанализировали состав микробиома больных в зависимости от типа течения – РРС или ППРС (табл. 6).

Было обнаружено, что при РРС большинство бактериальных OTU представляли тип *Firmicutes* (857 OTU, или около 68% от общего числа бактериальных OTU), при этом *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* были вторым и треть-

им наиболее богатыми OTU типами со 148 (12%) и 84 (7%) OTU соответственно. Суммарно во всех выборках число доминирующих OTU составило 13, они были представлены тремя типами, тремя классами, четырьмя порядками, шестью семействами, 12 родами. *Clostridia* оказались наиболее представленным классом – 699 OTU (53% от общего числа OTU), *Bacteroidia* – 135 OTU (11%) и *Actinobacteria* – 79 OTU (6%). У пациентов с ППРС на уровне класса отмечено значимое увеличение содержания бактерий *Verrucomicrobiae*, *Deltaproteobacteria*. На уровне семейства показано повышение уровней *Verrucomicrobiaceae*, *Desulfovibrionaceae* и, напротив, снижение уровня *Eubacteriaceae*. Отмечалось заметное увеличение относительной численности родов *unc_Ruminococcaceae*, *Akkermansia*, *Gemmiger* sp. и снижение – *Roseburia*, *Eubacterium*. Несмотря на то что структура доминирующих типов в этих когортах была довольно сходной, профили бактериального разнообразия кишечника различаются между ППРС и здоровыми когортами на разных таксономических уровнях. Так же как у больных РРС, отмечалось значимое уменьшение содержания *OTU_825 (Roseburia_intestinalis)* и увеличение – *OTU_30 (Akkermansia_muciniphila)*.

Таблица 6. Анализ таксономического состава популяций микробиома кишечника у пациентов с РС в зависимости от типа течения РС (РРС или ППРС) в сравнении с контрольной группой, %

Table 6. Analysis of the taxonomic composition of gut microbiome populations depending on the type of MS course (RRMS or PPMS) compared to the control group, %

Показатель	РРС	ППРС	Контрольная группа (n=20)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	(n=65)	(n=15)				
	1	2	3			
<i>Класс</i>						
<i>Deltaproteobacteria</i>	0,20	0,36	0,09	0,05	0,06	0,00
<i>Семейство</i>						
<i>Eubacteriaceae</i>	1,02	1,48	0,57	1,13	0,07	0,00
<i>Desulfovibrionaceae</i>	0,16	0,36	0,07	0,04	0,02	0,00
<i>Род</i>						
<i>unc_Ruminococcaceae</i>	5,43	8,56	3,35	0,08	0,14	0,01
<i>Roseburia</i>	0,66	0,42	1,82	0,19	0,06	0,01
<i>Eubacterium</i>	0,84	1,35	0,54	0,21	0,06	0,01
<i>Akkermansia</i>	0,07	0,09	0,00	0,70	0,02	0,04
<i>Gemmiger</i> sp.	1,4	2,2	1,0	0,69	0,06	0,03
<i>OTU</i>						
<i>OTU_30 (Akkermansia_muciniphila)</i>	0,07	0,09	0,00	0,69	0,02	0,04
<i>OTU_825 (Roseburia_intestinalis)</i>	0,23	0,18	0,54	0,58	0,01	0,02

Таким образом, при ППРС значимо повышены (и по сравнению с РРС, и по сравнению с контролем) уровни семейства *Desulfovibrionaceae*, рода *Akkermansia* и *OTU_30* (*Akkermansia_muciniphila*) и снижены – *OTU_825* (*Roseburia_intestinalis*), т. е. они еще более низкие, чем при РРС, что указывает на неблагоприятное течение РС с преобладанием нейрорегенеративного процесса. Таким образом, при ППРС имеются более выраженные изменения микробиома кишечника.

Распределение таксономической структуры у пациентов с РРС в стадии обострения и в ремиссии (табл. 7) показало статистически значимое увеличение при обострении присутствия типа *Proteobacteria* в сравнении с больными РС в ремиссии; класса *Deltaproteobacteria*, семейства *Desulfovibrionaceae* и рода *Alistipes* – в сравнении с контрольной группой; семейства *Rikenellaceae*, рода *Collinsella* и *OTU_6* (*unc_Collinsella*), *OTU_26* (*unc_Escherichia/Shigella*) – в сравнении и с контрольной группой, и с больными РС в ремиссии, тогда как на уровне *OTU_825* (*Roseburia_intestinalis*) отмечалось значимое увеличение в контрольной группе при сравнении с больными РС как в ремиссии, так и при обострении заболевания. Таким образом, это снижение, отмеченное для всех больных РС и для всех пациентов с РРС, не зависело от стадии обострения и ремиссии.

В нашем исследовании пациенты РС были разделены на две группы – никогда не курившие (n=57) и курящие на момент исследования (n=23; табл. 8).

В контрольной группе значительно преобладали никогда не курившие (n=18), поэтому мы сравнивали только с этой группой. Оказалось, что многие отличия в составе микробиома кишечника РС от контрольной группы оказались наиболее значимы именно в группе курильщиков. У курильщиков, в отличие от контроля и от некурящих больных РС, имеется значимое повышение относительного содержания типа *Verrucomicrobia*, класса *Verrucomicrobiae*, порядка *Verrucomicrobiales*, семейств *Acidaminococcaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Verrucomicrobiaceae*, *Desulfovibrionaceae*, родов *Collinsella*, *Eubacterium* и *OTU_30* (*Akkermansia_muciniphila*) в сравнении с некурящими больными РС и с контрольной группой. Преобладание типичных для РС типа *Verrucomicrobia*, порядка *Verrucomicrobiales*, всех четырех семейств и рода *Eubacterium* указывает на важную роль курения как фактора риска развития РС. Увеличение ряда представительностей (например, и типа *Verrucomicrobia*, и бактерии *Akkermansia_muciniphila*) у курящих больных может свидетельствовать о провоспалительном действии сигаретного дыма, возможно, косвенно усугубляющем течение РС.

Таблица 7.

Анализ таксономического состава популяций микробиома кишечника у пациентов с РРС в стадии ремиссии или обострения в сравнении с контрольной группой, %

Table 7.

Analysis of the taxonomic composition of gut microbiome populations in patients with РРMS in remission or exacerbation compared to the control group, %

Показатель	Пациенты с РС		Контрольная группа			
	ремиссия (n=35)	обострение (n=30)	группа (n=20)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1	2	3			
<i>Tun</i>						
<i>Proteobacteria</i>	0,60	1,00	0,85	0,00	0,50	0,08
<i>Класс</i>						
<i>Deltaproteobacteria</i>	0,10	0,25	0,09	0,06	0,38	0,01
<i>Семейство</i>						
<i>Rikenellaceae</i>	0,47	0,89	0,68	0,00	0,84	0,03
<i>Desulfovibrionaceae</i>	0,15	0,23	0,07	0,13	0,20	0,01
<i>Под</i>						
<i>Collinsella</i>	0,98	2,29	0,97	0,04	0,56	0,02
<i>Alistipes</i>	0,45	0,88	0,68	0,00	0,78	0,03
<i>OTU</i>						
<i>OTU_6</i> (<i>unc_Collinsella</i>)	0,80	2,28	0,98	0,02	0,75	0,02
<i>OTU_825</i> (<i>Roseburia_intestinalis</i>)	0,21	0,27	0,54	0,78	0,01	0,04
<i>OTU_26</i> (<i>unc_Escherichia/Shigella</i>)	0,04	0,14	0,04	0,01	0,21	0,36

Изучение возможных ассоциаций между генетическими маркерами и результатами анализа микробиома кишечника выявило значимое только у больных РС, позитивных по маркеру DRB1-2(15), преобладание семейств *Acidaminococcaceae* и *Verrucomicrobiaceae*, характерное для РС, тогда как повышение уровня *OTU_30* (*Akkermansia_muciniphila*) и снижение *OTU_825* (*Roseburia_intestinalis*) не зависело от этого генетического маркера (табл. 9). Таким образом, повышение присутствия в микробиоме кишечника при РС семейства *Verrucomicrobiaceae* наиболее заметно у носителей генетического маркера HLA-DRB1-2(15), повышающего риск развития РС.

Поскольку ПИТРС могут изменять состав микробиома кишечника, нами отдельно проанализирован состав микробиома больных РРС на фоне терапии высокодозными ИФНβ (n=45) и у пациентов без иммуномодулирующей терапии (n=20). В нашем исследовании наблюдалось снижение на 2% обилия *Faecalibacterium* у больных РС, получающих высокодозные ИФНβ, которое не было статистически значимым. Статистически значимые отличия получены в отношении других бактерий, относящихся к филуму *Firmicutes* (табл. 10). Так, показано, что относительное присутствие родов *Holdemanella* и *Megasphaera* значимо выше у пациентов с РС, которые получают ИФНβ, в сравнении с больными

Таблица 8. Анализ таксономического состава популяций микробиома кишечника у пациентов с РС и в контрольной группе в зависимости от статуса курения, %

Table 8. Analysis of the taxonomic composition of gut microbiome populations in patients with MS and in the control group depending on smoking status, %

Показатель	Пациенты с РС		Контрольная группа, некурящие (n=18) 3	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	некурящие (n=57) 1	курильщики (n=23) 2				
<i>Тип</i>						
<i>Verrucomicrobia</i>	0,04	0,40	0,01	0,10	0,14	0,01
<i>Класс</i>						
<i>Verrucomicrobiae</i>	0,02	0,35	0,01	0,11	0,09	0,01
<i>Порядок</i>						
<i>Verrucomicrobiales</i>	0,07	0,13	0,01	0,08	0,11	0,01
<i>Семейство</i>						
<i>Acidaminococcaceae</i>	0,81	1,74	0,16	0,02	0,17	0,01
<i>Erysipelotrichiaceae</i>	0,42	0,87	0,34	0,02	0,79	0,04
<i>Verrucomicrobiaceae</i>	0,03	0,35	0,01	0,05	0,14	0,01
<i>Desulfovibrionaceae</i>	0,17	0,24	0,06	0,26	0,01	0,01
<i>Род</i>						
<i>Collinsella</i>	0,91	2,69	0,97	0,01	0,40	0,01
<i>Eubacterium</i>	0,76	1,21	0,53	0,05	0,12	0,01
<i>Akkermansia</i>	0,04	0,35	0,01	0,09	0,10	0,01
<i>OTU</i>						
<i>OTU_30 (Akkermansia_muciniphila)</i>	0,03	0,32	0,01	0,11	0,10	0,01

Таблица 9. Анализ таксономического состава популяций микробиома кишечника у пациентов с РС (n=60) в зависимости от позитивности по маркеру HLA-DRB2(15) и в контрольной группе (n=20), %

Table 9. Analysis of the taxonomic composition of gut microbiome populations in patients with MS depending on HLA-DRB2(15) positivity and in the control group, %

Показатели	Пациенты с РС		Контрольная группа (n=20) 3	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	DR15- (n=30) 1	DR15+ (n=30) 2				
<i>Семейство</i>						
<i>Acidaminococcaceae</i>	0,84	1,12	0,29	0,18	0,10	0,01
<i>Verrucomicrobiaceae</i>	0,03	0,25	0,00	0,17	0,12	0,01
<i>OTU</i>						
<i>OTU_30 (Akkermansia_muciniphila)</i>	0,06	0,06	0,00	0,48	0,07	0,01
<i>OTU_825 (Roseburia_intestinalis)</i>	0,25	0,18	0,55	0,35	0,04	0,01

РС без терапии. Интересно, что OTU_33 (*unc_Lachnospiraceae*), известный бутиратпродуцирующими свойствами, более распространен у больных, получающих высокодозные ИФНβ, в сравнении с контрольной группой. Несмотря на проводимую терапию ИФНβ, не отмечено нормализации содержания бактерий рода *Roseburia*.

Обсуждение. Таким образом, для РС, независимо от пола, длительности РС, типа течения, получаемого лечения и других клинико-демографических характеристик, в целом характерно повышение содержания редких форм типа *Verrucomicrobia* и соответствующих классов, порядков и семейств, а также снижение уровня бутиратпродуцирующей бактерии рода *Roseburia*, обладающей противовоспалительным эффектом. Повышено содержание *A. muciniphila*, что связано с экспрессией провоспалительных цитокинов, а также разлагает муцин, тем самым повреждая кишечный барьер воздействия на резидентные иммунные клетки. Микробиом больных РС мужского пола более обогащен микроорганизмами, как у женщин в контроле, что можно расценивать как один из компенсаторных противовоспалительных механизмов, снижающих распространение РС у мужчин. При небольшой длительности РС в микробиоме кишечника преобладали бактерии классов *Erysipelotrichia*, *Verrucomicrobiae* и *Deltaproteobacteria*, причем последние два типичны для РС в целом, что указывает на их роль в формировании предрасположенности к РС; при нарастании длительности РС повышалось содержание бактерий рода *Phascolarctobacterium*, а типичное для РС снижение уровня бактерий рода *Roseburia* и OTU_825 (*Roseburia_intestinalis*) не зависело от длительности РС. Таким образом, при небольшой длительности РС отмечаются как типичные для РС, так и особые, указывающие на начало аутоиммунно-воспалительного процесса, изменения. Известно, что с возрастом снижается разнообразие кишечной микробиоты.

При нарастании тяжести РС по шкале EDSS отмечено преобладание редких форм класса *Verrucomicrobiae*, семейства *Verrucomicrobiaceae*. У тя-

Таблица 10. Анализ таксономического состава популяций микробиома кишечника у пациентов с РС на фоне терапии высокодозными ИФН β , без терапии ПИТРС и в контрольной группе, %

Table 10. Analysis of the taxonomic composition of gut microbiome populations in patients with MS receiving and not receiving high-dose IFN β therapy, and in the control group, %

Показатель	Пациенты с РС		Контрольная группа (n=20) 3	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	получающие ИФН β (n=45) 1	не получающие ИФН β (n=20) 2				
<i>Род</i>						
<i>Holdemanella</i>	0,08	0,001	0,001	0,03	0,05	0,81
<i>Megasphaera</i>	0,05	0,001	0,001	0,01	0,16	0,40
<i>OTU</i>						
<i>OTU_33 (unc_Lachnospiraceae)</i>	0,15	0,001	0,001	0,25	0,01	0,74

желых больных с EDSS $\geq 4,5$ балла отмечено преобладание бактерий класса *unc_Bacteroidetes* в сравнении с больными РС EDSS до 4 баллов и с контрольной группой, тогда как уровень *OTU_25 (Bacteroides_uniformis)* значимо выше в контрольной группе. Таким образом, вероятно, не все *unc_Bacteroidetes* обеспечивают регуляцию врожденного иммунного ответа, а именно *OTU_25 (Bacteroides_uniformis)* регулирует врожденный иммунный ответ за счет выработки липида 654. Содержание бактерий семейства *Eubacteriaceae*, род *Eubacterium* значимо выше у тяжелых больных в сравнении с контрольной группой.

Были подтверждены данные о повышении содержания бактерий семейства *Desulfovibrionaceae*, рода *Akkermansia* и *OTU_30 (Akkermansia_muciniphila)* и снижением – *OTU_825 (Roseburia_intestinalis)*, что указывает на более неблагоприятное течение РС с преобладанием нейродегенеративного процесса [18].

Увеличение при обострении РРС присутствия типа *Proteobacteria* и других классов, семейств и родов бактерий, связанных с воспалением, указывает на участие микробиома не только в формировании предрасположенности, но и в кратковременном повышении активности аутоиммунного воспаления, что приводит к обострению патологического процесса в ткани мозга [19]. Сходные изменения отмечены уже на ранних стадиях демиелинизирующего процесса [20], указывая на системные изменения в функционировании оси «мозг – кишечник» [21].

Изменения состава микробиома кишечника оказывают влияние на аутоиммунные процессы, играющие основную роль в развитии РС. *A. muciniphila* разлагает муцин, тем самым повреждая кишечный барьер воздействия на резидентные иммунные клетки, тогда как бактерия *Roseburia*, в частности, вовлечена в синтез короткоцепочечных жирных кислот, играющих протективную роль в отношении воспалительных заболеваний. Снижение со-

держания *Roseburia* также может оказывать провоспалительный эффект в связи с недостаточным синтезом короткоцепочечных жирных кислот, обладающих противовоспалительным действием [21].

Открытым остается вопрос о характере возможной причинно-следственной взаимосвязи между уменьшением содержания *Roseburia* и развитием РС. С одной стороны, снижение уровня *Roseburia* может быть следствием возможного сдвига в сторону питания с низким содержанием растительных компонентов. Как уже было отмечено выше, доля растительной пищи в рационе обратно связана с риском РС. В целом диета западного типа, для которой характерно снижение количества пищевых волокон и снижение соотношения омега-3/омега-6 жирных кислот,

может служить фактором, предрасполагающим к аутоиммунным заболеваниям [22]. Возможно двустороннее влияние дисбактериоза. С одной стороны, недостаточное количество растительной пищи в рационе повышает вероятность нейровоспалительных состояний, и снижение содержания *Roseburia* в данном случае может быть вторичным, отражая первичный сдвиг в питании. С другой стороны, само по себе снижение уровня *Roseburia* также может оказывать провоспалительный эффект в связи с недостаточным синтезом короткоцепочечных жирных кислот, обладающих противовоспалительным действием.

Многие отличия микробиома кишечника пациентов с РС от такового в контрольной группе были наиболее значимы в подгруппе курильщиков, что подчеркивает значимость этого внешнего фактора риска развития заболевания в модуляции состава микробиома кишечника, характерного для РС. Преобладание типичных для РС бактерий типа *Verrucomicrobia*, порядка *Verrucomicrobiales*, всех четырех семейств и рода *Eubacterium* указывает на важную роль курения как фактора риска развития РС. Повышение присутствия в микробиоме кишечника при РС семейства *Verrucomicrobiaceae* наиболее заметно у носителей генетического маркера HLA-DRB1-2(15), повышающего риск развития РС.

Терапия высокодозными ИФН β может изменять состав микробиома кишечника, возможно, за счет роста микробиома с противовоспалительными свойствами, в частности родов *Holdemanella* и *Megasphaera*, а также бутиратпродуцирующих бактерий *OTU_33 (unc_Lachnospiraceae)*. Изменения микробиома кишечника и работы оси «мозг – кишечник» имеет большое значение в патогенезе РС [9, 10, 21].

Заключение. Таким образом, на основании результатов исследования можно сделать вывод, что микробиом кишечника играет важную роль в формировании особенностей течения и ответа на терапию при РС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* 2010 Jul;9(7):727-39. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70094-6
- Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. *JAMA Neurol.* 2014 Mar;71(3):300-5. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5858
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011 May 12;473(7346):174-80. doi: 10.1038/nature09944
- Ситкин СИ, Ткаченко ЕИ, Вахитов ТЯ. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. *Альманах клинической медицины.* 2015;40:12-34. Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TYa. The phylometabolic core of the intestinal microbiota. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015;40:12-34. (In Russ.)
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009
- Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821
- Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 2014 Sep;38(5):996-1047. doi: 10.1111/1574-6976.12075
- Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012 May 9;486(7402):222-7. doi: 10.1038/nature11053
- Schulze J, Sonnenborn U. Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Dec;106(51-52):837-42. doi: 10.3238/arztebl.2009.0837
- Reyes A, Haynes M, Hanson N, et al. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature.* 2010 Jul 15;466(7304):334-8. doi: 10.1038/nature09199
- Waller AS, Yamada T, Kristensen DM, et al. Classification and quantification of bacteriophage taxa in human gut metagenomes. *ISME J.* 2014 Jul;8(7):1391-402. doi: 10.1038/ismej.2014.30
- Chen T, Long W, Zhang C, et al. Fiber-utilizing capacity varies in *Prevotella*- versus *Bacteroides*-dominated gut microbiota. *Sci Rep.* 2017 Jun 1;7(1):2594. doi: 10.1038/s41598-017-02995-4
- Chen J, Chia N, Kalari KR, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep.* 2016 Jun 27;6:28484. doi: 10.1038/srep28484
- Tremlett H, Fadrosch DW, Faruqi AA, et al; US Network of Pediatric MS Centers. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: a case-control study. *Eur J Neurol.* 2016 Aug;23(8):1308-21. doi: 10.1111/ene.13026
- Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015;48:186-94. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.016
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
- Kozhieva M, Naumova N, Alikina T, et al. Primary progressive multiple sclerosis in a Russian cohort: relationship with gut bacterial diversity. *BMC Microbiol.* 2019 Dec 30;19(1):309. doi: 10.1186/s12866-019-1685-2
- Kozhieva M, Naumova N, Alikina N, et al. The Core of Gut Life: Firmicutes Profile in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Life (Basel).* 2021 Jan;11(1):55. doi: 10.3390/life11010055
- 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(1):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. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):27-30. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2021-1S-27-30
- Boziki MK, Kesidou E, Theotokis P, et al. Microbiome in MS; where are we, what we know and do not know. *Brain Sci.* 2020 Apr 14;10(4):234. doi: 10.3390/brainsci10040234
- Saresella M, Mendozzi L, Rossi V, et al. Immunological and Clinical Effect of Diet Modulation of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Patients: A Pilot Study. *Front Immunol.* 2017 Oct 25;8:1391. doi: 10.3389/fimmu.2017.01391

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

03.07.2025 / 11.09.2025 / 12.09.2025

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.

Кожиева М.Х. <https://orcid.org/0000-0001-6665-8655>

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Цереброваскулярные заболевания

на фоне сахарного диабета 2-го типа: когнитивные нарушения и ассоциированный статус мозга и метаболических характеристик

Танашян М.М., Антонова К.В., Панина А.А., Лагода О.В., Спрышков Н.Е., Сергеева А.Н., Хвасточенко Г.И.
ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Значимый тренд современной медицины – гетерогенные когнитивные нарушения (КН). Чрезвычайно актуальная проблема церебро-метаболического здоровья и КН, особенно на фоне сахарного диабета (СД) 2-го типа, находится в современном фокусе неврологии. **Цель** исследования – оценить КН, а также ассоциированный статус мозга и метаболических характеристик у пациентов с различными проявлениями цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) на фоне СД 2-го типа.

Материал и методы. Пациенты с ЦВЗ ($n=151$) были разделены по группам в зависимости от наличия или отсутствия СД 2-го типа. 1-я группа ($n=69$; возраст – 63,0 [58,0; 69,0] года) представлена пациентами с ЦВЗ в сочетании с СД 2-го типа. 2-ю группу составили 82 пациента с изолированным ЦВЗ (возраст – 62,5 [57,0; 68,0] года). Проводились клинико-неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование, лабораторное исследование (в том числе с оценкой метаболических параметров и вычислением индекса триглицериды–глюкоза – ИТГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

Результаты. Худшие результаты оценки когнитивных функций (КФ) зафиксированы у пациентов с ЦВЗ и СД 2-го типа: оценка по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) – 25 [23; 26] баллов против 27 [25; 28] баллов ($p<0,001$), по Адденбрукской шкале оценки когнитивных функций III (ACE-III) – 87 [80; 89] баллов против 90 [84; 94] баллов ($p=0,002$). При проведении МРТ более значимые изменения в виде гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) по шкале Fazekas и других нейровизуализационных паттернов также были отмечены у пациентов с СД 2-го типа: степень поражения мозга Fazekas III – у 23,2% пациентов, Fazekas II – у 36,2%, Fazekas II–III – у 59,4% (у пациентов без СД 2-го типа – соответственно в 7,3; 19,5; 26,8% наблюдений; $p<0,001$). У пациентов с ГИБВ наличие СД 2-го типа сопряжено со снижением КФ: MoCA – 24 [22; 26] баллов против 27 [25; 28] баллов ($p=0,013$); ACE-III – 87 [80; 89] баллов против 92 [84; 95] баллов ($p=0,012$). Выраженность КН взаимосвязана с уровнем ИТГ. Сочетанный цереброметаболический статус (ГИБВ и ИТГ $\geq 4,825$) у пациентов с ЦВЗ сопровождался более выраженными КН, доля лиц с MoCA <26 составила 79,2%.

Заключение. Сочетание ЦВЗ и СД 2-го типа характеризуется неблагоприятным цереброметаболическим статусом в виде значимого поражения вещества головного мозга и изменений параметров углеводного/липидного обмена (глюкозолитоксичностью) и ассоциировано с более выраженными КН.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания; когнитивные нарушения; нарушение углеводного обмена; индекс триглицериды–глюкоза.

Контакты: Анастасия Андреевна Панина; panina.a.a@neurology.ru

Для цитирования: Танашян ММ, Антонова КВ, Панина АА, Лагода ОВ, Спрышков НЕ, Сергеева АН, Хвасточенко ГИ. Цереброваскулярные заболевания на фоне сахарного диабета 2-го типа: когнитивные нарушения и ассоциированный статус мозга и метаболических характеристик. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):39–47. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-39-47>

Cerebrovascular diseases in the context of type 2 diabetes mellitus: cognitive impairment and associated brain status and metabolic characteristics

Tanashyan M.M., Antonova K.V., Panina A.A., Lagoda O.V., Spryshkov N.E., Sergeeva A.N., Khvastochenko G.I.
Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow
80, Volokolamskoye Sh., 125367, Moscow, Russia

A significant trend in modern medicine is heterogeneous cognitive impairment (CI). The extremely pressing issue of cerebro-metabolic health and CI, especially against the backdrop of type 2 diabetes mellitus (DM2), is currently the focus of neurology.

Objective: to evaluate CI, as well as the associated brain status and metabolic characteristics in patients with various manifestations of cerebrovascular disease (CVD) against the background of type 2 diabetes mellitus.

Material and methods. Patients with CVD ($n=151$) were divided into groups depending on the presence or absence of DM2. The first group ($n=69$; age – 63.0 [58.0; 69.0] years) consisted of patients with CVD combined with DM2. The second group consisted of 82 patients with isolated CVD (age – 62.5 [57.0; 68.0] years). Clinical and neurological examinations, neuropsychological testing, laboratory tests (including assessment of metabolic parameters and calculation of the triglyceride–glucose index – TyG index) and magnetic resonance imaging (MRI) of the brain were performed.

Results. The worst cognitive function (CF) assessment results were recorded in patients with CVS and DM2: Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score – 25 [23; 26] points versus 27 [25; 28] points ($p < 0.001$), on the Addenbrooke's Cognitive Examination Scale III (ACE-III) – 87 [80; 89] points versus 90 [84; 94] points ($p = 0.002$). During MRI, more significant changes in the form of white matter hyperintensity (WMH) on the Fazekas scale and other neuroimaging patterns were also noted in patients with DM2: Fazekas III brain damage in 23.2% of patients, Fazekas II in 36.2%, Fazekas II–III – in 59.4% (in patients without DM2 – 7.3; 19.5; 26.8% of observations, respectively; $p < 0,001$). In patients with WMH, the presence of DM2 is associated with a decrease in CF: MoCA – 24 [22; 26] points versus 27 [25; 28] points ($p = 0.013$); ACE-III – 87 [80; 89] points versus 92 [84; 95] points ($p = 0.012$). The severity of CI is correlated with the level of TyG index. Combined cerebro-metabolic status (WMH and TyG index ≥ 4.825) in patients with CVD was accompanied by more severe CI, with 79.2% of individuals having MoCA < 26 .

Conclusion. The combination of CVD and type 2 diabetes mellitus is characterised by an unfavourable cerebro-metabolic status in the form of significant damage to brain tissue and changes in carbohydrate/lipid metabolism parameters (glucose lipotoxicity) and is associated with more pronounced CI.

Keywords: cerebrovascular diseases; cognitive impairment; carbohydrate metabolism disorder; triglyceride-glucose index.

Contact: Anastasia Andreevna Panina; panina.a.a@neurology.ru

For citation: Tanashyan MM, Antonova KV, Panina AA, Lagoda OV, Spryshkov NE, Sergeeva AN, Khvastochko GI. Cerebrovascular diseases in the context of type 2 diabetes mellitus: cognitive impairment and associated brain status and metabolic characteristics. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2025;17(5):39–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-39-47>

Хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ) характеризуются развитием многоочагового и/или диффузного ишемического поражения головного мозга и проявляются комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений [1].

Сосудистые когнитивные нарушения (КН) с гетерогенной этиологией являются распространенным и часто недооцененным симптомом у пожилых людей, требующим индивидуальных стратегий лечения. Эпидемиологические исследования указывают на широкую распространенность МРТ-маркеров поражения мозга, являющихся базисом для реализации КН. Самым частым МРТ-признаком является гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) головного мозга, встречаемость которого увеличивается с возрастом, однако в ряде случаев выявление ГИБВ не сопровождается клинически явными КН [2]. Факторы, влияющие на клиническую манифестацию нейровизуализационных изменений, не уточнены.

Среди многочисленных факторов риска цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) особое место занимает сахарный диабет (СД). Так, риск нарушений мозгового кровообращения (НМК) при наличии СД увеличивается более чем в 2 раза; повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% увеличивает риск ишемического инсульта на 24%; продолжительность заболевания СД каждый год увеличивает риск инсульта на 3%. Течение и исход ишемических инсультов зависят от качества гликемического контроля [3].

Ожирение – метаболическое расстройство, чрезвычайно широко распространенное в популяции, – имеет патогенетическую связь с СД 2-го типа / инсулинорезистентностью и также ассоциировано с риском развития ЦВЗ. Тесная патофизиологическая связь регуляции гомеостатических процессов с состоянием сосудистого русла, структурными и функциональными изменениями головного мозга отражена в концепции церебromетаболического здоровья [4, 5].

В ряду клинических проявлений ЦВЗ особое место занимают КН ввиду сложности и многофакторности их ге-

неза. СД и метаболический синдром могут повышать риск снижения когнитивных функций (КФ) из-за воздействия на гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Дисфункция систем гемореологии и гемостаза, создавая протромбогенное состояние, способствует реализации повторных ишемических цереброваскулярных событий и развитию многоочагового поражения мозга [6, 7]. Связанный с СД риск сосудистой деменции составляет 2,34 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,86–2,94] у женщин и 1,73 (95% ДИ 1,61–1,85) у мужчин, а для несосудистой деменции – 1,53 (95% ДИ 1,35–1,73) у женщин и 1,49 (95% ДИ 1,31–1,69) у мужчин [8]. Старение, плохой гликемический контроль, эпизоды гипо- и гипергликемии, сосудистые осложнения связаны с повышенным риском деменции у больных СД 2-го типа [9]. Показано, что высокие концентрации глюкозы приводят к прямому и опосредованному повреждению вещества мозга, а СД 2-го типа может ассоциироваться с диффузной атрофией, изменением функциональной коннективности и снижением перфузии головного мозга [10, 11].

Не только гипергликемия, но и дислипидемия при диабете может влиять на состояние церебральных структур за счет ухудшения функции эндотелия сосудов, формирования ангиопатии, что опосредованно приводит к снижению скорости обработки информации и памяти. Дислипидемия может быть связана с КН через каскад воспалительных реакций. Церебральная микрососудистая липотоксичность может способствовать микроглиальной активации и усиленному высвобождению воспалительных факторов, что приводит к нейродегенерации и КН. Сообщалось о том, что повышенный уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови усугубляет развитие КН, в то время как ассоциация уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) с ухудшением КФ не доказана [12]. Метод оценки глюколипотоксичности с вычислением индекса триглицериды–глюкоза (ИТГ) играет не только диагностическую, но и предикторную роль в выявлении инсулинорезистентности и отражает синергичное повреждающее воздействие гипергликемии и дислипидемии. ИТГ представляет собой

комплексный показатель, включающий значения ТГ и глюкозы натощак, предложенный в 2008 г. в качестве альтернативы индексу НОМА (Homeostasis model assessment) для выявления инсулинорезистентности. Есть указания на то, что результат оценки метаболических нарушений с помощью ИТГ может иметь связь с повышенным риском когнитивной дисфункции [13].

В проведенных ранее исследованиях у больных СД 2-го типа было показано преимущественное вовлечение таких когнитивных доменов, как память и внимание, снижение интеллектуальной гибкости, конструктивные и оптико-пространственные нарушения [14].

Изучение влияния СД 2-го типа на выраженность КН у больных с различными формами ЦВЗ с оценкой взаимосвязи изменений вещества головного мозга и метаболических параметров, отражающих инсулинорезистентность, глюкозо- и липотоксичность, не проводилось.

Цель исследования – оценить КН и ассоциированный статус мозга и метаболических характеристик у пациентов с различными проявлениями ЦВЗ на фоне СД 2-го типа.

Материал и методы. Всего в исследование включен 151 пациент с ЦВЗ. Все пациенты были разделены по группам в зависимости от наличия или отсутствия СД 2-го типа: 1-я группа (n=69) была представлена пациентами с цереброваскулярной патологией в сочетании с СД 2-го типа, средний возраст которых составил 63,0 [58,0; 69,0] года; 2-ю группу составили 82 пациента с изолированной цереброваскулярной патологией, средний возраст – 62,5 [57,0; 68,0] года (рис. 1).

Все включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование:

- подтвержденный диагноз ЦВЗ;
- возраст 50–70 лет;
- наличие СД 2-го типа для 1-й группы;
- перенесенные НМК без выраженного неврологического дефицита, давностью более 6 мес.

Критерии невключения в исследование:

- тяжелая соматическая или психическая патология;
- острые инфекционные заболевания в последние 6 мес;
- выраженные КН (МоСА ≤ 15 баллов);
- СД 1-го типа и другие специфические типы диабета.

Критерии исключения из исследования:

- отказ пациента от продолжения исследования;
- выявление клинических и визуализационных признаков нейродегенеративного процесса, в том числе болезни Альцгеймера;
- для пациентов с указанием на НМК – инфаркты с локализацией в значимых для развития КН зонах мозга;
- МРТ-противопоказания.

Всем пациентам проводилось общеклиническое и неврологическое обследование.

Диагноз ХЦВЗ устанавливался на основании результатов клинического осмотра и сбора анамнеза и подтверждался на основании инструментального, в том числе ультразвукового и нейровизуализационного, обследования. Группу с НМК составили пациенты с перенесенным ишемическим инсультом без локализации в значимых для развития КН зонах мозга, давностью более 6 мес, лакунарного подтипа,

без выраженного неврологического дефицита (речевых нарушений и гемипареза).

Когнитивный статус оценивался по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) и Адденбрукской шкале оценки когнитивных функций (Addenbrooke's Cognitive Examination III, ACE-III). Выраженность КН определялась на основании тестирования по шкале МоСА, где результат < 26 баллов трактовался как наличие КН; при этом значения МоСА < 26 баллов и сохранность независимости в повседневной жизни оценивались как умеренные КН (УКН).

Определение антропометрических показателей (рост, масса тела, индекс массы тела – ИМТ) проводилось в легкой одежде, без обуви. ИМТ рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)} / \text{рост}^2 \text{(м}^2\text{)}$.

Проводилось исследование рутинных лабораторных показателей: клинический и биохимический анализ крови, уровень гликированного гемоглобина с использованием гематологического импедансного анализатора Nihonkohden MEK-7300K (Япония), автоматического биохимического анализатора Konelab 30I (Финляндия) на наборах реагентов Randox (Великобритания), «Вектор-Бест» (Россия), Agarra (Швейцария) и экспресс-анализатора WondfoFinicare FIA FS-113 (Китай). За наличие хронической болезни почек принимали снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м², которое вычислялось по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Производился расчет ИТГ по формуле [15]:

$$\ln[(\text{триглицериды натощак (ммоль/л)} \times 88,495575) \times (\text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} \times 18,018018)] / 2.$$

Коэффициенты используются для перевода единиц измерения из стандартных ммоль/л в мг/дл.

Для оценки состояния белого и серого вещества головного мозга всем пациентам проводилась магнитно-резонансная томография.

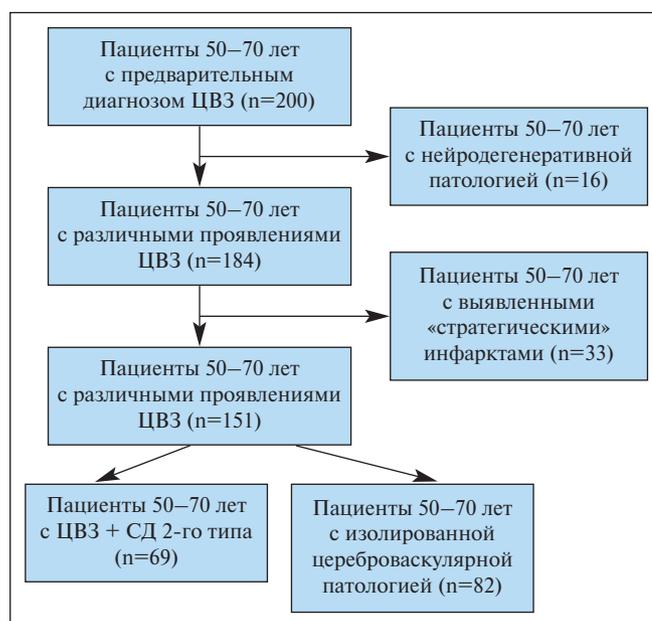


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Research design

нансная томография (МРТ) головного мозга. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе MagnetomPrisma SIEMENS с величиной магнитной индукции 3 Тл с использованием 64-канальной радиочастотной катушки (Siemens Healthineers AG, Германия). Стандартный МРТ-протокол включал режимы, необходимые для оценки в соответствии с критериями STRIVE: ГИБВ, лакуны, микрокровоизлияния, расширенные периваскулярные пространства. Для количественной оценки количества гиперинтенсивных поражений белого вещества использовалась шкала Fazekas, где 0 – отсутствие изменений, I – точечные очаги, II – начало слияния очагов, III – большие области слияния.

Пациенты на момент исследования получали антигипертензивную, гиполипидемическую, антиагрегантную/антикоагулянтную терапию, при наличии СД 2-го типа – сахароснижающую терапию, как в виде пероральных лекарственных форм – 54 (78,3%) пациентов, так и в их комбинации с инсулином – 15 (21,7%).

Статистический анализ проводился с применением программного пакета SPSS Statistics версии 26.0 (IBM, США). Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$. Тип распределения количественных переменных оценивался путем анализа частотных гистограмм и с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для описания количественных переменных использовались медиана и квартили (Me [25-й; 75-й перцентили]), а также диапазон значений. Для переменных с нормальным распределением дополнительно указывались среднее значение и стандартное отклонение.

При анализе всех участников применялся параметрический метод – Т-тест для несвязанных совокупностей. При анализе подвыборок для количественных переменных с нормальным распределением использовался Т-тест для несвязанных совокупностей, а для количественных переменных с ненормальным распределением и для сравнения по ранговой переменной – тест Манна–Уитни. Для сравнения по категориальным переменным использовался тест χ^2 Пирсона или критерий Фишера. При анализе всех участников для оценки связи между количественными переменными применялся параметрический метод – корреляционный анализ Пирсона. При анализе внутри подвыборок для оценки связи между этими количест-

венными переменными применялся корреляционный анализ Спирмена. Для оценки ИТГ как маркера КН проводился ROC-анализ. В качестве оптимального порогового значения рассматривался уровень показателя, которому соответствовал максимальный индекс Йодена.

Результаты. Пациенты с наличием и отсутствием СД 2-го типа не различались по полу, возрасту, уровню образования. У всех обследованных пациентов основным фоно-

Таблица 1. *Клинико-метаболические характеристики обследованных пациентов*
Table 1. *Clinical and metabolic characteristics of the examined patients*

Показатель	1-я группа – ЦВЗ с СД (n=69)	2-я группа – ЦВЗ без СД (n=82)	p-value
Пол, n (%): женский мужской	36 (52,2) 33 (47,8)	38 (46,3) 44 (53,7)	0,516
Возраст, годы: Me [25-й; 75-й перцентили] min – max	63,0 [58,0; 69,0] 50,0–70,0	62,5 [57,0; 68,0] 50,0–72,0	0,473
Тип ЦВЗ, n (%): последствия НМК ХЦВЗ	43 (62,3) 26 (37,7)	39 (47,6) 43 (52,4)	0,074
Клинические проявления, n (%): вестибуло-атактический синдром цефалгический синдром астенический синдром	57 (82,6) 23 (33,3) 57 (82,6)	70 (85) 16 (19,5) 25 (30)	0,52 0,043 <0,001
Образование, n (%): высшее среднее	28 (40,6) 41 (59,4)	40 (48,8) 42 (51,2)	0,329
ИМТ, кг/м ² : M±SD Me [25-й; 75-й перцентили] min – max	31,1±4,7 30,4 [28,2; 33,3] 20,8–44,1	29,3±5,1 28,7 [25,3; 32,3] 17,4–45,2	0,033
Степень АГ, n (%): 1-я 2-я 3-я	9 (13) 18 (26) 42 (60)	13 (15,8) 28 (34) 41 (50)	0,6266 0,2868 0,2189
Длительность СД, годы: Me [25-й; 75-й перцентили] min – max	8,0 [3,0; 12,0] 1,0–31,0	–	NA
НьА1С, %: Me [25-й; 75-й перцентили] min – max	6,5 [5,9; 7,5] 4,5–10,1	–	NA
Глюкоза, ммоль/л: Me [25-й; 75-й перцентили] min – max	6,9 [6,0; 8,0] 4,2–16,0	5,10 [4,90; 5,50] 3,40–7,00	<0,001
ТГ, ммоль/л: Me [25-й; 75-й перцентили] min – max	1,58 [1,18; 1,94] 0,73–4,33	1,02 [0,89; 1,55] 0,53–4,20	<0,001
ЛПНП, ммоль/л: Me [25-й; 75-й перцентили] min – max	1,72 [1,23; 2,38] 0,44–4,30	1,87 [1,39; 2,57] 0,70–4,80	0,239
ХС, ммоль/л: Me [25-й; 75-й перцентили] min – max	4,60 [3,70; 5,90] 2,50–7,30	5,00 [4,00; 6,00] 2,70–10,00	0,108

Продолжение табл. 1

Continuing of table 1

Показатель	1-я группа – ЦВЗ с СД (n=69)	2-я группа – ЦВЗ без СД (n=82)	p-value
Креатинин, ммоль/л:			0,549
Me [25-й; 75-й перцентили]	79,00 [69,00; 87,00]	79,00 [70,00; 92,00]	
min – max	48,00–239,00	56,00–120,00	
СКФ, мл/мин 1,73 м ² :			0,811
M±SD	79,0±16,9	79,6±14,2	
Me [25-й; 75-й перцентили]	81,0 [69,0; 92,0]	79,5 [70,0; 91,0]	
min – max	26,0–109,0	40,0–105,0	
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%):	8 (11,6)	5 (6,1)	0,257
ИТГ:			<0,001
M±SD	4,90±0,25	4,58±0,21	
Me [25-й; 75-й перцентили]	4,85 [4,74; 5,03]	4,56 [4,41; 4,74]	
min – max	4,43–5,60	4,16–5,16	

Таблица 2. Результаты оценки КФ обследованных пациентов

Table 2. The results of the assessment of cognitive functions of the examined patients

Показатель	1-я группа – ЦВЗ с СД	2-я группа – ЦВЗ без СД	p-value
MoCA:			
вся выборка (n=151)	25 [23; 26] (17–29)	27 [25; 28] (19–30)	<0,001
ХЦВЗ (n=69)	26 [23; 27] (19–29)	27 [25; 28] (20–30)	0,017
перенесенные НМК (n=82)	24 [22; 26] (17–29)	26 [24; 28] (19–29)	0,009
АСЕ-III:			
вся выборка (n=151)	87 [80; 89] (64–97)	90 [84; 94] (53–100)	0,002
ХЦВЗ (n=69)	89 [82; 90] (73–97)	90 [86; 95] (58–100)	0,026
перенесенные НМК (n=82)	87 [79; 89] (64–94)	88 [80; 93] (53–99)	0,098
	Пациенты с ХЦВЗ		
	n=26	n=43	p-value
Субшкалы АСЕ-III:			
внимание и концентрация	3 [2; 3]	5 [4; 5]	<0,001
память и воспроизведение	8 [7; 9]	9 [9; 10]	<0,001
речь, называние	11 [9; 12]	12 [11; 12]	0,002
ориентация	10 [10; 10]	10 [10; 10]	1,000
запоминание	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,373
память антероградная	7 [7; 7]	7 [7; 7]	0,719
память ретроградная	3 [2; 4]	4 [3; 4]	0,311
речевая активность	9 [9; 11]	10 [9; 11]	0,885
речь, понимание	8 [8; 8]	8 [8; 8]	0,326
письмо	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,743
речь, повторение	4 [4; 4]	4 [4; 4]	0,373
речь, чтение	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,426
зрительно-пространственные нарушения	15 [15; 16]	16 [15; 16]	0,289
память, узнавание	5 [4; 5]	5 [4; 5]	0,200
	<i>Оценка ГИБВ</i>		
MoCA:			
Fazekas 0–I	26 [23; 26]	26 [25; 28]	0,019
Fazekas II–III	24 [22; 26]	27 [25; 28]	0,013
АСЕ-III:			
Fazekas 0–I	89 [80; 90]	89 [80; 90]	0,083
Fazekas II–III	87 [80; 89]	92 [84; 95]	0,012

Примечание. Данные представлены в виде Me [25-го; 75-го перцентилей], в круглых скобках – значения min – max. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

вым заболеванием для ХЦВЗ была артериальная гипертензия (АГ; выявлена у 100% больных), причем группы с СД и без него были сопоставимыми по ее степени. Помимо этого, распространенность ключевых модифицируемых факторов риска, кроме метаболических, не различалась статистически значимо между подгруппами. Пациенты с ЦВЗ и СД 2-го типа имели большую выраженность состояний, ассоциированных с инсулинорезистентностью: значимо больший ИМТ по сравнению с больными без СД (31,06±4,73 против 29,32±5,12) и более высокий уровень ИТГ (4,90±0,25 против 4,58±0,21).

При анализе клинической картины у обследованных пациентов было установлено, что НМК в анамнезе отмечались с сопоставимой частотой наблюдений в обеих группах (табл. 1). У пациентов с ЦВЗ на фоне СД 2-го типа в клинической картине статистически значимо чаще был отмечен астенический синдром (p>0,005), другие проявления – без статистической разницы между группами.

Оценка КФ пациентов с ЦВЗ.

У пациентов ЦВЗ и СД 2-го типа были отмечены худшие результаты когнитивного тестирования: оценка по шкале MoCA 25 [23; 26] баллов против 27 [25; 28] баллов у пациентов без СД 2-го типа (p<0,001). Это отмечалось также при анализе отдельно пациентов с ХЦВЗ и пациентов с перенесенным НМК (табл. 2, рис. 2). При использовании АСЕ-III наличие СД 2-го типа у больных ЦВЗ сопровождалось статистически значимо меньшими значениями (87 [80; 89] баллов против 90 [84; 94] баллов соответственно; p=0,002). Подобные различия отмечены и у пациентов с ХЦВЗ (см. табл. 2).

При детальной оценке по субшкалам АСЕ-III у пациентов с ЦВЗ и СД 2-го типа, в отличие от пациентов без СД, выявлены более низкие показатели в отношении внимания, концентрации и отсроченного воспроизведения (p<0,001), а также речи (называние; p=0,002), что отражает фонетическую и семантическую речевую активность, при оценке по остальным блокам АСЕ-III статистически значимых различий не выявлено.

Учитывая высокую информативность метода оценки гликолипотоксичности для определения значения изменений метаболических парамет-

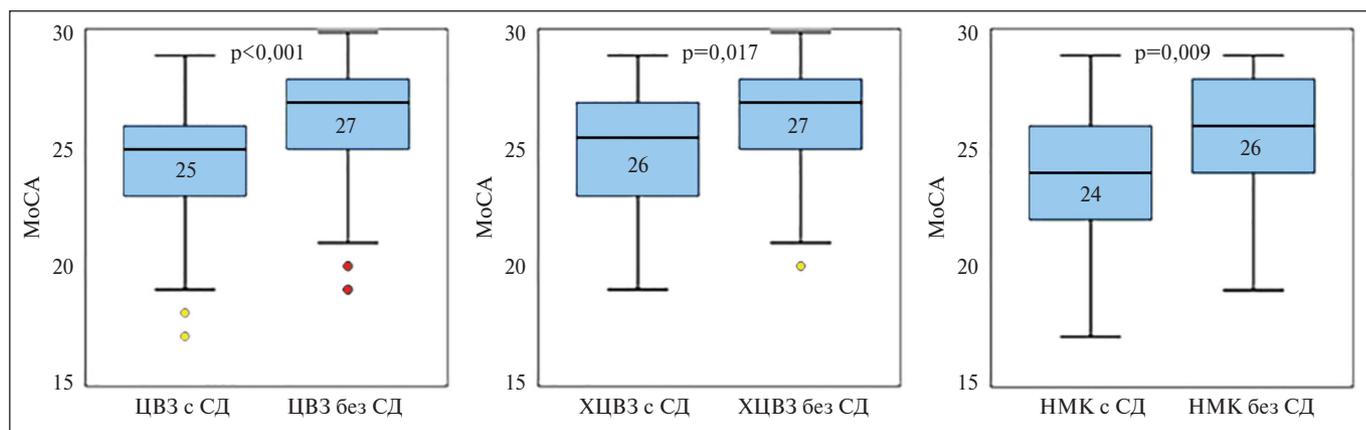


Рис. 2. Результаты оценки КФ по шкале MoCA в зависимости от наличия СД 2-го типа
Fig. 2. The results of the assessment of cognitive functions on the MoCA scale depending on the presence of DM2

ров, у обследованных был выполнен подсчет ИТГ. Участники с наличием и отсутствием КН значительно различались по уровню ИТГ ($4,80 \pm 0,29$ против $4,66 \pm 0,26$ соответственно; $p=0,002$).

Особый интерес представляло сопоставление результатов нейровизуализации и когнитивных тестов. Пациенты с ЦВЗ и СД 2-го типа даже при сопоставимом состоянии вещества мозга (оценка по Fazekas) демонстрировали худшие результаты оценки КФ. Наличие выраженных изменений мозга (Fazekas II–III) при коморбидном СД 2-го типа было сопряжено с большим снижением КФ в сравнении с больными ЦВЗ без СД (см. табл. 2).

Нейровизуализационные изменения у пациентов с ЦВЗ.

При детальном рассмотрении КН во взаимосвязи с изменениями вещества головного мозга по данным МРТ отмечено, что ведущим нейровизуализационным феноменом была ГИБВ. Пациенты с диабетом значительно отличались по распространенности рангов ГИБВ. Выявлено преобладание участников с более выраженными изменениями мозга по шкале Fazekas при наличии коморбидного СД 2-го типа (рис. 3).

При сопоставимых результатах нейровизуализации у больных с ЦВЗ и СД 2-го типа зафиксированы худшие результаты оценки КФ. При анализе разных степеней ГИБВ

различия между группами по результатам когнитивного тестирования оставались значимыми для Fazekas 0–I (26 [23; 26] против 26 [25; 28]; $p=0,019$), для Fazekas II–III (24 [22; 26] против 27 [25; 28]; $p=0,013$) при оценке по MoCA, а также по ACE-III (87 [80; 89] против 92 [84; 95]; $p=0,012$; табл. 2).

При проведении корреляционного анализа уровня поражения вещества головного мозга (по Fazekas) и результатов когнитивного тестирования (по MoCA) в целом по выборке была выявлена взаимосвязь структурных изменений и КН ($r=-0,212$; $p=0,009$).

При анализе других нейровизуализационных изменений у пациентов с ЦВЗ в зависимости от наличия СД 2-го типа статистически значимо отличались такие паттерны, как наличие лакунарных инфарктов ($p=0,04$), микрокровоизлияний ($p=0,01$), выраженность которых была выше в группе пациентов с СД 2-го типа.

Нами была проанализирована модель с оценкой влияния нескольких факторов риска на когнитивный статус пациентов с ХЦВЗ. По результатам анализа при тестировании моделей значимого влияния лакун и микрокровоизлияний на когнитивный статус не выявлено ($p=0,344$ и $p=0,261$ соответственно).

Анализ ассоциации КН с ИТГ был проведен с помощью методики логистической регрессии; с целью оценки возможного влияния других значимых факторов риска была сформирована многофакторная модель.

Была проанализирована модель с оценкой влияния нескольких факторов риска на вероятность выявления ГИБВ в сочетании с нарушением КФ. Путем проведения логистической регрессии отмечено, что степень АГ и уровень ИТГ являются независимыми маркерами, ассоциированными с поражением вещества головного мозга и нейрокогнитивными нарушениями (табл. 3).

Был проведен ROC-анализ для оценки влияния уровня ИТГ на вероятность выявления клинически значимого (манifestного) поражения белого вещества головного мозга (сочетание MoCA <26 и Fazekas II–III) у пациента. Отличия ROC-кривой от диагональной опорной линии статистически значимы ($p=0,005$). Площадь под кривой составила 0,658 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,557–0,758]. Оптимальное пороговое значение на уровне 4,825 (вероят-

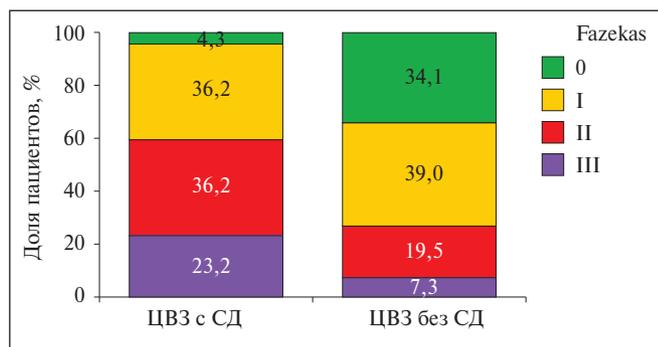


Рис. 3. Распределение пациентов по шкале Fazekas в зависимости от наличия СД 2-го типа
Fig. 3. Distribution of patients on the Fazekas scale depending on the presence of DM2

Таблица 3. *Модель для оценки влияния показателей на статус Fazekas + MoCA*

Table 3. *A model for assessing the impact of indicators on the status of Fazekas + MoCA*

Бинарная зависимая переменная: Fazekas II–III + MoCA <26: да/нет			
Независимые переменные: ИТГ, пол, возраст, образование, курение, группа ЦВЗ, степень АГ			
Результаты тестирования модели			
Независимая переменная	p-value	Коэффициент (В)	Отношение шансов (95% ДИ)
ИТГ	0,007	2,192	8,957 (1,806–44,421)
Пол: женский	0,714	-0,184	0,832 (0,311–2,223)
Возраст	0,104	0,060	1,062 (0,988–1,143)
Образование: высшее	0,798	0,113	1,119 (0,473–2,650)
Курение: да	0,607	0,257	1,294 (0,485–3,447)
НМК в анамнезе	0,314	0,476	1,609 (0,637–4,064)
Степень АГ	0,004	1,074	2,928 (1,396–6,140)

ность попадания в категорию MoCA ≤25 + Fazekas II–III повышается при ИТГ ≥4,825). Чувствительность и специфичность для этой точки составили 57,1 и 73,3% соответственно. Данные представлены на рис. 4.

С целью стратификации наибольшего риска выявления КН был проведен анализ результатов их оценки в зависимости от одновременного наличия у пациента неблагоприятных метаболических параметров (ИТГ ≥4,825) и данных нейровизуализации (Fazekas II–III). При сочетании признаков в целом по выборке у пациентов с более выраженной ГИБВ и значением ИТГ выше порогового (>4,825) отмечены более низкие результаты тестирования по шкале MoCA (p=0,004; табл. 4). В данном исследовании сочетание глюкозолипотоксичности с изменением вещества головного мозга, а именно – выявление у пациента по данным МРТ Fazekas II–III в сочетании с уровнем ИТГ ≥4,825, было обозначено как неблагоприятный церебromетаболический статус (ЦМС).

Определение неблагоприятного ЦМС сопровождалось худшими результатами когнитивного тестирования для всех обследованных больных; доля лиц с КН (MoCA <26) составила 71,4% против 40,7% (p=0,004) в целом и 79,2%

Таблица 4. *Анализ связи неблагоприятного ЦМС с результатами оценки КФ*

Table 4. *Analysis of the association of unfavorable cerebrometabolic status with the results of assessment of cognitive functions*

Показатель	Вся выборка		p-value	Пациенты с СД 2-го типа		p-value
	с ЦМС (n=28)	без ЦМС (n=123)		с ЦМС (n=24)	без ЦМС (n=45)	
MoCA, n (%):						
≥26	8 (28,4)	73 (59,3)	0,004	5 (20,8)	21 (46,7)	0,041
<26	20 (71,4)	50 (40,7)		19 (79,2)	24 (53,3)	
MoCA, Me [25-й; 75-й перцентили]	24 [21; 26]	26 [24; 27]	0,003	24 [21; 25]	25 [23; 26]	0,067

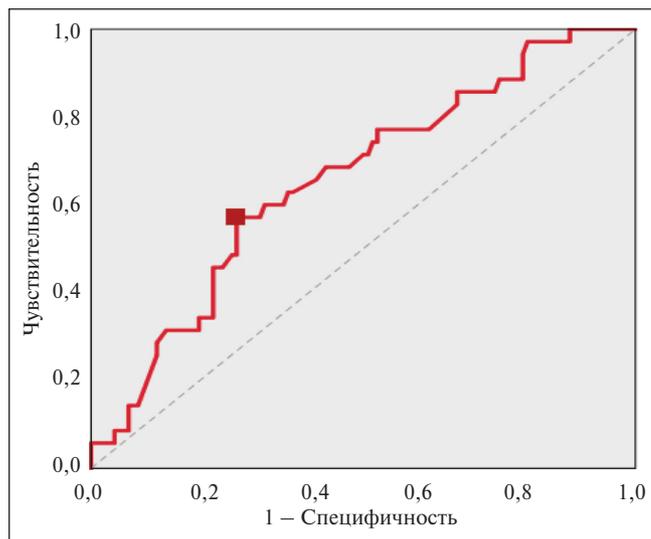


Рис. 4. ROC-анализ для оценки влияния ИТГ на вероятность выявления клинически значимого поражения белого вещества головного мозга

Fig. 4. ROC analysis to assess the effect of TyG index on the likelihood of detecting a clinically significant lesion of the white matter of the brain

против 53,3% (p=0,041) при анализе результатов исследований пациентов с СД 2-го типа.

Обсуждение. Мультидисциплинарная проблема метаболического здоровья уже давно вышла за рамки эндокринологии и тем или иным образом затрагивает практически все области медицины [16].

Концепция супранозологической формы – церебromетаболического здоровья – может стать следующей ступенью к созданию более целостной картины многообразия метаболических процессов, ассоциированных с сосудистыми (и не только) заболеваниями головного мозга, и отражает разнонаправленные векторы функционирования церебральных структур [4].

Анализ многочисленных исследований последних лет убедительно показал сложность механизмов развития когнитивной дисфункции у пациентов с нарушением углеводного обмена. Инсулин является важным регулятором гомеостаза и метаболизма глюкозы. Однако его роль в функционировании центральной нервной системы, равно как и в инсулинорезистентности, продолжает активно изучаться [17].

Показано, что гиперинсулинемия может способствовать прогрессированию системного воспаления и окисли-

тельного стресса за счет ингибирования АМФ-активируемой протеинкиназы [18]. На развитие КН влияет не только дисгликемия, но и нарушения липидного обмена. Известно, что адипокины (преимущественно лептин и адипонектин), секретируемые жировой тканью, способны проникать через ГЭБ и участвовать в процессе системного воспаления, способствуя нарушению КФ. По результатам настоящего исследования при оценке ИМТ у пациентов с СД 2-го типа отмечены более выраженные изменения метаболизма, медиана ИМТ составила 30,4 [28,2; 33,3] кг/м², что говорит о значимом коморбидном влиянии.

Наиболее заметные нарушения когнитивной сферы были зафиксированы у пациентов с СД 2-го типа, что подтверждается при оценке по когнитивным шкалам (MoCA, ACE-III). При детальной оценке по субшкалам ACE-III у пациентов с ЦВЗ и СД 2-го типа выявлены худшие результаты в отношении внимания, концентрации и отсроченного воспроизведения, а также фонетической и семантической речевой активности.

Совокупность нейронных связей, путей и областей головного мозга обеспечивает широкий спектр когнитивных и поведенческих функций. Цитоархитектоническое картирование головного мозга обеспечило фундаментальное понимание функциональной организации коры за последние 100 лет, а современные нейровизуализационные исследования позволяют *in vivo* выявить более детальные и взаимосвязанные сети. Установлено, что у пациентов с СД 2-го типа отмечаются изменения как в структурных, так и в функциональных сетях, в том числе нарушенная топологическая организация коннектомов [19].

Ранее было показано, что высокие уровни глюкозы приводят к прямому и опосредованному повреждению вещества мозга в виде микро- и макрососудистых, а также атрофических изменений [10]. У пациентов с СД 2-го типа КН сопровождаются выраженной атрофией головного мозга в кортикальных и подкорковых областях с наибольшей выраженностью атрофии в вентральном стриатуме (потеря 6,2% серого вещества по сравнению с контрольной группой) [20]. Оценка состояния вещества головного мозга по результатам нашего исследования обнаружила большую выраженность изменений в виде ГИБВ у пациентов с СД 2-го типа. При этом картина, характеризующая выраженное хроническое сосудистое микроциркуляторное поражение вещества головного мозга (Fazekas III), отмечена у 23,2% пациентов с СД 2-го типа, в отличие от пациентов без диабета, где только у 7,3% нейровизуализационные портреты со-

ответствовали градации Fazekas III. При анализе поражения белого вещества головного мозга (по Fazekas) оценка КФ показала худшие результаты при наличии диабета при сопоставимом уровне поражения мозга. Другие нейровизуализационные паттерны в виде лакунарных инфарктов и микрокровоизлияний также с большей частотой встречались среди больных СД 2-го типа. Проведенный многофакторный анализ не продемонстрировал статистически значимого влияния наличия этих факторов на когнитивный статус, что, возможно, связано с размером выборки и требует дальнейших исследований.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия известны как факторы риска развития КН и деменции, включая болезнь Альцгеймера, независимо от СД. Однако механизмы, посредством которых инсулинорезистентность может вызывать повреждение нейронов, продолжают изучаться. Инсулин выполняет в мозге множество функций, в том числе модулирует энергетический гомеостаз. Кроме того, рецепторы инсулина распределены в гиппокампе, энторинальной коре и лобных долях, отвечающих за память, внимание и исполнительные функции. Использование ИТГ, первоначально разработанного для удобной оценки инсулинорезистентности, показало его прогностическую роль при сосудистой патологии сонных артерий и исходов инсульта [15]. В нашем исследовании оценка глюколипотоксичности с вычислением ИТГ позволила стратифицировать пациентов с худшим состоянием белого вещества головного мозга и КН. Выявлены признаки неблагоприятного ЦМС, который у пациентов с СД 2-го типа сопровождается КН с частотой около 80%. Полученные данные отражают структурные и метаболические изменения, ассоциированные с КН, у пациентов с ЦВЗ. Эффективная модификация факторов риска ЦВЗ имеет решающее значение для предотвращения сосудистых повреждений мозга и поддержания когнитивного резерва.

Заключение. Сочетание ЦВЗ и СД 2-го типа характеризуется более выраженной когнитивной дисфункцией. КН при различных проявлениях ЦВЗ ассоциированы с нейровизуализационными изменениями в виде ГИБВ, наличия лакун и микрокровоизлияний, более значимыми при наличии диабета. Клиническая манифестация ГИБВ головного мозга ассоциирована с неблагоприятным ЦМС. Определены факторы риска клинической манифестации ЦВЗ / ухудшения КФ: состояние белого вещества головного мозга, углеводного и липидного обмена, а также пороговое значение метаболического маркера ИТГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кадыков АС, Манвелов ЛС, Шахпаронова НВ. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия. 4-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 288 с.
Kadykov AS, Manvelov LS, Shakhparonova NV. Chronic vascular diseases of the brain. Dyscirculatory encephalopathy. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 288 p. (In Russ.)
2. Fan CF, Romero JR. Cerebral Small Vessel Disease in subclinical and clinical stages, role

of inflammation for risk prediction and potential treatment targets, and management strategies. *Intern Med Rev (Wash D C)*. 2016;2(11):265. doi: 10.18103/imrv2111.265

3. Антонова КВ, Танашян ММ, Романцова ТИ, Максимова МЮ. Острые нарушения мозгового кровообращения: клиническое течение и прогноз у больных сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(2):20-4. doi: 10.14341/omet2016220-24
- Antonova KV, Tanashyan MM, Romantsova TI,

Maksimova MYu. Type 2 diabetes mellitus and the clinical course of acute stroke. *Obesity and Metabolism*. 2016;13(2):20-4. (In Russ.) doi: 10.14341/omet2016220-24

4. Антонова КВ, Танашян ММ, Раскуражев АА и др. Ожирение и нервная система. *Ожирение и метаболизм*. 2024;21:68-78. doi: 10.14341/omet13019
- Antonova KV, Tanashyan MM, Raskurazhev AA, et al. Obesity and the nervous system. *Obesity and Metabolism*. 2024;21(1):68-78. (In Russ.) doi: 10.14341/omet13019

5. Танащян ММ, Антонова КВ, Спрышков НЕ, Панина АА. Метаболические маркеры цереброваскулярной патологии. *Терапия*. 2024;10(5):84-92. doi: 10.18565/therapy.2024.5.84-92
Tanashyan MM, Antonova KV, Spryskhov NE, Panina AA. Metabolic markers of cerebrovascular pathology. *Therapy*. 2024;10(5):84-92. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2024.5.84-92
6. Танащян ММ, Лагода ОВ, Антонова КВ и др. Основные патогенетические механизмы развития сосудистой патологии мозга при атеросклерозе и метаболическом синдроме: поиск путей коррекции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016;10(2):5-10.
Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV, et al. The main pathogenetic mechanisms of vascular cerebral pathology associated with atherosclerosis and metabolic syndrome: the search for correction approaches. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2016;10(2):5-10. (In Russ.)
7. Антонова КВ, Танащян ММ, Шабалина АА и др. Гемостаз у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при острой и хронической цереброваскулярной патологии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(2):60-7.
doi: 10.25555/THR.2020.2.0919
Antonova KV, Tanashyan MM, Shabalina AA, et al. Hemostasis in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity in acute and chronic cerebrovascular pathology. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2020;(2):60-7. (In Russ.)
doi: 10.25555/THR.2020.2.0919
8. Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, et al. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care*. 2016 Feb;39(2):300-7.
doi: 10.2337/dc15-1588
9. Остроумова ОД, Суркова ЕВ, Голобородова ИВ и др. Гипогликемии и риск когнитивных нарушений и деменции у больных пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):72-87. doi: 10.14341/DM10202
Ostroumova OD, Surkova EV, Goloborodova IV, et al. Hypoglycemia and the risk of cognitive impairment and dementia in elderly and senile patients with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):72-87. (In Russ.)
doi: 10.14341/DM10202
10. Athanasiaki A, Melanis K, Tsantzali I, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for Alzheimer's disease: review and meta-analysis. *Biomedicine*. 2022 Mar;10(4):778.
doi: 10.3390/biomedicine10040778
11. Renuka Sanotra M, Huang WC, Silver S, et al. Serum levels of 4-hydroxynonenal adducts and responding autoantibodies correlate with the pathogenesis from hyperglycemia to Alzheimer's disease. *Clin Biochem*. 2022 Mar;101:26-34. doi: 10.1016/j.clin-biochem.2021.12.005
12. Zhao Y, Zhang H, Cheng J, et al. Association between Dyslipidaemia and Cognitive Impairment: A Meta-Analysis of Cohort and Case-Control Studies. *J Integr Neurosci*. 2024;23(2):40.
doi: 10.31083/jjin2302040
13. Liu Y, Yang X, Gao J, et al. Association between triglyceride glucose index and cognitive decline: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2024 Aug 15;359:70-7. doi: 10.1016/j.jad.2024.05.049
14. Танащян ММ, Суркова ЕВ, Антонова КВ и др. Сахарный диабет 2-го типа и когнитивные функции у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2021;93(10):1179-85.
doi: 10.26442/00403660.2021.10.201108
Tanashyan MM, Surkova EV, Antonova KV, et al. Type 2 diabetes and cognitive functions in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Therapeutic Archive*. 2021;93(10):1179-85. (In Russ.)
doi: 10.26442/00403660.2021.10.201108
15. Танащян ММ, Антонова КВ, Раскуражев АА и др. Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(1):17-24.
doi: 10.25692/ACEN.2020.1.2
Tanashyan MM, Antonova KV, Raskurazhev AA, et al. Cerebrovascular disorders and glucolipotoxicity. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020;14(1):17-24. (In Russ.)
doi: 10.25692/ACEN.2020.1.2
16. Танащян ММ, Антонова КВ. Цереброметаболическое здоровье. В кн.: Аметов АС и др. Управление метаболическим здоровьем. Москва; 2025.
Tanashyan MM, Antonova KV. Cerebrometabolic health. In: Ametov AS et al. Metabolic health management. Moscow; 2025. (In Russ.)
17. Rhea EM, Leclerc M, Yassine HN, et al. State of the Science on Brain Insulin Resistance and Cognitive Decline Due to Alzheimer's Disease. *Aging Dis*. 2024;15(4):1688-725.
doi: 10.14336/AD.2023.0814
18. Ezkurdia A, Ramirez MJ, Solas M. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Focus on Insulin Resistance. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4354.
doi: 10.3390/ijms24054354
19. Khan AF, Saleh N, Smith ZA. The Brain's Aging Resting State Functional Connectivity. *J Integr Neurosci*. 2025;24(1):25041.
doi: 10.31083/JIN25041
20. Motaghi M, Potvin O, Duchesne S. A systematic review of the impact of type 2 diabetes on brain cortical thickness. *Front Dement*. 2024;3:1418037.
doi: 10.3389/frdem.2024.1418037

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

19.05.2025 / 28.08.2025 / 29.08.2025

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.

Танащян М.М. <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Панина А.А. <https://orcid.org/0000-0002-8652-2947>

Антонова К.В. <https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>

Лагода О.В. <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>

Спрышков Н.Е. <https://orcid.org/0000-0002-2934-5462>

Сергеева А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2481-4565>

Хвасточенко Г.И. <https://orcid.org/0009-0003-4628-3069>

Предикторы годовой выживаемости после ишемического инсульта



Куликова С.П.¹, Полякова И.Ю.¹, Кузьмичева Е.В.¹, Кулеш А.А.^{2,3},
Мехряков С.А.^{2,3}, Кулеш А.М.², Крапивин С.В.², Каракулова Ю.В.^{2,3}

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Пермь;

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»

Минздрава России, Пермь; ³ГАУЗ Пермского края «Городская клиническая больница №4», Пермь

¹Россия, 614070, Пермь, ул. Студенческая, 38; ²Россия, 614990, Пермь,

ул. Петропавловская, 26; ³Россия, 614107, Пермь, ул. КИМ, 2

Прогнозирование исхода ишемического инсульта (ИИ) — сложная задача, так как смертность и инвалидизация зависят от множества факторов, включая возраст, пол, тип и тяжесть инсульта, а также сопутствующие заболевания. Уровень выживаемости также варьирует в разных странах в зависимости от генетических особенностей и различий в организации систем здравоохранения.

Целью данного исследования являлся поиск предикторов годовой выживаемости после ИИ на выборке из пациентов Пермского края.

Материал и методы. В исследование вошли 254 пациента, перенесших ИИ. Анализировались 75 параметров, полученных в ходе рутинного клинического обследования и включающих информацию о подтипе и тяжести инсульта, размере и локализации поражения, возникших неврологических нарушениях, сопутствующих заболеваниях и других факторах. Выбор релевантных признаков выполнялся с применением программы WEKA, отобранные признаки были использованы в предсказательной модели на основе логистической регрессии.

Результаты. В качестве значимых предикторов годовой выживаемости пациентов, перенесших ИИ, установлены (знак коэффициента отражает относительный вклад фактора в модель и его положительное или отрицательное влияние): возраст (-0,02), степень неврологического дефицита по шкале NIHSS при выписке (-0,06), уровень гемоглобина (0,01), инфаркт в бассейне передней хориоидальной артерии (0,74), повторный инсульт в течение следующего года (-0,02) и кардиоэмболический подтип инсульта (-0,32). Точность логистической модели составила 84% при 10-кратной перекрестной валидации.

Заключение. В модели предсказания годовой выживаемости после ИИ, кроме возраста, который обычно ассоциируется с менее благоприятным прогнозом, выявлены другие факторы. Для подтверждения надежности предложенной модели необходимо проведение дальнейших многоцентровых исследований.

Ключевые слова: ишемический инсульт; предсказательная модель; исход; магнитно-резонансная томография; NIHSS; анализ крови.

Контакты: Софья Петровна Куликова; SPKulikova@hse.ru

Для цитирования: Куликова СП, Полякова ИЮ, Кузьмичева ЕВ, Кулеш АА, Мехряков СА, Кулеш АМ, Крапивин СВ, Каракулова ЮВ. Предикторы годовой выживаемости после ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):48–54. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-48-54>

Predictors of one-year survival after ischaemic stroke

Kulikova S.P.¹, Polyakova I.Yu.¹, Kuzmicheva E.V.¹, Kulesh A.A.^{2,3},
Mekhryakov S.A.^{2,3}, Kulesh A.M.², Krapivin S.V.², Karakulova Yu.V.^{2,3}

¹National Research University Higher School of Economics, Perm; ²Acad. E.A. Vagner Perm State

Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ³City Clinical Hospital Four, Perm

¹38, Studencheskaya St., Perm 614070, Russia; ²26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ³2, KIM St., Perm 614107, Russia

Predicting the outcome of ischaemic stroke (IS) is a complex task, as mortality and disability depend on many factors, including age, gender, type and severity of stroke, and comorbidities. Survival rates also vary between countries depending on genetic characteristics and differences in the organisation of healthcare systems.

Objective: to search for predictors of one-year survival after IS in a sample of patients from the Perm region.

Material and methods. The study included 254 patients who had suffered an IS. Seventy-five parameters obtained during routine clinical examination were analysed, including information on the subtype and severity of the stroke, the size and location of the lesion, neurological disorders, comorbidities, and other factors. Relevant features were selected using the WEKA programme, and the selected features were used in a predictive model based on logistic regression.

Results. The following factors have been identified as significant predictors of annual survival in patients who have undergone IS (the sign of the coefficient reflects the relative contribution of the factor to the model and its positive or negative effect): age (-0.02), degree of neurological

deficit on the NIHSS scale at discharge (-0.06), haemoglobin level (0.01), infarction in the anterior choroidal artery basin (0.74), recurrent stroke within the following year (-0.02) and cardioembolic stroke subtype (-0.32). The accuracy of the logistic model was 84% with 10-fold cross-validation.

Conclusion. In the model predicting one-year survival after IS, other factors have been identified in addition to age, which is usually associated with a less favourable prognosis. Further multicentre studies are needed to confirm the reliability of the proposed model.

Keywords: ischaemic stroke; predictive model; outcome; magnetic resonance imaging; NIHSS; blood test.

Contact: Sofya Petrovna Kulikova; SPKulikova@hse.ru

For citation: Kulikova SP, Polyakova IYu, Kuzmicheva EV, Kulesh AA, Mekhryakov SA, Kulesh AM, Krapivin SV, Karakulova YuV. Predictors of one-year survival after ischaemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2025;17(5):48–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-48-54>

Инсульт — это тяжелое неврологическое заболевание, характеризующееся высокими уровнями смертности и инвалидности среди выживших [1]. Учитывая огромные экономические и социальные последствия инсульта, важной задачей является поиск предикторов его исхода. Однако этиология и клиническая картина инсульта чрезвычайно разнообразны, что усложняет предсказание исхода заболевания.

Современные модели, предсказывающие неблагоприятный исход инсульта, включают модель предсказания риска смертности в течение 30 дней [2], нормограмму для предсказания смерти в течение 6 мес после инсульта [3], шкалы PLAN [4], IScore [5], шкалу выживаемости после ишемического инсульта (ИИ) [6], различные шкалы и модели для предсказания выживаемости до 1 года [7–9], включая динамическую модель предсказания, предложенную Y. Huang и соавт. [10], и модель смертности в течение 10 лет, предложенную W.A. Szlachetka и соавт. [11]. Несмотря на различия в предложенных моделях, все эти подходы указывают на то, что определенные факторы могут рассматриваться как важные предикторы выживаемости при инсульте: возраст [4, 10, 11], пол [5, 10, 11], тяжесть инсульта [2, 5, 10], тип инсульта [4, 7, 10], сопутствующие заболевания — сердечно-сосудистые, диабет, нарушение функции почек и т. д. [4, 5, 7]. Однако конкретные комбинации этих факторов в предложенных моделях варьируют между исследованиями (подробное сравнение этих исследований представлено в табл. 1). Этот факт может отражать не только различия в используемых моделях предсказания, но и разные уровни смертности от инсульта в разных странах [12], что может быть связано с множеством факторов, таких как раса [13], образ жизни [14], генетические особенности [15, 16] и различия в организации национальных систем здравоохранения в отношении лечения инсульта [17].

Учитывая эти факторы и то, что большинство моделей предсказания были разработаны на основе западных популяций, нами поставлена цель — выявить факторы, которые могут быть использованы для предсказания уровня смертности через 1 год после инсульта в российской популяции.

Материал и методы. В исследование включены 254 пациента (140 мужчин и 114 женщин; средний возраст — $65,8 \pm 10,2$ года, минимальный — 28 лет, максимальный — 90 лет) с ИИ, которые находились под наблюдением как минимум в течение одного года после их первоначальной госпитализации в неврологическое отделение городской клинической больницы №4 (Пермь).

Критерии включения:

- 1) ИИ, подтвержденный при помощи компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии;
- 2) полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями;
- 3) информированное согласие пациента.

В течение последующего года 54 пациента скончались, что соответствует уровню смертности 21%. В ходе рутинного клинического обследования во время госпитализации были собраны данные, содержащие 75 клинических параметров. Обследование проводилось в соответствии с национальными клиническими рекомендациями. Зафиксированные параметры включали как числовые (табл. 2), так и бинарные (табл. 3) переменные, сгруппированные для лучшей интерпретации.

Бинарные переменные использовались для описания: 1) этиологического подтипа инсульта — атеротромботический, кардиоэмболический, эмболический инсульт неопределенного источника (ESUS) или другой; 2) локализации очагов инфаркта мозга; 3) наличия сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, рак и др.); 4) наличия нарушений, связанных с инсультом (гемипарез, афазия и др.); 5) факта курения.

Числовые переменные включали возраст, массу тела, рост и связанные с ними индекс массы тела и площадь поверхности тела, время до поступления в больницу (в часах), различные характеристики тяжести инсульта [оценка в баллах по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) и по Модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin scale, mRS)], размер очага поражения, результаты клинических анализов крови (содержание эритроцитов, лимфоцитов, тромбоцитов и др.) и характеристики сердечной деятельности (фракция выброса, конечный систолический объем, конечный диастолический объем и др.), оцененные с помощью эхокардиографии.

Статистический анализ. Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения WEKA v.3.6.13 [18]. Процедура выбора признаков была выполнена на всей выборке с использованием функции CfsSubsetEval. Эта функция реализует подход, предложенный M.A. Hall и L.A. Smith [19], который позволяет определить ценность подмножества атрибутов, учитывая индивидуальные предсказательные значения каждого признака и степень избыточности информации между ними. В результате этот подход дает подмножество пара-

Таблица 1. Обзор потенциальных предикторов выживаемости после инсульта
Table 1. Overview of potential predictors of survival after stroke

Параметр	Исследование										
	W.Wang и соавт. [2]	L. Sha и соавт. [3]	M.J. O'Donnell [4]	G Saprosnik и соавт. [5]	G.R. Williams, J.G. Jiang [6]	C.S. Anderson и соавт. [7]	O.G. Solberg и соавт. [8]	Y. Wang и соавт. [9]	Y. Huang и соавт. [10]	W.A. Szlachetka и соавт. [11]	
Год	2022	2021	2012	2011	2000	1994	2007	2003	2020	2022	
Выборка, n	488 497	210	4943	12 262	453	492	800	440	4315	10 366	
Страна	Англия	Китай	Канада	Канада	США	Австралия	Норвегия	Австралия	Англия	Англия	
Период	2013–2019	2013–2019	2003–2008	2003–2008	1993–1999	1989–1990	1993–1998	1995–1997	1995–2016	2003–2016	
Предказание на срок	1 мес	6 мес	1 год	1 год	1 год	1 год	1 год	1 год	1 год	10 лет	
Пол	+	ns	ns	++	ns	ns	ns	ns	++	++	
Возраст	++	+	++	++	++	ns	++	ns	++	++	
Тип инсульта	++	ns	ns	++	NA	++	++	++	++	++	
Тяжесть	++	NA	NA	++	++	++	++	NA	++	++	
Уровень сознания	++	NA	++	NA	NA	++	NA	++	++	NA	
Функциональный дефицит	NA	++	++	++	++	++	NA	NA	++	++	
Неврологический дефицит	NA	NA	++	NA	++	++	++	++	++	++	
Заболевания сердца	+	+	++	++	NA	++	++	++	NA	++	
Артериальная гипертензия	ns	+	ns	NA	NA	ns	+	ns	NA	++	
Число лейкоцитов	NA	+	ns	NA	NA	NA	NA	ns	NA	++	
Альбумин	NA	++	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
D-димер	NA	++	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Курение	NA	+	ns	++	ns	ns	NA	NA	NA	NA	
Нутритивный статус	NA	+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Диабет	ns	ns	ns	+	NA	ns	++	++	NA	ns	
Глюкоза	NA	NA	ns	++	NA	NA	+	ns	NA	NA	
Гипертермия	NA	NA	ns	NA	NA	NA	ns	++	NA	NA	

Примечание. ns – фактор был включен в исследование, но оказался незначим для прогнозирования исхода инсульта; NA – фактор не учитывался в исследовании; «++» – фактор имел некоторую корреляцию с выживаемостью после инсульта, но не был включен в итоговую модель прогнозирования; «+++» – фактор считался важным для прогнозирования исхода инсульта.

метров, которые сильно коррелируют с исходом, но имеют малую корреляцию или вообще не коррелируют друг с другом. Модель предсказания годовой выживаемости после инсульта была построена на логистической регрессии. Коэффициенты модели оценивались методом максимального правдоподобия. Точность модели проверялась с использованием 10-кратной перекрестной валидации.

Результаты. По результатам процедуры выбора признаков на всей выборке выявлены 10 потенциальных предикторов выживаемости при инсульте: возраст; патогенетический подтип инсульта; балл NIHSS при поступлении и при выписке; балл mRS при выписке и через 90 дней; уровень гемоглобина; повторный инсульт в течение периода наблюдения; поражение бассейна передней хориоидальной арте-

рии и фракция выброса левого желудочка. Из этих параметров шесть вошли в итоговую модель, которая была построена с использованием логистической регрессии с 10-кратной валидацией:

$$\text{Выживаемость} = \text{logit} (1,01 - 0,02 \times \text{Возраст} - 0,06 \times \text{NIHSS} - 0,32 \times \text{Кардиоэмболический инсульт} - 0,02 \times \text{Повторный инсульт} + 0,74 \times \text{Передняя хориоидальная артерия} + 0,01 \times \text{Уровень гемоглобина}).$$

Таблица 3. Сведения о бинарных переменных в выборке

Table 3. Information about binary variables in the sample

Параметр	Число пациентов		
	мужчины	женщины	всего
Тип инсульта:			
эмболический инсульт неустановленного происхождения (ESUS)	70	59	129
атеротромботический инсульт	36	14	50
кардиоэмболический инсульт	19	31	50
другой патогенетический подтип	15	10	25
Локализация инсульта:			
кортикальный	63	56	119
корково-подкорковый	44	40	84
лакунарный	11	2	13
глубинный полушарный очаг	32	18	50
поражение островка	17	25	42
поражение мозолистого тела	2	6	8
поражение ствола мозга	8	4	12
передняя мозговая артерия	6	6	12
средняя мозговая артерия	91	83	174
задняя мозговая артерия	18	9	27
передняя хориоидальная артерия	12	14	26
задняя нижняя мозжечковая артерия	22	12	34
множественные поражения в пределах одного бассейна	43	24	67
множественные поражения в разных бассейнах	21	9	30
Сопутствующие заболевания:			
рак	12	11	23
ожирение	31	47	78
артериальная гипертензия	136	110	246
сахарный диабет	15	36	51
острый инфаркт миокарда	3	3	6
инфаркт миокарда (>1 мес назад)	21	9	30
фибрилляция предсердий	7	7	14
ишемическая болезнь сердца	40	25	65
ОНМК в анамнезе	38	27	65
Неврологический дефицит:			
дисфагия	2	2	4
гемианопсия	14	8	22
гемипарез	52	34	86
атаксия	98	77	175
атаксия	14	14	28
глазодвигательные нарушения	10	4	14
неглект	12	20	32
моторная афазия	18	17	35
сенсомоторная афазия	22	29	51
острый вестибулярный синдром	12	8	20
Курение	65	9	74

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2. Сведения о числовых переменных в выборке, $M \pm SD$

Table 2. Information about numerical variables in the sample, $M \pm SD$

Параметр	Значение
Возраст, годы	65,83±10,23
Масса тела, кг	78,80±15,73
Рост, см	167,21±9,66
Площадь поверхности тела, м ²	1,88±0,20
Индекс массы тела	27,95±5,05
Время до поступления, ч	25,23±41,93
Тяжесть инсульта:	
NIHSS при поступлении	6,78±5,28
NIHSS при выписке	3,56±4,50
mRS при выписке	1,91±1,37
mRS на 90-й день	1,61±1,37
размер очага МРТ (наибольший диаметр), мм	34,17±25,68
Анализ крови:	
эритроциты, ×10 ¹² /л	4,66±0,57
гематокрит, %	40,87±5,01
гемоглобин, г/л	138,78±18,03
лимфоциты, %	25,03±9,74
тромбоциты, ×10 ⁹ /л	220,95±71,34
липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,11±1,07
липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,24±0,33
общий холестерин, ммоль/л	5,06±1,26
триглицериды, ммоль/л	1,59±0,89
скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	73,87±19,42
Кардиологические параметры:	
фракция выброса ЛЖ, %	57,69±7,41
конечный диастолический диаметр ЛЖ, мм	47,17±5,34
толщина межжелудочковой перегородки, мм	12,78±1,80
конечный диастолический объем ЛЖ, мл	101,83±26,06
конечный систолический объем ЛЖ, мл	43,96±18,02
ударный объем, мл	57,87±13,41
объем ЛП, мл	71,21±29,48
индекс объема ЛП	38,27±16,24
диаметр ЛП	3,86±0,54
САД при поступлении	148,98±19,59

Примечание. ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; САД – систолическое артериальное давление.

Точность предложенной модели составила 84,6%. Подробная информация о работе модели представлена в табл. 4.

Обсуждение. В данной работе представлена модель предсказания годовой выживаемости после ИИ среди пациентов, проживающих в Пермском крае. Для выбора наилучших параметров в исследовании были рассмотрены все доступные клинические данные. Эти параметры включали данные о патогенетическом подтипе и локализации инсульта, неврологическом дефиците, тяжести инсульта, сопутствующих заболеваниях, а также результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

Из 75 доступных характеристик в итоговой модели предсказания имели значимость шесть, а именно: возраст, балл NIHSS при выписке, уровень гемоглобина, повторный инсульт в течение последующего года, поражение бассейна передней хориоидальной артерии и кардиоэмболический подтип инсульта.

Хотя увеличение возраста негативно связано с выживаемостью после инсульта почти во всех существующих моделях предсказания, другие факторы заслуживают более детального обсуждения. Тяжесть инсульта, измеряемая по шкалам NIHSS [2], mRS [11] или Canadian Neurological Scale (CNS) [8], обычно рассматривается как индикатор плохого прогноза и широко используется в различных моделях предсказания. Однако остается открытым вопрос, какая шкала позволяет лучше описывать исход, поскольку в большинстве исследований используется только одна шкала и невозможно сравнить их предсказательные способности на одной выборке. В настоящем исследовании были рассмотрены как шкала NIHSS, так и шкала mRS. В итоговой модели был сохранен только балл NIHSS при выписке. Когда балл NIHSS был заменен в итоговой модели предсказания на балл mRS при выписке, точность предсказания осталась высокой (83%), но была немного ниже, чем для модели с баллом NIHSS. Добавление обеих шкал в модель не приводило к значительному улучшению ее работы, так как баллы NIHSS и mRS коррелировали между собой. Таким образом, обе эти шкалы могут использоваться взаимозаменяемо, однако балл NIHSS предпочтительнее, по крайней мере для данной выборки.

Патогенетический подтип инсульта является еще одним важным фактором, который может повлиять на уровень выживаемости. В большинстве исследований рассматриваются только два типа инсульта (ишемический или геморрагический), при этом геморрагический инсульт является значимым предиктором плохого прогноза. Действительно, уровень смертности в течение 30 дней по-

сле геморрагического инсульта в два раза выше, чем при ИИ [20]. Однако в данной работе сосредоточено внимание только на ИИ, который представляет собой гетерогенное заболевание [21]. Подтипы ИИ различаются по стратегиям лечения, тяжести сопутствующей патологии, частоте рецидивов и, возможно, уровням смертности. В соответствии с исследованием L.G. Stead и соавт. [22], единственным подтипом, включенным в итоговую модель предсказания, был кардиоэмболический подтип, который ранее был отмечен как имеющий худший прогноз среди подтипов ИИ [23, 24]. Как и L.G. Stead и соавт. [22], кардиоэмболический подтип в нашей модели мы рассматривали в качестве отдельного предиктора, независимого от возраста, пола и балла NIHSS. Интересно, что криптогенный инсульт, который не был включен в модель предсказания, был связан с менее тяжелым исходом, чем кардиоэмболический инсульт. Учитывая разнообразие патологических механизмов, лежащих в основе различных подтипов инсульта, возможно, что построение моделей предсказания отдельно для каждого подтипа инсульта приведет к лучшему прогнозированию и привлечет внимание к более значимым клиническим факторам для конкретного типа инсульта [25]. Однако эта задача была оставлена за рамки настоящей работы, поскольку размер выборки был недостаточно большим, чтобы рассмотреть каждый подтип инсульта отдельно.

Повторные инсульты ранее были связаны с долгосрочными уровнями смертности у пациентов с ИИ [26–28]. В итоговой модели предсказания повторный инсульт в течение одного года также рассматривался как отдельный предиктор неблагоприятного исхода, что подчеркивает важность профилактики повторных сосудистых событий. Профилактика повторного инсульта должна проводиться в соответствии с его патогенетическим подтипом [29]. Однако до 30% всех случаев ИИ являются криптогенными [30]. Именно поэтому разработка новых алгоритмов для идентификации подтипов инсульта представляет собой важное направление будущих исследований, направленных на улучшение долгосрочных результатов после ИИ.

В итоговой модели более высокий уровень гемоглобина рассматривался как благоприятный предиктор, способствующий выживаемости после инсульта. Недавние обзоры и метаанализы показывают, что анемия при ИИ может быть связана с повышенной смертностью и инвалидностью [31, 32]. Однако возможно, что связь между уровнем гемоглобина и смертностью при инсульте не является линейной [33] и как слишком низкие, так и слишком высокие значения могут увеличивать смертность и приводить к более тяжелым функциональным исходам.

Наконец, поражение передней хориоидальной артерии, которое рассматривалось нашей моделью как благоприятный фактор, может отражать тот факт, что такой тип инсульта, вероятно, связан с микроангиопатией, а не с атеросклерозом или другими «более серьезными» причинами. И действительно, предыдущие исследования указывают

Таблица 4. Характеристики моделей в разбивке по классам
Table 4. Model characteristics broken down by class

Класс	TP rate	FP rate	Precision	Recall	F-measure	ROC area
Умершие	0,426	0,04	0,742	0,426	0,541	0,817
Выжившие	0,96	0,574	0,86	0,96	0,907	0,802
WeightedAvg.	0,846	0,46	0,836	0,846	0,829	0,805

на то, что инфаркты в бассейне передней хориоидальной артерии имеют более благоприятный исход по сравнению с другими случаями супратенториального ИИ [34]. Относительный вклад вышеупомянутых факторов в выживаемость при инсульте, а также их подмножество могут потенциально варьировать в зависимости от различных клинических центров, регионов и с изменением периода предсказания. Таким образом, представленные ре-

зультаты следует экстраполировать с разумной осторожностью.

Заключение. В модели предсказания годовой выживаемости после ИИ, кроме возраста, который обычно ассоциируется с менее благоприятным прогнозом, выявлены другие факторы. Для подтверждения надежности предложенной модели необходимо проведение дальнейших многоцентровых исследований.

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

- Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat.* 2018 Nov 27;20(18):3238165. doi: 10.1155/2018/3238165
- Wang W, Rudd AG, Wang Y, et al. Risk prediction of 30-day mortality after stroke using machine learning: a nationwide registry-based cohort study. *BMC Neurol.* 2022 May; 22(1):195. doi: 10.1186/s12883-022-02722-1
- Sha L, Xu T, Ge X, et al. Predictors of death within 6 months of stroke onset: A model with Barthel index, platelet/lymphocyte ratio and serum albumin. *Nursing Open.* 2021 May; 8(3):1380-92. doi: 10.1002/nop.2.754
- O'Donnell MJ. The PLAN Score: A Bedside Prediction Rule for Death and Severe Disability Following Acute Ischemic Stroke. *Arch Intern Med.* 2012 Nov; 172(20):1548. doi: 10.1001/2013.jamainternmed.30
- Saposnik G, Kapral MK, Liu Y, et al. IScore: A Risk Score to Predict Death Early After Hospitalization for an Acute Ischemic Stroke. *Circulation.* 2011 Feb; 123(7):739-49. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983353
- Williams GR, Jiang JG. Development of an Ischemic Stroke Survival Score. *Stroke.* 2000 Oct; 31(10):2414-20. doi: 10.1161/01.STR.31.10.2414
- Anderson CS, Jamrozik KD, Broadhurst RJ, et al. Predicting survival for 1 year among different subtypes of stroke. Results from the Perth Community Stroke Study. *Stroke.* 1994 Oct; 25(10):1935-44. doi: 10.1161/01.STR.25.10.1935
- Solberg OG, Dahl M, Mowinckel P, et al. Derivation and validation of a simple risk score for predicting 1-year mortality in stroke. *J Neurol.* 2007 Oct; 254(10):1376-83. doi: 10.1007/s00415-007-0555-2
- Wang Y, Lim LL-Y, Heller RF, et al. A prediction model of 1-year mortality for acute ischemic stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003 Jul; 84(7):1006-11. doi: 10.1016/S0003-9993(03)00032-7
- Huang Y, Douiri A, Fahey M. A Dynamic Model for Predicting Survival up to 1 Year After Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Oct; 29(10):105133. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105133
- Szlachetka WA, Pana TA, Mamas MA, et al. Predicting 10-year stroke mortality: development and validation of a nomogram. *Acta Neurol Belg.* 2022 Jun; 122(3):685-93. doi: 10.1007/s13760-021-01752-9
- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases. *Circulation.* 2001 Nov; 104(22):2746-53. doi: 10.1161/hc4601.099487
- Chiu M, Austin PC, Manuel DG, et al. Comparison of cardiovascular risk profiles among ethnic groups using population health surveys between 1996 and 2007. *Canadian Med Assoc J.* 2010 May; 182(8):E301-10. doi: 10.1503/cmaj.091676
- Tu JV, Chu A, Rezai MR, et al. Incidence of Major Cardiovascular Events in Immigrants to Ontario, Canada: The CANHEART Immigrant Study. *Circulation.* 2015 Oct; 132(16):1549-59. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015345
- Wang L, Zhao C, Xia Q, et al. Association between 12p13 SNP rs11833579 and ischemic stroke in Asian population: An updated meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2014 Oct; 345(1-2):198-201. doi: 10.1016/j.jns.2014.07.047
- Cheong M-Y, Bang O-S, Cha M-H, et al. Association of the Adiponectin Gene Variations with Risk of Ischemic Stroke in a Korean Population. *Yonsei Med J.* 2011; 52(1):20. doi: 10.3349/yjmj.2011.52.1.20
- Sarfo FS, Akpa OM, Ovbiagele B, et al. Patient-level and system-level determinants of stroke fatality across 16 large hospitals in Ghana and Nigeria: a prospective cohort study. *Lancet Global Health.* 2023 Apr; 11(4):e575-85. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00038-4
- Frank E, Hall M, Holmes G, et al. Weka: A machine learning workbench for data mining. In: Maimon O, Rokach L, eds. *Data Mining and Knowledge Discovery Handbook.* New York: Springer-Verlag; 2005. P. 1305-14.
- Hall MA, Smith LA. Feature Subset Selection: A Correlation Based Filter Approach. In: 1997 International Conference on Neural Information Processing and Intelligent Information Systems. Berlin: Springer 1997. Available at: <https://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/1515>
- Rothwell P, Coull A, Giles M, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet.* 2004 Jun; 363(9425):1925-33. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16405-2
- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993 Jan; 24(1):35-41. doi: 10.1161/01.STR.24.1.35
- Stead LG, Gilmore RM, Bellolio MF, et al. Cardioembolic but Not Other Stroke Subtypes Predict Mortality Independent of Stroke Severity at Presentation. *Stroke Res Treat.* 2011; 2011:1-5. doi: 10.4061/2011/281496
- Dejong G, Vanraak L, Kessels F, et al. Stroke subtype and mortality follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. *J Clin Epidemiol.* 2003 Mar; 56(3):262-8. doi: 10.1016/S0895-4356(02)00572-3
- Murat Sumer M, Erturk O. Ischemic stroke subtypes: risk factors, functional outcome and recurrence. *Neurol Sci.* 2002 Mar; 22(6):449-54. doi: 10.1007/s100720200004
- Guo Y, Zhang M, Su Y, et al. Analysis of Risk Factors for Poor Short-Term Outcomes in Acute Cardioembolic Stroke Patients without Reperfusion Therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021 Nov; 17:3431-7. doi: 10.2147/NDT.S335274
- Broman J, Fandler-Höfler S, Von Sarnowski B, et al. Long-term risk of recurrent vascular events and mortality in young stroke patients: Insights from a multicenter study. *Euro J of Neurology.* 2023 Sep; 30(9):2675-83. doi: 10.1111/ene.15850
- Aarnio K, Haapaniemi E, Melkas S, et al. Long-Term Mortality After First-Ever and Recurrent Stroke in Young Adults. *Stroke.* 2014 Sep; 45(9):2670-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005648
- Khanavski AN, Bjerkreim AT, Novotny V, et al. Recurrent ischemic stroke: Incidence, predictors, and impact on mortality. *Acta Neurol Scand.* 2019; 140:3-8. doi: 10.1111/ane.13093
- Кулеш АА, Демин ДА, Виноградов ОИ. Патогенетические механизмы ишемического инсульта: от верификации до вторичной профилактики. *Consilium Medicum.* 2021; 23(11):792-9. doi: 10.26442/20751753.2021.11.201153
- Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Pathogenetic mechanisms of ischemic stroke: from verification to secondary prevention. *Consilium Medicum.* 2021 Nov; 23(11):792-9. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2021.11.201153

30. Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, et al. Cryptogenic Stroke: Research and Practice. *Circ Res*. 2017 Feb;120(3):527-40. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308447
31. Barlas RS, Honney K, Loke YK, et al. Impact of Hemoglobin Levels and Anemia on Mortality in Acute Stroke: Analysis of UK Regional Registry Data, Systematic Review, and Meta-Analysis. *JAMA*. 2016 Aug;5(8):e003019. doi: 10.1161/JAHA.115.003019
32. Desai A, Oh D, Rao EM, et al. Impact of anemia on acute ischemic stroke outcomes: A systematic review of the literature. *PLoS One*. 2023 Jan;18(1):e0280025. doi: 10.1371/journal.pone.0280025
33. Zhang R, Xu Q, Wang A, et al. Hemoglobin Concentration and Clinical Outcomes After Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *JAMA*. 2021 Dec;10(23):e022547. doi: 10.1161/JAHA.121.022547
34. Hupperts RMM, Lodder J, Heuts-van Raak EPM, et al. Infarcts in the anterior choroidal artery territory: Anatomical distribution, clinical syndromes, presumed pathogenesis and early outcome. *Brain*. 1994;117(4):825-34. doi: 10.1093/brain/117.4.825

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

19.06.2025 / 23.09.2025 / 24.09.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Публикация подготовлена в ходе проведения исследования № 23-00-026 «Разработка автоматических подходов для определения этиологии криптогенного инсульта с целью профилактики вторичных острых нарушений мозгового кровообращения» в рамках Программы «Научный фонд Национального исследовательского университета “Высшая школа экономики” (НИУ ВШЭ)», а также в рамках программы государственного задания «Разработка технологий снижения смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний в целях их применения в системе здравоохранения (диспансеризация) на основе ранней диагностики, профилактики и телемедицинской оценки реабилитационных мероприятий (ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера)». Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This publication was prepared during the course of research project No. 23-00-026, “Development of automated approaches for determining the aetiology of cryptogenic stroke with the aim of preventing secondary acute cerebrovascular disorders” as part of the programme “Scientific Fund of the National Research University Higher School of Economics (HSE National Research University)”, as well as within the framework of the state task programme “Development of technologies to reduce mortality from cardiovascular diseases for use in the healthcare system (medical examinations) based on early diagnosis, prevention and telemedical assessment of rehabilitation measures (Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University)”. 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.

Куликова С.П. <https://orcid.org/0000-0002-7079-1018>
 Полякова И.Ю. <https://orcid.org/0009-0006-2811-823X>
 Кузьмичева Е.В. <https://orcid.org/0009-0000-6380-4688>
 Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>
 Мехряков С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>
 Кулеш А.М. <https://orcid.org/0000-0002-8991-0531>
 Крапивин С.В. <https://orcid.org/0009-0000-8975-7365>
 Каракулова Ю.В. <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

Нарушение сна и снижение когнитивных функций у лиц 25–44 лет



Гафаров В.В.^{1,2}, Суханов А.В.^{1,2}, Громова Е.А.^{1,2}, Гагулин И.В.^{1,2}, Гафарова А.В.^{1,2}

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

²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН, Новосибирск

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

Цель исследования – установить ассоциации между уровнем нарушений сна (НС) и снижением когнитивных функций (КФ; паттерны памяти, внимания и мышления) у лиц 25–44 лет.

Материал и методы. В 2013–2016 гг. проведено обследование случайной репрезентативной выборки лиц 25–44 лет в одном из районов г. Новосибирска по программе Всемирной организации здравоохранения MOPSY (MONICA-психосоциальная). Уровень НС и состояния КФ оценивался у 713 человек (325 мужчин и 388 женщин; средний возраст – 36,17±5,99 года) по критериям программы Всемирной организации здравоохранения MOPSY (MONICA-психосоциальная). Для оценки КФ использовались стандартизированные тесты.

Результаты. В обследованной случайной репрезентативной выборке лиц 25–44 лет распространенность НС у женщин была выше, чем у мужчин, (46,4% против 40,1% соответственно). При этом субъективная оценка сна респондентами составила: «удовлетворительно» – 35,6 и 35,5%, «плохо» – 10,3 и 4,3%, «очень плохо» – 0,5 и 0,3% у женщин и мужчин соответственно ($\chi^2=10,482$; $df=4$; $p<0,033$). Установлено, что при плохом сне мужчины смогли назвать при непосредственном воспроизведении слов в тесте запоминания 10 слов А.Р. Лурия только 7,5476±1,20973 слова, при удовлетворительном сне – 7,5948±1,17612 слова, а при хорошем и очень хорошем сне они называли 7,9956±0,84677 и 7,9923±0,94697 слова соответственно ($\chi^2=10,114$; $df=5$; $p=0,039$). Выявлено, что при плохом сне мужчины смогли просмотреть за 1 мин только 251,64±82,822 буквы корректурной пробы, при удовлетворительном сне – 288,36±73,961 буквы. Лучшие же результаты по этому показателю были у мужчин без НС, которые смогли просмотреть за 1 мин 303,91±70,292 буквы в случае хорошего и 319,7±61,577 буквы в случае очень хорошего сна ($\chi^2=19,012$; $df=5$; $p=0,001$). Женщины с НС при отсроченном воспроизведении 10 слов после интерферирующего задания смогли вспомнить 8,63±1,125 слова, имеющие удовлетворительный сон – 8,38±1,347 слова. Лучшие показатели этого теста были у женщин без НС, которые смогли вспомнить 8,76±1,387 слова при хорошем и 8,69±1,398 слова при очень хорошем сне ($\chi^2=12,264$; $df=5$; $p=0,015$).

Заключение. В популяционном исследовании установлена ассоциация между наличием НС и снижением когнитивных способностей (паттернов памяти, внимания и мышления) у лиц 25–44 лет.

Ключевые слова: когнитивные функции; снижение когнитивных способностей; нарушение сна; паттерн; память; внимание; мышление; популяционные критерии; лица 25–44 лет.

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

Для цитирования: Гафаров ВВ, Суханов АВ, Громова ЕА, Гагулин ИВ, Гафарова АВ. Нарушение сна и снижение когнитивных функций у лиц 25–44 лет. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):55–61. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-55-61>

Sleep disturbance and cognitive decline in individuals aged 25–44

Gafarov V.V.^{1,2}, Sukhanov A.V.^{1,2}, Gromova E.A.^{1,2}, Gagulin I.V.^{1,2}, Gafarova A.V.^{1,2}

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

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

Objective: to establish associations between the level of sleep disturbances (SD) and cognitive decline (CD; patterns of memory, attention, and executive functions) in individuals aged 25–44 years.

Material and methods. In 2013–2016, a survey of a random representative sample of individuals aged 25–44 was conducted in one of the districts of Novosibirsk under the World Health Organisation's MOPSY (MONICA-psychosocial) programme. The level of SD and the state of cognitive functions (CF) were assessed in 713 people (325 men and 388 women; average age – 36.17±5.99 years) according to the criteria of the World Health Organisation's MOPSY (MONICA-psychosocial) programme. Standardised tests were used to assess CF.

Results. In a random representative sample of individuals aged 25–44, the prevalence of sleep disorders was higher among women than men (46.4% versus 40.1%, respectively). At the same time, the subjective assessment of sleep by respondents was as follows: 'satisfactory' – 35.6% and 35.5%, "poor" – 10.3% and 4.3%, 'very poor' – 0.5% and 0.3% in women and men, respectively ($\chi^2=10.482$; $df=4$; $p<0.033$). It was found that when sleep was poor, men were able to name only 7.5476±1.20973 words during direct word recall in the 10-word memorization test of A.R. Luria, with satisfactory sleep – 7.5948±1.17612 words, and with good and very good sleep, they named 7.9956±0.84677 and

7.9923±0.94697 words, respectively ($\chi^2=10.114$; $df=5$; $p=0.039$). It was found that with poor sleep, men were able to view only 251.64±82.822 letters of the proofreading test in 1 minute, with satisfactory sleep – 288.36±73.961 letters. The best results for this indicator were achieved by men without SD, who were able to view 303.91±70.292 letters in 1 minute in the case of good sleep and 319.7±61.577 letters in the case of very good sleep ($\chi^2=19.012$; $df=5$; $p=0.001$). Women with sleep disturbances were able to recall 8.63±1.125 words during delayed reproduction of 10 words after an interfering task, while those with satisfactory sleep recalled 8.38±1.347 words. The best results in this test were achieved by women without SD, who were able to recall 8.76±1.387 words after good sleep and 8.69±1.398 words after very good sleep ($\chi^2=12.264$; $df=5$; $p=0.015$).

Conclusion. A population study has established an association between sleep disturbances and cognitive decline (memory, attention and executive functions patterns) in individuals aged 25–44.

Keywords: cognitive functions; cognitive decline; sleep disturbance; pattern; memory; attention; executive functions; population criteria; individuals aged 25–44 years.

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

For citation: Gafarov VV, Sukhanov AV, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV. Sleep disturbances and cognitive decline in individuals aged 25–44 years. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2025;17(5):55–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-55-61>

Бессонница является наиболее распространенным нарушением сна (НС): считается, что у 30% взрослого населения она возникает периодически, а 10% людей страдают хронической бессонницей [1]. НС в настоящее время представляет собой важную междисциплинарную проблему, исследованием которой занимаются кардиологи, неврологи, терапевты, психиатры.

Диагностика и терапия НС в качестве коморбидной патологии в общемедицинской практике, в том числе при сердечно-сосудистых заболеваниях, является актуальной задачей для врача-интерниста. Социальные последствия НС также велики. Известно, что проблемы со сном часто становятся причиной несчастных случаев и человеческих ошибок [2]. НС будут способствовать удвоению риска несчастных случаев со смертельным исходом на работе за последующий 20-летний период [3]. Данные литературы свидетельствуют о снижении продолжительности ночного сна в течение последних 30 лет [4]. Количество жалоб на проблемы со сном значительно выросло за тот же период; короткий сон (<6 ч за ночь) у лиц, работающих на полную ставку, становится все более распространенным [5]. Аналогично тому как увеличивается доля пожилых людей и распространенность ожирения среди населения по всему миру, так и НС будут все чаще встречаться как среди мужчин, так и среди женщин, в странах как с низким, так и с высоким уровнем доходов [6].

Внимание к снижению когнитивных функций (КФ) при НС усиливается во второй половине XX в., когда в психологии и психотерапии начинает приобретать все большее влияние когнитивная парадигма. Повышенный интерес к состоянию КФ при НС обусловлен существенными изменениями в системе представлений об этиологии и патогенезе НС в связи с расширением возможностей структурно-функционального исследования головного мозга человека [7]. Нарушения познавательных функций также широко распространены в общей популяции [8]. Они определяются как состояние, при котором у «человека возникают проблемы с запоминанием, изучением нового, концентрацией внимания или принятием решений, влияющих на его повседневную жизнь» [9].

К сожалению, большинство выполненных к настоящему времени исследований по связям диссомнии со сни-

жением когнитивных способностей относятся к лицам пожилого и старческого возраста [10, 11]. Эти работы позволили выявить, что НС наблюдаются у 35% пациентов с болезнью Альцгеймера; они часто наблюдаются и у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Как свидетельствуют исследования, ощущение недостаточности или отсутствия сна испытывают более половины пациентов, жалующихся на нарушения памяти и внимания. Связь снижения КФ и НС может быть результатом высокого уровня тревоги и депрессии у пациентов с нарушениями памяти и внимания [12].

Цель исследования – установить ассоциации между уровнем НС и снижением КФ (паттерны памяти, внимания и мышления) у лиц 25–44 лет.

Материал и методы. Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «НИИ цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН) в 2013–2016 гг. проводил исследование случайной репрезентативной выборки лиц 25–44 лет в одном из районов г. Новосибирска (бюджетная тема, рег. № FWNR-2024-0002). Уровень НС и КФ оценивался у 713 человек (325 мужчин и 388 женщин; средний возраст – 36,17±5,99 года) по критериям программы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) MOPSY (MONICA-психосоциальная). Каждый респондент подписывал информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ (протокол № 6/2013 от 25.06.2013).

При когнитивном тестировании используют разнообразные методики, позволяющие оценить память, речь, интеллект [13, 14], однако не все из них возможно применить в условиях массовых скринингов. В нашей работе КФ оценивали с помощью корректурной пробы, теста А.Р. Лурия с запоминанием 10 слов и теста исключения понятий (табл. 1), валидированных в ходе выполнения международного исследования «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: когортное исследование» (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe, HAPIEE Study) [15]. Применение указанных выше тестов позволило оценить состояние паттернов

памяти, внимания и мышления в условиях проведения популяционного скрининга.

Для оценки НС использовалась шкала программы ВОЗ MOPSY (MONICA – psychosocial; Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease), состоящая из пяти вопросов [14]. Кодировка тестов на НС заключалась в построении компонент индексов и расчете баллов в соответствии с предложенным алгоритмом программы MOPSY [16]. Участники исследования самостоятельно заполняли шкалу. Лица, некорректно заполнившие шкалу (ошибки, отказы, пропуски), были исключены из математического анализа.

Статистическую обработку данных проводили с помощью свободно распространяемого пакета R for Windows. В программе были использованы следующие статистические библиотеки пакета R for Windows: foreign; psych; gmodels; dunn.test; PMCMR; doBy; ggplot23 [17]. Проверка нормальности распределения баллов, полученных при психометрическом тестировании, определялась по тесту Колмогорова–Смирнова. Переменные, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25-й; 75-й перцентили]. Значимость различий между тремя классами этих переменных проверяли с помощью критерия Краскела–Уоллиса (H). Результаты измерения психометрических тестов между группами в обследованной выборке приводятся как сравнение средних рангов тестов, которые дополнялись принятыми в психометрике средними значениями тестов (M) вместе с их стандартным отклонением (σ), в виде $M \pm \sigma$. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$ [18].

Результаты. Анализ распределения обследованных по уровню образования показал, что частота высшего образования среди них была наибольшей – 60,5% (среди мужчин – 51,5%, среди женщин – 68,0%). Вторым по частоте в выборке было среднее специальное образование – у 30,6% (мужчины – 34,6%, женщины – 27,4%). На долю же среднего образования в выборке приходилось лишь 8,8% (у мужчин – 13,9%, у женщин – 4,6%; $\chi^2=28,041$; $df=2$; $p < 0,00001$).

Распределение обследованных по пятилетним возрастным группам выявило, что частота лиц в возрасте 40–44 лет среди них была наибольшей – 32,2% (мужчины – 31,8%, женщины – 32,5%). Второй по частоте в выборке была группа лиц 25–29 лет – 24,6% (мужчины – 25,9%, женщины – 23,5%). Третьей по частоте в выборке была группа лиц в возрасте 35–39 лет – 22,6% (мужчины – 19,1%, женщины – 25,5%). Наименьшее же число обследованных – 20,6% – пришлось на группу 30–34 лет (мужчины – 23,1%, женщины – 18,6%). При этом статистически значимых различий по пятилетиям между группами мужчин и женщин не было выявлено ($\chi^2=5,446$; $df=3$; $p < 0,142$).

Согласно полученным данным, уровень НС в мужской выборке 25–44 лет составил 40,1%: оценка сна «удовлетворительно» – 35,5%, «плохо» – 4,3%, «очень плохо» – 0,3%; 13,3% мужчин 25–44 лет оценивали свой сон как «очень хороший», и 46,6% считали свой сон «хорошим». В выборке женщин 25–44 лет уровень НС оказался выше и составил 46,4%: оценка сна «удовлетворительно» – 35,6%, «плохо» – 10,3%, «очень плохо» – 0,5%; 10,1% женщин 25–44 лет оценивали свой сон как «очень хороший», и 43,6% считали свой сон «хорошим». Эти различия носили статистически значимый характер ($\chi^2=10,482$; $df=4$; $p < 0,033$). Длительность сна в мужской выборке 25–44 лет составила: 5 ч и меньше – 4,3%, 6 ч – 19,8%, 7 ч – 34,3%, 8 ч – 30,9%, 9 ч – 7,1% и 10 ч и больше – 2,5%. В выборке женщин 25–44 лет длительность сна в целом была большей по сравнению с мужчинами. Она составила: 5 ч и меньше – 2,1%, 6 ч – 20,4%, 7 ч – 31,4%, 8 ч – 31,2%, 9 ч – 10,3% и 10 ч и больше – 3,1%. Однако эти различия не достигли уровня статистической значимости ($\chi^2=5,883$; $df=7$; $p=0,553$).

Анализ ассоциаций КФ и НС показал, что наибольшее их количество выявлено с переменной «Как Вы спите?». Были получены статистически значимые связи этой переменной с паттернами памяти и внимания, имевшие гендерные различия. По результатам непосредственного воспроизведения 10 слов в тесте А.Р. Лурия выявлено, что при плохом сне мужчины смогли назвать только $7,5476 \pm 1,20973$ слова (медиана – 8,0 слова), при удовлетворительном сне – $7,5948 \pm 1,17612$ слова (медиана – 7,66 слова), а при хорошем и очень хорошем сне мужчины называли уже $7,9956 \pm 0,84677$ слова (медиана – 8,0 слова) и $7,9923 \pm 0,94697$ слова (медиана – 8,0 слова) соответственно. Различия между этими группами были статистически значимы ($\chi^2=10,114$; $df=5$; $p=0,039$). По результатам корректурной пробы было выявлено, что при плохом сне мужчины смогли просмотреть за 1 мин только $251,64 \pm 82,822$ буквы (медиана – 264,5 буквы). При удовлетворительном сне мужчины смогли просмотреть за 1 мин уже $288,36 \pm 73,961$ буквы (медиана – 280,0 буквы). Лучшие же результаты по этому показателю были у мужчин без НС, которые смогли просмотреть за 1 мин

Таблица 1. Тесты, используемые при популяционном скрининге для оценки КФ лиц молодого возраста
Table 1. Tests used in population screening to assess cognitive function in young people

Тест	Оценка КФ
Проба на запоминание 10 слов по А.Р. Лурия, с последующим воспроизведением после интерферирующего задания	Слухоречевая кратковременная память, долговременная память, продуктивность запоминания
Первый опыт пробы на запоминание 10 слов по А.Р. Лурия	Внимание
Корректурная проба	Психомоторная скорость, стойкость и активность визуального внимания
Тест исключения понятий «пятый лишний»	Мышление
Тест на речевую активность в виде называния животных за 1 мин (Animal Naming test)	Оценка семантически опосредуемых ассоциаций

303,91±70,292 буквы (медиана – 299,0 буквы) в случае хорошего и 319,7±61,577 буквы (медиана – 323,0 буквы) в случае очень хорошего сна. Различия между этими группами были статистически значимы ($\chi^2=19,012$; $df=5$; $p=0,001$; табл. 2).

У обследованных женщин 25–44 лет также страдал паттерн памяти. В женской выборке была выявлена статистически значимая ассоциация между НС и отсроченным воспроизведением заученных в тесте А.Р. Лурия слов. Женщины, страдающие плохим сном, смогли вспомнить только 8,63±1,125 слова (медиана – 9,0 слова). Женщины, имеющие удовлетворительный сон, смогли вспомнить 8,38±1,347 слова (медиана – 9,0 слова). Лучшие же показатели этого теста были у женщин без НС, которые смогли вспомнить 8,76±1,387 слова (медиана – 9,0 слова) при хорошем и 8,69±1,398 слова при очень хорошем сне. Различия между этими группами были статистически значимы ($\chi^2=12,264$; $df=5$; $p=0,015$; см. табл. 2).

Обсуждение. НС, с одной стороны, – это мощный фактор, снижающий качество жизни и ухудшающий здоровье, а с другой – следствие других соматических заболеваний [19]. Среди научного сообщества растет осознание связи между проблемами сна и здоровьем. Накопились долгосрочные доказательства ассоциаций между диссоматическими расстройствами и многочисленными последствиями для здоровья, включая преждевременную смертность, сердечно-сосудистые заболевания, артериальную гипертензию, воспаление, ожирение, сахарный диабет, а также психические расстройства (например, тревога и депрессия) [1].

В отечественной и зарубежной литературе обсуждаются ассоциации между НС и возникновением нарушения познавательных функций преимущественно в пожилом возрасте. Ассоциацию снижения КФ и НС следует рассматривать с учетом ее повышенной частоты у лиц со снижением КФ вследствие многообразных соматических заболеваний, в первую очередь кардиоваскулярной патологии

[11, 20–22]. Еще с начала 1980-х годов стали появляться публикации о влиянии НС на сердечно-сосудистую систему [23].

Как недостаток, так и избыток сна может оказать влияние на высокую распространенность артериальной гипертензии у пожилых людей, которая, в свою очередь, коморбидна снижению КФ [13, 24]. Необходимо отметить, что и у молодых людей лишение сна приводит к повышению частоты сердечных сокращений, систолического и, в меньшей степени, диастолического артериального давления. Это подтверждает тот факт, что изменения в процессе сна: дневная сонливость, недостаток ночного сна – приводят к развитию артериальной гипертензии [25].

В нашей работе при популяционном исследовании репрезентативной выборки лиц молодого возраста (25–44 года) впервые в России/Сибири выявлены количественные ассоциации между НС и паттернами памяти и внимания в зависимости от образовательного уровня и пола обследованных. Частота НС, установленных в соответствии с эпидемиологическими диагностическими критериями MOPSY, у женщин в изученной выборке оказалась выше, чем у мужчин (46,4% против 40,1%).

Выполненная в унивариантном анализе оценка КФ, с учетом образовательного уровня и гендерной принадлежности, в зависимости от наличия у участников скрининга НС, выявила статистически значимые различия ($p<0,05$) по паттернам памяти и внимания. Лица, имеющие НС, показали худшие результаты при запоминании 10 слов в тесте А.Р. Лурия и в корректурной пробе. По запоминанию 10 слов в тесте А. Р. Лурия были получены гендерные различия: у мужчин при НС страдало непосредственное воспроизведение 10 слов, а у женщин – отсроченное их воспроизведение.

Несмотря на многочисленные исследования связи между продолжительностью сна и КФ, связь между траекториями продолжительности сна и когнитивными способностями остается недостаточно изученной. Отмеченное

Таблица 2. Оценка состояния КФ в зависимости от наличия НС (по результатам выполнения теста MOPSY) с учетом пола

Table 2. Assessment of CF status depending on the presence of SD (based on MOPSY test results), taking gender into account

Пол	Тест	«Как Вы спите?»	n	M	σ	Me	χ^2	p
Мужчины (n=325)	Тест А.Р. Лурия, непосредственное воспроизведение 10 слов*	Очень хорошо	43	7,9923	0,94697	8,0	10,114	0,039
		Хорошо	151	7,9956	0,84677	8,0		
		Удовлетворительно	116	7,5948	1,17612	7,66		
		Плохо	14	7,5476	1,20973	8,0		
		Очень плохо	1	–	–	–		
	Корректурная проба: просмотрено букв за 1 мин	Очень хорошо	43	319,7	61,577	323,0	19,012	0,001
Хорошо	151	303,91	70,292	299,0				
Удовлетворительно	116	288,36	73,961	280,0				
Плохо	14	251,64	82,822	264,5				
Очень плохо	1	–	–	–	–	–	–	
Женщины (n=388)	Тест А.Р. Лурия, отсроченное воспроизведение 10 слов	Очень хорошо	39	8,69	1,398	9,0	12,264	0,015
		Хорошо	169	8,76	1,387	9,0		
		Удовлетворительно	138	8,38	1,347	9,0		
		Плохо	40	8,63	1,125	9,0		

Примечания. * – среднее значение правильно названных слов в тесте А.Р. Лурия при 1, 2 и 3-м непосредственном воспроизведении 10 слов. p – различия между группами по ранговому критерию Краскела–Уоллиса (H).

в нашем исследовании более частое НС у женщин, чем у мужчин, подтверждено результатами других авторов [26]. Кроме того, полученные нами данные согласуются с данными литературы, показывающими, что мнестическая активность лиц с НС требует от них больших затрат времени, по сравнению с лицами без нее. Так, E. Fortier-Brochu и соавт. [27] обобщили в метаанализе результаты 24 исследований, в которых оценивались КФ пациентов с НС. Авторы пришли к выводу о том, что при НС ухудшаются рабочая и эпизодическая память, перцептуальные процессы и некоторые аспекты исполнительных функций. Эти нарушения незначительно или умеренно выражены. При диссомнии в большей степени страдают функции, связанные с выполнением комплексных заданий, что подразумевает нарушение интегративных связей префронтальной коры с другими отделами мозга. Были выявлены и морфологические корреляции НС с КФ. В исследовании, выполненном Н. Noh и соавт. [28], удалось выявить связь между уменьшением объема гиппокампа и длительностью НС, что коррелировало с ухудшением результатов тестов на вербальное и невербальное запоминание, внимание и лобные функции. Кроме того, в морфометрическом исследовании, выполненном E. Joо и соавт. [7], было показано наличие у больных с НС атрофии аммонова рога и зоны зубчатой извилины СА3-4-DG, которые коррелировали с показателями Питтсбургского индекса качества сна. Это, с точки зрения авторов, подразумевало нарушение нейрогенеза в условиях фрагментации сна и хронического стрессового состояния.

Был выполнен анализ 55 исследований из 14 стран, в том числе 36 исследований, посвященных продолжительности сна, 20 – бессоннице и 13 – гиперсомнии. В общей сложности 10 767 085 участников были включены в 49 когортных исследований со средней продолжительностью наблюдения 9,1 года. Выявлена нелинейная связь между продолжительностью сна и снижением КФ. Как длительная [отношение рисков (ОР) 1,35; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,23–1,48], так и короткая продолжительность сна (ОР 1,12; 95% ДИ 1,03–1,22) были связаны с повышенным риском снижения КФ по сравнению с умеренной продолжительностью сна [29]. Кроме того, результаты анализа 36 исследований выявили значительно повышенный риск снижения КФ или развития болезни Альцгеймера среди пациентов с бессонницей наряду с заметными нарушениями паттернов внимания, памяти, зрительно-пространственных способностей, исполнительных функций [30].

Также авторы указывают на потенциально двунаправленную связь между бессонницей и снижением КФ, предполагая, что одно из них может влиять на другое и усугублять его [30]. Бессонница может увеличить риск снижения когнитивных способностей и, по-видимому, связана с уменьшением объема серого вещества и нарушением целостности белого вещества в мозге, что потенциально может привести к снижению внимания, зрительно-пространственных способностей, исполнительных функций и вербальной памяти. И наоборот, снижение КФ может способствовать возникновению бессонницы, что еще больше ухудшает качество сна [30]. Рядом авторов подчеркивается решающая роль лечения бессонницы, особенно немедикаментозных вмешательств, в улучшении КФ, а также важность индивидуальных терапевтических подходов для оптимизации когнитивных результатов [31].

Подводя итог нашей работы, следует отметить, что на практике выявление, диагностика и лечение НС и сопровождающих ее сниженных паттернов памяти, внимания и мышления могут создавать затруднения для врачей из-за различных проявлений, непредсказуемости, а также варибельного ответа на терапию расстройств сна. При лечении НС со снижением КФ становится важной дополнительной оценка эмоционального состояния и при необходимости своевременная коррекция депрессии и тревоги [12]. Поэтому своевременное распознавание НС для уменьшения распространенности нарушений познавательных функций имеет большое значение в практике врача-интерниста любой специальности. Результаты нашего исследования указывают на необходимость выполнения дополнительной оценки симптомов НС при комплексном нейropsychологическом исследовании в молодом возрасте.

Заключение. Распространенность НС, установленных в соответствии с критериями MOPSY, у женщин в случайной репрезентативной выборке 25–44 лет выше, чем у мужчин. В выборке лиц 25–44 лет выявлена негативная ассоциация снижения КФ и НС, имеющая гендерные различия. У мужчин без симптомов НС показано лучшее состояние паттернов памяти и внимания, в то время как у женщин с НС страдал только паттерн памяти в виде отсроченного воспроизведения 10 слов после интерферирующего задания ($p < 0,05$). Полученные нами данные указывают на то, что лица молодого возраста с НС хуже выполняют нейropsychологические тесты на внимание, чем лица, не страдающие НС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li C, Ford ES, Zhao G, et al. Prevalence of self-reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2006. *Prev Med.* 2010 Jul;51(1):18–23. doi: 10.1016/j.ypmed.2010.03.016
- Pandi-Perumal SR, Verster JC, Kayumov L, et al. Sleep disorders, sleepiness and traffic safety: a public health menace. *Braz J Med Biol Res.* 2006 Jul;39(7):863–71. doi: 10.1590/s0100-879x2006000700003
- Ferrie JE, Kumari M, Salo P, et al. Sleep epidemiology – a rapidly growing field. *Int J Epidemiol.* 2011 Dec;40(6):1431–7. doi: 10.1093/ije/dyr203
- Rowshan Ravan A, Bengtsson C, Lissner L, et al. Thirty-six-year secular trends in sleep duration and sleep satisfaction, and associations with mental stress and socioeconomic factors – results of the Population Study of Women in Gothenburg, Sweden. *J Sleep Res.* 2010 Sep;19(3):496–503. doi: 10.1111/j.1365-2869.2009.00815.x
- Ford ES, Cunningham TJ, Croft JB. Trends in Self-Reported Sleep Duration among US Adults from 1985 to 2012. *Sleep.* 2015 May 1;38(5):829–32. doi: 10.5665/sleep.4684
- Sharma VK, Subramanian SK, Vinayathan A, et al. Study the effect of age and gender related differences on common paper and pencil neurocognitive tests in adolescents. *J Clin Diagn Res.* 2014 Nov;8(11):BC05–10. doi: 10.7860/JCDR/2014/10727.5080

7. Joo EY, Kim H, Suh S, Hong SB. Hippocampal substructural vulnerability to sleep disturbance and cognitive impairment in patients with chronic primary insomnia: magnetic resonance imaging morphometry. *Sleep*. 2014;37(7):1189-98. doi: 10.5665/sleep.3836
8. Захаров ВВ. Факторы риска и профилактика когнитивных нарушений в пожилом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(8):86-91. Zakharov VV. Risk factors and prevention of cognitive impairment in elderly people. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(8):86-91. (In Russ.)
9. Суханов АВ, Воевода МИ, Громова ЕА и др. Состояние когнитивных функций и профессиональный уровень среди лиц 25–44 лет в открытой популяции России/Сибири. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):26-34. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-26-34 Sukhanov AV, Voevoda MI, Gromova EA, et al. Cognitive functions and professional status in the open population of Russia/Siberia among adults aged 25–44 years. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):26-34. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-26-34
10. Cardinali DP, Brusco LI, Liberzuc C, Furio AM. The use of melatonin in Alzheimer's disease. *Neuro Endocrinol Lett*. 2002 Apr;23 Suppl 1:20-3.
11. Магомедова КА, Полуэктов МГ. Особенности нарушений сна у больных пожилого возраста. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2013;16(3):44-6. Magomedova KA, Poluectov MG. Characteristics of sleep disorders among elderly patients. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*. 2013;16(3):44-6. (In Russ.) doi: 10.17816/MSER35797
12. Cardinali DP, Srinivasan V, Brzezinski A, Brown GM. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J Pineal Res*. 2012;52(4):365-75. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00962.x
13. Суханов АВ, Денисова ДВ. Ассоциации артериального давления, пульса и состояния когнитивных функций в подростковом возрасте: популяционное исследование. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(4):378-84. doi: 10.18705/1607-419X-2010-16-4-378-384 Sukhanov AV, Denisova DV. Associations of blood pressure, heart rate and cognitive function in the adolescents: A population-based study. *Arterial Hypertension*. 2010;16(4):378-84. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2010-16-4-378-384
14. Гафаров ВВ, Суханов АВ, Громова ЕА и др. Депрессия, как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, и когнитивные нарушения у лиц 25–44 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):55-61. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3930. EDN: BGZQWQ
15. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Pub Health*. 2006;6:255. doi: 10.1186/1471-2458-6-255
16. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Панов ДО и др. Тренды нарушения сна в 1988–2018 гг. среди населения 25–64 лет в России/Сибири (Международная программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):42-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-42-47 Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. Sleep disorder trends in 1988–2018 among the 25–64 years old population in Russia/Siberia (WHO MONICA Psychosocial study). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):42-7. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-42-47
17. Gentleman R. R programming for bioinformatics. In: Chapman & Hall/CRC computer science and data analysis series. Boca Raton: CRC Press; 2009. 314 p.
18. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. Москва: Практика; 1999. 460 с. Glanz S. Medical and biological statistics. Translated from English. Moscow: Praktika; 1999. 460 p. (In Russ.)
19. Преображенская ИС. Расстройства сна и их значение в развитии когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(4):49-53. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2455 Preobrazhenskaya IS. Sleep disorders and their significance in the development of cognitive impairments. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(4):49-53. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2013-2455
20. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008 Oct 15;4(5):487-504.
21. Голенков АВ, Полуэктов МГ. Распространенность нарушений сна у жителей Чувашии (данные сплошного анкетного опроса). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(6):64-7. Golenkov AV, Poluectov MG. Prevalence of sleep disorders in citizens of Chuvash Republic (results from complete interview study). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(6):64-7. (In Russ.)
22. Ковров ГВ, Лебедев МА, Палатов СЮ. Современные подходы к лечению инсомнии. *Медицинский совет*. 2013;(4):42-7. doi: 10.21518/2079-701X-2013-4-42-47 Kovrov GV, Lebedev MA, Palatov SYu. Modern approaches to the treatment of insomnia. *Medical Council*. 2013;(4):42-7. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2013-4-42-47
23. Nagai M, Hoshida S, Kario K. Sleep duration as a risk factor for cardiovascular disease – a review of the recent literature. *Curr Cardiol Rev*. 2010 Feb;6(1):54-61. doi: 10.2174/157340310790231635
24. Суханов АВ, Денисова ДВ, Гафаров ВВ. Влияние артериальной гипертензии на состояние когнитивных функций у лиц 14–17 и 25–44 лет. *Атеросклероз*. 2023;19(3):243-5. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-3-243-245 Sukhanov AV, Denisova DV, Gafarov VV. The influence of arterial hypertension on the state of cognitive functions in individuals aged 14–17 and 25–44 years. *Atherosclerosis*. 2023;19(3):243-5. (In Russ.) doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-3-243-245
25. Robillard R, Lanfranchi PA, Prince F, et al. Sleep deprivation increases blood pressure in healthy normotensive elderly and attenuates the blood pressure response to orthostatic challenge. *Sleep*. 2011 Mar 1;34(3):335-9. doi: 10.1093/sleep/34.3.335
26. Бочкарев МВ, Коростовцева ЛС, Фильченко ИА и др. Социально-демографические аспекты инсомнии в российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(4-2):26-34. doi: 10.17116/jnevro20181184226 Bochkaev MV, Korostovtseva LS, Filchenko IA, et al. Social-demographic aspects of insomnia in the Russian population according to ESSE-RF study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(4-2):26-34. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20181184226
27. Fortier-Brochu E, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Morin CM. Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2012 Feb;16(1):83-94. doi: 10.1016/j.smrv.2011.03.008
28. Noh HJ, Joo EY, Kim ST, et al. The relationship between hippocampal volume and cognition in patients with chronic primary insomnia. *J Clin Neurol*. 2012 Jun;8(2):130-8. doi: 10.3988/jcn.2012.8.2.130
29. Yang Q, Li S, Yang Y, et al. Prolonged sleep duration as a predictor of cognitive decline: A meta-analysis encompassing 49 cohort studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024;164:105817. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105817
30. Zhang X, Yin J, Sun X, et al. The association between insomnia and cognitive decline: A scoping review. *Sleep Med*. 2024;124:540-50. doi: 10.1016/j.sleep.2024.10.021
31. Wu F, Li X, Guo YN, et al. Effects of insomnia treatments on cognitive function: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res*. 2024;342:116236. doi: 10.1016/j.psychres.2024.116236

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
13.05.2025 / 15.09.2025 / 16.09.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

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

Суханов А.В. <https://orcid.org/0000-0003-1407-269X>

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

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

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



Нарушения сна в пожилом возрасте: популяционное исследование клинико-социальных факторов и особенностей коморбидности с заболеваниями внутренних органов

Спектор Е.Д.¹, Мамчур А.А.¹, Даниэль В.В.¹, Румянцева А.М.¹, Стражеско И.Д.²,
Юдин В.С.¹, Макаров В.В.¹, Кескинов А.А.¹, Ткачева О.Н.², Юдин С.М.¹, Каштанова Д.А.¹
¹ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью»
ФМБА России, Москва; ²Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический
научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 1; ²Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

В пожилом и старческом возрасте распространенность нарушений ночного сна значительно увеличивается (до 30–48%), что связано как с физиологическими изменениями сна, так и с медицинскими и поведенческими факторами.

Цель исследования — определение клинических и социальных факторов нарушений сна у пожилых людей и установление их взаимосвязи с заболеваниями внутренних органов.

Материал и методы. В исследование включено 1002 пациента в возрасте 60–90 лет, прошедших комплексное гериатрическое обследование, скрининг нарушений сна (Питтсбургский индекс качества сна) и депрессии (Гериатрическая шкала депрессии), а также нейропсихологическое обследование. Проведены анализ клинико-социальных факторов и анализ ассоциаций с соматическими заболеваниями, выделение фенотипов нарушений сна путем кластеризации данных (UMAP + K-means).

Результаты. Выявлено снижение эффективности сна с возрастом ($p < 0,001$) при сохранной его продолжительности в рамках изучаемого возрастного диапазона. Пресомнические нарушения (распространенность — 9,6%) ассоциировались с женским полом, более низким доходом, образованием и уровнем физической активности, интрасомнические (распространенность — 12,3%) — с сердечно-сосудистыми заболеваниями, индексом массы тела, наличием партнера, интроверсией, наличием прогулок. Общими предикторами для нарушений как засыпания, так и поддержания сна были болевой синдром, депрессия и гериатрические синдромы астении и саркопении. Кластерный анализ позволил выделить пять фенотипов, которые различались не только паттерном нарушений сна, но и клинико-социальными характеристиками, субъективным отношением ко сну и профилем старения с разным риском развития гериатрических синдромов.

Заключение. У пожилых пациентов выявлены четкие клинико-социальные корреляты: пресомнические расстройства ассоциированы с женским полом и социально-экономическими факторами, интрасомнические — преимущественно с соматической патологией. Особое значение имеет выявление пяти дискретных фенотипов нарушений сна, каждый из которых характеризуется уникальным сочетанием клинических параметров, профиля старения и риска развития гериатрических синдромов.

Ключевые слова: старение; пожилые; сон; Питтсбургский индекс качества сна; нарушения засыпания; нарушения поддержания сна.

Контакты: Екатерина Дмитриевна Спектор; espektor@cspsfmba.ru

Для цитирования: Спектор ЕД, Мамчур АА, Даниэль ВВ, Румянцева АМ, Стражеско ИД, Юдин ВС, Макаров ВВ, Кескинов АА, Ткачева ОН, Юдин СМ, Каштанова ДА. Нарушения сна в пожилом возрасте: популяционное исследование клинико-социальных факторов и особенностей коморбидности с заболеваниями внутренних органов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):62–74. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-62-74>

Sleep disorders in older adults: a population-based study of clinical and social factors and characteristics of comorbidity with internal organ diseases

Spektor E.D.¹, Mamchur A.A.¹, Daniel V.V.¹, Rumyantzeva A.M.¹, Strazhesko I.D.²,
Yudin V.S.¹, Makarov V.V.¹, Keskinov A.A.¹, Tkacheva O.N.², Yudin S.M.¹, Kashtanova D.A.¹

¹Centre for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow; ²Russian Clinical and Research Centre of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹10/1 Pogodinskaya St., Moscow 119121, Russia; ²16, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia

In older and senile age, the prevalence of night-time sleep disturbances increases significantly (up to 30–48%), which is associated with both physiological changes in sleep and medical and behavioural factors.

Objective: to identify clinical and social factors contributing to sleep disorders in older people and establish their relationship with internal organ diseases

Materials and methods. The study included 1,002 patients aged 60–90 who underwent a comprehensive geriatric examination, screening for sleep disorders (Pittsburgh Sleep Quality Index) and depression (Geriatric Depression Scale), as well as a neuropsychological examination. An analysis of clinical and social factors and an analysis of associations with somatic diseases were performed, and sleep disorder phenotypes were identified by data clustering (UMAP + K-means).

Results. A decrease in sleep efficiency with age ($p < 0.001$) was identified, while sleep duration remained unchanged within the age range studied. Presomnic disturbances (prevalence – 9.6%) were associated with female gender, lower income, education and physical activity level, intrasomnic disturbances (prevalence – 12.3%) were associated with cardiovascular diseases, body mass index, having a partner, introversion, and taking walks. Common predictors for both falling asleep and staying asleep were pain syndrome, depression, and geriatric syndromes of asthenia and sarcopenia. Cluster analysis identified five phenotypes that differed not only in their sleep disturbance patterns but also in their clinical and social characteristics, subjective attitudes toward sleep, and ageing profiles with varying risks of developing geriatric syndromes.

Conclusion. Clear clinical and social correlates have been identified in elderly patients: presomnic disturbances are associated with female gender and socio-economic factors, while intrasomnic disturbances are predominantly associated with somatic pathology. Of particular importance is the identification of five discrete phenotypes of sleep disorders, each characterised by a unique combination of clinical parameters, ageing profile, and risk of geriatric syndromes.

Keywords: ageing; elderly; sleep; Pittsburgh Sleep Quality Index; sleep onset disorders; sleep maintenance disorders.

Contacts: Ekaterina Dmitrievna Spektor; espektor@cspfnba.ru

For citation: Spektor ED, Mamchur AA, Daniel VV, Rumyantzeva AM, Strazhesko ID, Yudin VS, Makarov VV, Keskinov AA, Tkacheva ON, Yudin SM, Kashanova DA. Sleep disorders in older adults: a population-based study of clinical and social factors and characteristics of comorbidity with internal organ diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(5):62–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-62-74>

Старение человека сопровождается изменением значительного числа биологических процессов как на клеточно-молекулярном уровне, так и в масштабе физиологии органов и систем, и сон не является исключением [1]. В клинической практике это находит отражение в значительно большей частоте жалоб на качество ночного сна у пациентов пожилого возраста по сравнению с более молодыми людьми. Трудности инициации и/или поддержания ночного сна, т. е. нарушения инсомнического характера, лидируют в структуре жалоб среди пожилых людей и наблюдаются, по различным оценкам, у 30–48% лиц этой категории [2, 3] при общей популяционной распространенности инсомнии 3,9–22,1% в зависимости от применяемых критериев [4].

Связь частоты инсомнических жалоб со старением объясняется сочетанием нормальных возраст-ассоциированных изменений архитектуры сна, с одной стороны, и увеличением числа провоцирующих и поддерживающих факторов инсомнии по классификации A.J. Spielman – с другой [5, 6]. К первой группе изменений относятся сокращение представленности фаз быстрого сна и глубоких стадий фазы медленного сна, а также увеличение времени бодрствования во сне и уменьшение его эффективности [7]. Провоцирующие факторы инсомнии, приобретающие актуальность в пожилом возрасте, представлены такими событиями, как появление или обострение медицинских проблем, прием препаратов с побочными эффектами в отношении качества сна, а также необходимость осуществлять уход за членом семьи или получать такой уход [3]. Поведенческие поддерживающие факторы в когорте пожилых людей связаны главным образом с прекращением трудовой деятельности. Такая смена жизненного уклада сопровождается общей гиподинамией, увеличением времени, проводимого в постели, частыми дневными засыпа-

ниями [6, 8]. Кроме того, фактором появления и хронизации инсомнии у пожилых являются одиночество, социальная изоляция и низкий socioeconomic статус [9–11].

В основе связи нарушений сна с развитием и течением хронических заболеваний в пожилом возрасте лежит гетерогенная группа причин. Так, обострение заболевания может сопровождаться уменьшением двигательной активности и, как следствие, снижением давления во время сна с закономерным развитием пресомнических нарушений. Изменение эмоционального состояния, тревога по поводу здоровья также способствуют развитию нарушений сна как в форме трудностей засыпания и поддержания, так и в виде ранних утренних пробуждений. Специфические проявления болезни, например никтурия, скопление бронхиального секрета, боль, могут способствовать частым ночным пробуждениям, формируя таким образом клиническую картину интрасомнических нарушений [12]. Согласно популяционному исследованию D.A. Katz и соавт. [13], наибольшим риском развития инсомнических расстройств характеризуются такие патологические состояния, как застойная сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, дорсалгия, коксартроз, язвенная болезнь желудка, стенокардия, инфаркт миокарда, остеоартрит, заболевания предстательной железы.

Целью настоящей работы являлось определение клинических и социальных факторов нарушений сна у пожилых людей и установление их взаимосвязи с заболеваниями внутренних органов.

Материал и методы. Набор и клиническая оценка участников. Настоящее исследование является частью научно-исследовательской работы по изучению факторов здорового долголетия, которая проводится ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-био-

логическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУ ЦСП ФМБА России) совместно с Обособленным структурным подразделением «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России), на базе которого осуществлялся набор пациентов в исследование в период с 2023 по 2024 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ОСП РГНКЦ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол №76 от 12.09.2023). Все включенные в исследование лица подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Объектом исследования были участники 60–90 лет, которым проводился скрининг нарушений ночного сна с помощью Питтсбургского индекса качества сна (ПИКС) [14]. *Критериями не включения* были нейродегенеративное или психическое заболевание, когнитивные нарушения в степени деменции. Все включенные в исследование пациенты (n=1002) прошли обследование, также проводилась оценка анамнестических данных и текущих социальных-бытовых условий и комплексное гериатрическое обследование по стандартному протоколу. Когнитивная сфера оценивалась с применением Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) и Батареи тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB), аффективная сфера – с помощью 5-элементной версии Гериатрической шкалы депрессии (ГШД-5), при значении результата 2 балла и более устанавливалось наличие депрессивной симптоматики [15]. Психометрическая оценка осуществлялась 107 участникам с применением личностного опросника Айзенка (субшкалы экстраверсии и нейротизма) [16] и шкалы жизнестойкости Мадди [17].

Оценка различных компонентов ПИКС [14] производилась раздельно. Наличие пресомнических наруше-

ний устанавливалось на основании компонента 2 ПИКС и определялось как длительность засыпания 30 мин и более как минимум три раза в неделю, интрасомнических – на основании компонента 5 ПИКС, при его значении 2 или 3 балла. Дополнительно из данных ПИКС извлекались длительность ночного сна и эффективность сна (отношение времени сна к времени, проведенному в постели, в процентах).

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием языка программирования R (версия 4.4.1) в оболочке RStudio (version 2024.09.1). Для количественных переменных описательные статистики представлялись в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ([25-й; 75-й перцентили]), для номинативных – в виде абсолютного числа наблюдений (n) и доли в выборке (%). Сравнительный анализ для количественных переменных проводился с помощью U-критерия Манна–Уитни, для категориальных – критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера в зависимости от соблюдения условий применимости. Оценка линейной связи непрерывных переменных осуществлялась путем построения линейной регрессионной модели. Для сравнения силы связи предикторов с различными формами нарушений сна использовали множественную логистическую регрессию с предикторами, стандартизованными методом z-преобразования. Для оценки связи между наличием заболевания и нарушениями сна использовался точный тест Фишера с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Нулевая гипотеза об отсутствии связи отклонялась при $p < 0,05$.

С целью выделения фенотипов нарушений сна и их взаимосвязи с клиническими характеристиками в среде Python (версия 3.9, библиотеки pandas, numpy, scikit-learn, umap-learn, scipy, statsmodels, matplotlib и seaborn) был проведен кластерный анализ, который основывался на показателях ПИКС и результате оценки по ГШД-5. Наблюдения с пропусками хотя бы в одной из используемых переменных удалялись. После стандартного масштабирования данных

было выполнено снижение размерности методом UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection с параметрами $n_components=2$, $n_neighbors=15$, $min_dist=0,1$) и последующей кластеризации с использованием алгоритма K-means ($n_clusters=5$), что позволило выявить и охарактеризовать пять различных фенотипов нарушений сна. Сравнение кластеров по количественным признакам осуществлялось с помощью дисперсионного анализа.

Результаты. Общая характеристика выборки и возрастная динамика показателей сна. В исследование было включено 1002 человека, из них 361 мужчина (36%). Медианный возраст в выборке составил 74 [67; 82] года. В соответствии с оценкой по ПИКС, клинически значимые пресомнические нарушения имели 96 (9,6%) обследованных, интрасомнические на-

Таблица 1. *Сомнологический статус исследуемой выборки*

Table 1. *Somnological status of the studied sample*

Параметр	Вся выборка (n=1002)	Женщины (n=641)	Мужчины (n=361)	Значение p
Время засыпания, мин, Me [25-й; 75-й перцентили]	15,0 [10,0; 30,0]	15,0 [10,0; 30,0]	10,0 [10,0; 20,0]	0,023
Наличие пресомнических нарушений, n (%)	96 (9,6)	72 (11)	24 (6,6)	0,018
Наличие интрасомнических нарушений, n (%)	122 (12)	87 (14)	35 (9,7)	0,074
Длительность ночного сна, ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	7,0 [6,0; 8,0]	7,0 [6,0; 8,0]	7,0 [6,0; 8,0]	0,7
Эффективность сна, %, Me [25-й; 75-й перцентили]	88,9 [85,7; 94,7]	88,9 [83,3; 94,7]	88,9 [85,7; 96,0]	0,11
ПИКС, общий балл, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [4,0; 7,0]	6,0 [4,0; 8,0]	5,0 [4,0; 7,0]	<0,001

Примечание. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

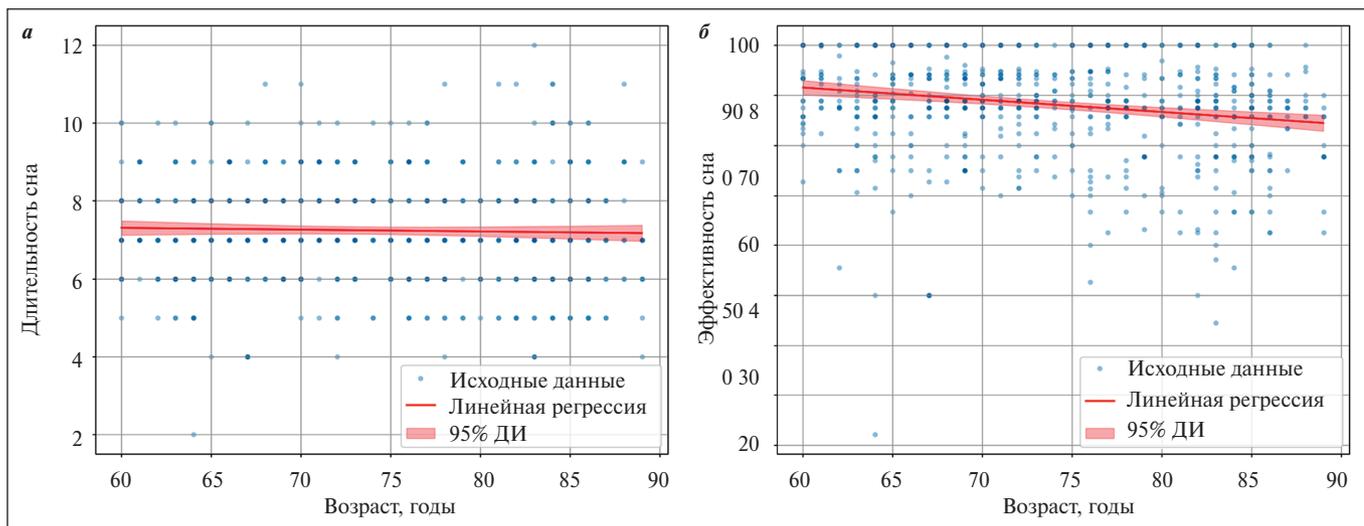


Рис. 1. Зависимость длительности (а) и эффективности (б) сна от возраста в исследуемой возрастной группе¹
Fig. 1. The dependence of sleep duration (a) and effectiveness (b) on age in the age group under study

рушения – 123 (12,3%), одновременное присутствие и пре-, и интрасомнических нарушений отмечалось у 11 человек (1,1%). Общая характеристика сомнологического статуса включенных пациентов приведена в табл. 1. Половые различия касались времени засыпания и частоты пресомнических расстройств, а также общего балла ПИКС с худшими показателями среди женщин.

В исследуемом нами возрастном диапазоне 60–90 лет была оценена зависимость длительности и эффективности сна от возраста (рис. 1). Для продолжительности сна такой связи выявлено не было ($\beta=-0,004$; $p=0,44$), в то время как эффективность сна значительно снижалась ($\beta=-0,24$; $p<0,001$).

Клинико-социальные факторы, ассоциированные с нарушениями сна.

В соответствии с показателями ПИКС были выделены группа с пресомническими нарушениями, т. е. обследуемые, сообщавшие об увеличенном времени засыпания как минимум три раза в неделю, и группа с интрасомническими нарушениями, т. е. отмечавшие ночные пробуждения с последующими трудностями засыпания как минимум три раза в неделю. Учитывая минимальное пересечение этих групп (11 человек), их независимое рассмотрение представляется оправданным. В табл. 2 и 3 приведены факторы, значимо ассоциированные с трудностями засыпания и поддержания сна соответственно. Полные результаты сравнительного анализа содержатся в приложении (табл. S1 и S2).

Пожилые люди, испытывающие трудности засыпания, были в основном женского пола, имели более низкие показатели артериального давления, были менее физически активны, хуже образованы и чаще имели низкий уровень дохода на протяжении жизни. Примерно половина таких пациентов имели синдромы старческой астении и саркопении, в то время как в группе без пресомнических нарушений частота данных состояний составляла 41 и 32% соответственно. Также следует отметить высокую частоту хронического болевого синдрома и аффективных нарушений, кото-

Таблица 2. Значимые клинико-anamnestические факторы, ассоциированные с нарушением сна по пресомническому типу
 Table 2. Significant clinical and anamnestic factors associated with presomnic sleep disturbances

Параметр	Нет трудностей засыпания (n=906)	Есть трудности засыпания (n=96)	Значение P
Число и доля мужчин, n (%)	337 (37)	24 (25)	0,018
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., Me [25-й; 75-й перцентили]	135,0 [127,0; 146,0]	132,0 [120,5; 140,0]	0,007
Синдром старческой астении, n (%)	372 (41)	51 (53)	0,023
Синдром саркопении, n (%)	291 (32)	44 (46)	0,007
Выполнение физических упражнений, n (%)	161 (18)	5 (5,2)	0,003
Наличие высшего образования, n (%)	581 (64)	50 (52)	0,027
Низкий уровень дохода на протяжении жизни, n (%)	17 (1,9)	7 (7,3)	0,003
Исповедуют какую-либо религию, n (%)	625 (69)	77 (80)	0,022
Наличие хронической боли, n (%)	412 (46)	73 (76)	<0,001
Наличие депрессии по скринингу ГШД-5, n (%)	398 (44)	55 (57)	0,012

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

рые могут выступать триггерами или поддерживающими факторами нарушения сна. Связи пресомнических нарушений с какими-либо личностными характеристиками, с показателями когнитивного статуса, семейным положением, типом трудовой занятости на протяжении жизни, курением и употреблением алкоголя нами обнаружено не было. В модели многофакторной логистической регрессии со стандартизированными предикторами независимыми и наиболее значимо ассоциированными с нарушениями засыпания факторами были болевой синдром (ОШ 1,76; $p < 0,001$) и низкий уровень дохода на протяжении жизни (ОШ 1,2; $p = 0,013$).

Характеристики пациентов с трудностями поддержания сна во многом совпадают с таковыми для группы с нарушениями засыпания. В ней также наблюдается высокая доля пациентов с синдромами саркопении, старческой астении, хронической болью и депрессивной симптоматикой. В то же время имелся ряд отличий, в частности, не оказались значимыми уровень дохода, образования, однако пациенты с интрасомническими нарушениями реже имели супруга или партнера, реже выходили на прогулку, характеризовались более выраженной интроверсией и нейротизмом, имели более высокие показатели индекса массы тела и артериального давления и худшие результаты по шкале FAV. Регрессионный анализ со стандартизацией предикторов выявил в качестве независимых

и наиболее сильно связанных с нарушениями поддержания сна факторы болевого синдрома (ОШ 4,2; $p = 0,008$) и результата по субшкале экстраверсии опросника Айзенка (ОШ 0,44; $p = 0,028$).

Нарушения сна при различных заболеваниях внутренних органов. Анализ связи между заболеваниями и нарушениями сна проводился путем оценки частоты расстройств сна при различных патологических состояниях (табл. 4), а также с помощью расчета ОШ развития нарушений сна при наличии того или иного заболевания (рис. 2).

С нарушениями засыпания были ассоциированы остеоартрит и онкологические заболевания. Интрасомнические нарушения имели более широкий спектр коморбидной патологии. Наиболее выраженная связь обнаружена для таких заболеваний, как ХСН, остеоартрит, осложненный СД 2-го типа, атеросклероз брахиоцефальных артерий, ХОБЛ. Высокая распространенность нарушений сна любого характера при наличии остеоартрита тесно связана с наличием болевого синдрома. Так, из 485 пациентов с хронической болью 426 (87,8%) имели остеоартрит, служивший, вероятно, источником болевого синдрома, который сам по себе является независимым предиктором нарушений сна.

Фенотипы нарушений сна в пожилом возрасте. Путем применения алгоритма UMAP к данным ПИКС и ГШД-5

для снижения размерности и дальнейшего выделения кластеров с помощью метода K-means было получено пять фенотипов (кластеров) нарушения сна в пожилом возрасте (рис. 3) размерностью 205, 383, 68, 103 и 33 наблюдения соответственно. Полный сравнительный анализ фенотипов представлен в приложении (табл. S3).

Группа, сформировавшая кластер 1, демонстрировала относительно благоприятный профиль сна по данным ПИКС и высокие показатели эффективности сна. Для этой группы были характерны систематические ночные пробуждения, в том числе связанные с храпом, никтурией, однако абсолютно все пациенты оценивали качество сна как «очень хорошее». Характерной особенностью была также низкая распространенность гериатрических синдромов (астении, саркопении).

Кластер 2 объединил пациентов с умеренными нарушениями засыпания и поддержания сна, сочетающимися с дневной сонливостью, но в то же время с высокой субъективной оценкой качества сна (все исследуемые из этого кластера оценивали качество сна как «хорошее»). При этом в данном кластере наблюдались наибольшая частота цереброваскулярной патологии (32% — с ОНМК

Таблица 3. Значимые клинико-anamnestические факторы, ассоциированные с нарушением сна по интрасомническому типу

Table 3. Significant clinical and anamnestic factors associated with intrasomnic sleep disturbances

Параметр	Нет частых ночных пробуждений (n=879)	Есть частые ночные пробуждения (n=122)	Значение p
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [25-й; 75-й перцентили]	27,5 [24,6; 30,9]	30,5 [26,8; 35,3]	<0,001
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., Me [25-й; 75-й перцентили]	135,0 [126,0; 145,0]	139,0 [130,0; 150,0]	0,013
Синдром старческой астении, n (%)	347 (39)	75 (61)	<0,001
Синдром саркопении, n (%)	270 (31)	64 (52)	<0,001
Ежедневные прогулки, n (%)	636 (72)	60 (49)	<0,001
Наличие супруга/супруги, n (%)	425 (48)	46 (38)	0,035
Наличие хронической боли, n (%)	394 (45)	90 (74)	<0,001
Оценка по FAV, Me [25-й; 75-й перцентили]	17,0 [15,0; 18,0]	16,0 [14,0; 17,0]	<0,001
Тест Айзенка, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]:			
экстраверсия	11,0 [9,0; 13,0]	9,0 [5,0; 12,0]	0,044
нейротизм	9,0 [7,0; 12,0]	15,0 [10,0; 20,0]	0,008
Наличие депрессии по скринингу ГШД-5, n (%)	374 (43)	79 (65)	<0,001

Таблица 4. Распространенность нарушений сна при некоторых соматических заболеваниях
Table 4. Prevalence of sleep disorders in some somatic diseases

Заболевание	Число пациентов	Частота пресомнических нарушений, % (95% ДИ)	P_1	Частота интрасомнических нарушений, % (95% ДИ)	P_2
ГБ	787	10 (7,9–12,1)	0,42	13,6 (11,2–16)	0,012
СД 2-го типа	210	8,1 (4,41–11,78)	0,49	17,7 (12,54–22,87)	0,009
СД 2-го типа с поражением органов-мишеней	133	9,02 (4,15–13,89)	0,94	21,97 (14,93–29,01)	<0,001
ФП	145	6,9 (2,77–11,02)	0,3	19,44 (13–25,89)	0,006
Перенесенный инфаркт миокарда	126	13,49 (7,53–19,46)	0,15	15,08 (8,83–21,33)	0,36
ХСН	78	11,54 (4,45–18,63)	0,68	29,49 (19,37–39,61)	<0,001
Перенесенный инсульт	220	4,55 (1,79–7,3)	0,006	13,64 (9,1–18,17)	0,53
Атеросклероз сонных артерий	79	11,39 (4,39–18,4)	0,71	22,78 (13,54–32,03)	0,005
Атеросклероз периферических артерий	28	14,29 (1,32–27,25)	0,59	10,71 (-0,74–22,17)	1
ХОБЛ	73	12,33 (4,79–19,87)	0,53	21,92 (12,43–31,41)	0,014
Онкологическое заболевание в момент исследования	23	30,43 (11,63–49,24)	0,002	8,7 (-2,82–20,21)	0,85
Остеоартрит	597	12,23 (9,6–14,86)	0,001	15,6 (12,69–18,52)	<0,001
Заболевания предстательной железы	159	8,18 (3,92–12,44)	0,61	11,95 (6,91–16,99)	1

Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. p_1 – значение p для сравнения с частотой у лиц без пресомнических нарушений; p_2 – значение p для сравнения с частотой у лиц без интрасомнических нарушений. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

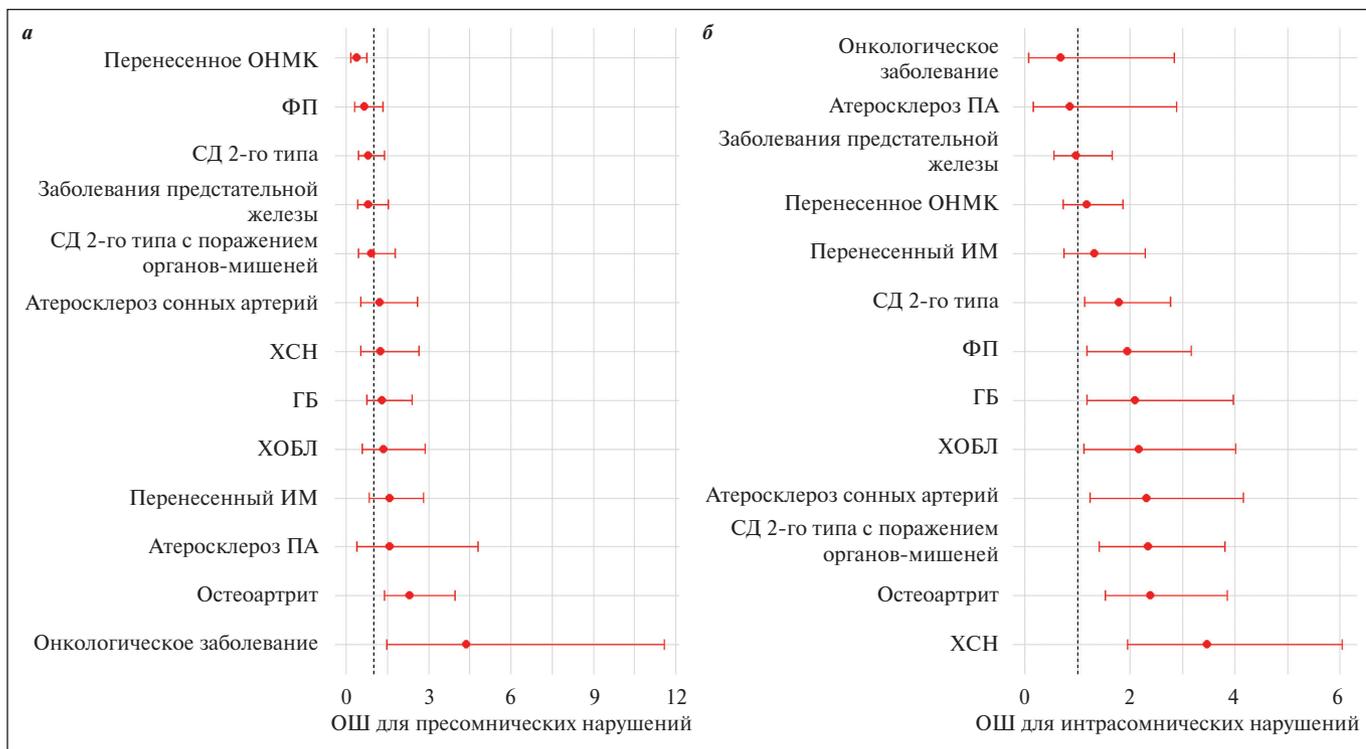


Рис. 2. Анализ связи (ОШ и 95% ДИ) различных заболеваний и развития трудностей засыпания (а) и поддержания сна (б). ПА – периферические артерии; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
Fig. 2. Analysis of the relationship (OR and 95% CI) of various diseases and the development of difficulties in falling asleep (а) and maintaining sleep (б)

в анамнезе), высокая распространенность хронического болевого синдрома (49%), наихудшие показатели нейропсихологического тестирования (24 [22; 29] баллов по MMSE, 15 [14; 14] баллов по FAB), высокая частота симптомов депрессии (53%).

Кластер 3 характеризовался максимальной длительностью засыпания (в среднем 60 мин), высокой частотой этих нарушений, низкими показателями субъективного качества сна и избыточной дневной сонливостью. Около четверти этих пациентов имели также нарушения поддержания сна из-за болевого синдрома, половина — из-за ночных позывов на мочеиспускание. В этом кластере отмечалась наибольшая доля лиц, прибегающих к приему снотворных средств (28,3%), наибольшие показатели распространенности гериатрических синдромов (астении и саркопении).

Кластер 4 продемонстрировал наиболее тяжелые нарушения. В нем отмечались наименьшие продолжительность (в среднем 6 ч) и эффективность (77,8%) сна, частое присутствие депрессивной симптоматики (53%). Практически все лица (>95%) испытывали частые трудности засыпания после ночного или раннего утреннего пробуждения. Нарушения дыхания во сне с частотой три раза в неделю и более отмечалось у 32%, храп — у 66%, в то время как в остальных кластерах эти показатели составляли менее 10%; кроме того, избыточную дневную сонливость отмечали примерно 42% обследованных, что позволяет предполагать существенную долю пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) в этой группе. Кроме того, в этой группе были высоки показатели пробуждений из-за боли — 71% как минимум дважды в неделю испытывают трудности поддержания сна по этой причине. В этом кластере наблюдались наиболее низкие показатели субъективного качества сна — более 2/3 характеризовали его как «плохой» или «очень плохой». Пациенты этого кластера чаще, чем другие, имели атеросклероз сонных артерий (14%) и СД 2-го типа (43%). В этой группе наблюдалось наибольшая доля лиц с депрессивной симптоматикой (70%).

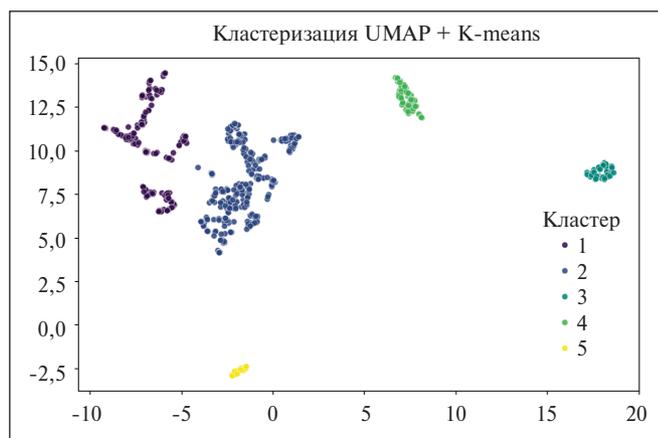


Рис. 3. Результаты снижения размерности данных о характеристиках ночного сна методом UMAP и кластеризации методом K-means

Fig. 3. The results of reducing the dimensionality of data on the characteristics of nighttime sleep by UMAP and clustering by K-means

Кластер 5 состоял из наиболее длительно спящих (в среднем 8 ч) и менее пожилых людей с самыми высокими показателями эффективности сна (94,7%), полным отсутствием нарушений засыпания, минимальной выраженностью нарушений поддержания сна, отсутствием дневной сонливости, синдрома саркопении и крайне малой распространенностью старческой астении. В этой группе отмечались самые высокие показатели уровня образования (высшее образование имели 79,1% обследованных), дохода на протяжении жизни (высокий уровень дохода у 30%), состояния в браке (64%), результатов нейропсихологического тестирования (29 [24; 30] баллов по MMSE, 18 [17; 18] баллов по FAB). Также обследуемых из этого кластера отличали высокий уровень жизнестойкости по шкале Мадди и малая выраженность депрессивной симптоматики. Общий балл ПИКС был в этой группе наименьшим (в среднем 1 балл).

Таким образом, по сомнологическому профилю могут быть выделены наименее благополучные пациенты с комплексными нарушениями сна, в первую очередь его поддержания, и выраженной коморбидной отягощенностью (кластер 4), пациенты с относительно изолированными трудностями засыпания и гериатрическими синдромами астении и саркопении (кластер 3), пациенты с когнитивными нарушениями, депрессивной симптоматикой, дневной сонливостью, полиморфными нарушениями сна в отсутствие субъективных жалоб на сон (кластер 2), пациенты с легкими нарушениями поддержания сна, не оказывающими влияние на дневное функционирование (кластер 1), и, наконец, лица с высоким социоэкономическим статусом без нарушений сна и с наилучшими показателями здоровья в целом (кластер 5).

Обсуждение. Полученные в настоящей работе показатели распространенности различных нарушений сна (9,6 и 12,3% для пре- и интрасомнических нарушений соответственно) оказались ниже, чем в других исследованиях, которые, однако, были получены с использованием иного способа оценки, что необходимо учитывать при интерпретации результатов. Подтверждены известные связи, такие как большая подверженность женщин нарушениям сна, снижение эффективности сна с возрастом, связь нарушений сна с болевым синдромом и депрессивной симптоматикой. Связь длительности сна с возрастом не выявлена, вероятно, из-за узкого возрастного диапазона и отсутствия инструментальных измерений.

При анализе клинко-социальных факторов нами было обнаружено, что интрасомнические нарушения оказались тесно связаны с соматической патологией (ХСН, остеоартрит, СД 2-го типа), тогда как пресомнические — преимущественно с социально-психологическими факторами (низкий доход, депрессия). При этом оба типа расстройств ассоциированы с хронической болью и депрессией, что обусловлено ролью этих состояний в патогенезе любых нарушений сна. Связь качества ночного сна с риском развития саркопении была изучена систематически [18] с выявлением в качестве факторов риска как уменьшенного, так и увеличенного времени сна, а также позднего хронотипа как общего предиктора для саркопении и метаболического синдрома. С другой стороны, исследование Н. Sun и соавт. [19] показало, что наличие саркопении увеличивает риск развития СОАС, что в свою очередь

оказывает влияние на качество ночного сна. Связь качества сна и развития синдрома старческой астении также в настоящее время расценивается как двунаправленная: с одной стороны, как избыточное, так и недостаточное количество сна сопровождается увеличением риска астении, с другой — наличие астении негативно сказывается на показателях ночного сна [20]. Вероятно, эти нарушения обладают взаимоотягощающим эффектом, и в нашем исследовании наименее благополучные в отношении ночного сна группы лиц, как выделенные напрямую, так и полученные в результате кластерного анализа, демонстрируют высокую степень старческой астении и саркопении, что позволяет рассматривать качество сна одновременно и как маркер, и как фактор, определяющий благополучное старение.

Следует подчеркнуть, что выявленные нами по данным Питтсбургского опросника интрасомнические нарушения представляют собой гетерогенную группу, которая может включать как пациентов с клинической инсомнией, так и лиц с СОАС или другими расстройствами сна. Хотя особенности набора пациентов в настоящем исследовании не позволяли установить конкретные диагнозы, обнаруженные ассоциации указывают на важность самой фрагментации ночного сна как потенциально модифицируемого фактора риска метаболических нарушений. Это согласуется с экспериментальными данными о влиянии депривации сна на энергетический обмен, регуляцию аппетита и физическую активность [21], что является почвой для развития ожирения и метаболического синдрома с закономерными последствиями в виде увеличения сердечно-сосудистого риска. Изолированные пресомнические нарушения не затрагивают архитектуру сна, что может объяснять отсутствие подобных ассоциаций в этой группе исследования.

Поскольку дизайн исследования носил одномоментный характер, в рамках которого нельзя оценить долгосрочное влияние нарушений сна на риск развития заболеваний, а можно лишь выявить ассоциативность, нельзя исключить обратную причинность — влияние качества сна на возникновение заболеваний. В то же время полученные данные позволяют составить представление о том, какие категории больных общетерапевтического профиля нуждаются в особом внимании с точки зрения оценки качества сна, поскольку чаще всего сосуществование нарушений сна и болезней внутренних органов носит взаимоотягощающий характер. Следует также отметить, что любые заболевания, в клинической картине которых имеет-

ся болевой синдром, обладают потенциальным негативным эффектом в отношении сна, что следует учитывать при ведении таких пациентов. В настоящее время убедительно показан вклад нарушений сна в риск развития центральной сенситизации и, как следствие, хронизации болевого синдрома [22].

Кластерный анализ позволил выделить пять фенотипов нарушений сна, что потенциально может способствовать персонализированному подходу в отношении пациентов сомнологического профиля. В частности, субъективная удовлетворенность ночным сном может означать действительно высокое качество сна (кластер 5), минимальные нарушения с хорошей компенсацией (кластер 1) либо наличие клинически значимых нарушений с дневной сонливостью, которые игнорируются пациентом в силу личностных особенностей или когнитивных нарушений (кластер 2). Для выявления последней категории нарушений необходим активный расспрос пациента с опорой на объективные показатели, такие как частота ночных пробуждений, время засыпания, наличие, частота и императивность дневных засыпаний. Кроме того, были выявлены два кластера, соответствующие выделенным нами группам пре- и интрасомнических нарушений, которые продемонстрировали аналогичные характеристики. Также проведенный кластерный анализ выявил роль социоэкономического статуса в течение жизни, который также упоминается в литературе как имеющий важное значение в контексте риска развития инсомнических расстройств у пожилых людей [9–11].

Заключение. Проведенное исследование демонстрирует, что нарушения сна у пожилых пациентов имеют четкие клиничко-социальные корреляты: пресомнические расстройства ассоциированы с женским полом и социально-экономическими факторами, тогда как интрасомнические — преимущественно с соматической патологией. Особое значение имеет выявление пяти дискретных фенотипов нарушений сна, каждый из которых характеризуется уникальным сочетанием клинических параметров, профиля старения и риска гериатрических синдромов. Несмотря на использование скринингового инструмента в виде ПИКС, интеграция этих данных с клиническими и социальными параметрами позволила выявить значимые ассоциации между фенотипами нарушений сна, хроническими заболеваниями и вероятностью наличия гериатрических синдромов. Полученные данные подчеркивают важность учета клиничко-социальных особенностей при ведении пожилых пациентов с нарушениями сна.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Crowley K. Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychol Rev.* 2011 Mar;21(1):41-53. doi: 10.1007/s11065-010-9154-6
2. Shochat T, Loreda J, Ancoli-Israel S. Sleep Disorders in the Elderly. *Curr Treat Options Neurol.* 2001 Jan;3(1):19-36. doi: 10.1007/s11940-001-0021-x
3. Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. *J Clin Sleep Med.* 2018 Jun 15;14(6):1017-24. doi: 10.5664/jcsm.7172
4. Roth T, Coulouvrat C, Hajak G, et al. Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-IV-TR; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision; and Research Diagnostic Criteria/International Classification of Sleep Disorders, Second Edition criteria: results from the America Insomnia Survey. *Biol Psychiatry.* 2011 Mar 15;69(6):592-600. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.10.023
5. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am.* 1987 Dec;10(4):541-53.
6. Магомедова КА, Спектор ЕД, Полуэктов МГ. Инсомния в пожилом возрасте: роль социальных факторов. *Эффективная фармакотерапия.* 2024;20(33):30-4. Magomedova KA, Spektor ED, Poluektov MG. Insomnia in the elderly: the role of social factors. *Effective Pharmacotherapy.*

- 2024;20(33):30-4. (In Russ.)
doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-33-30-34
7. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004 Nov 1;27(7):1255-73. doi: 10.1093/sleep/27.7.1255
8. Myllyntausta S, Stenholm S. Sleep Before and After Retirement. *Curr Sleep Med Rep*. 2018;4(4):278-83. doi: 10.1007/s40675-018-0132-5
9. Yao KW, Yu S, Cheng SP, Chen JJ. Relationships between personal, depression and social network factors and sleep quality in community-dwelling older adults. *J Nurs Res*. 2008 Jun;16(2):131-9. doi: 10.1097/01.jnr.0000387298.37419.ff
10. Griffin SC, Williams AB, Ravys SG, et al. Loneliness and sleep: A systematic review and meta-analysis. *Health Psychol Open*. 2020 Apr 4;7(1):2055102920913235. doi: 10.1177/2055102920913235
11. Eshkoor SA, Hamid TA, Nudin SS, Mun CY. The effects of social support and having a partner on sleep quality in dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2013 May;28(3):253-7. doi: 10.1177/1533317513481098
12. Пчелина ПВ, Полуэктов МГ. К вопросу о первичности и вторичности инсомнических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(4-2):41-8. doi: 10.17116/jnevro202112104241
13. Pchelina PV, Poluektov MG. On the question of a primary and secondary origin of insomnia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(4-2):41-8. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202112104241
14. Katz DA, McHorney CA. Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Arch Intern Med*. 1998 May 25;158(10):1099-107. doi: 10.1001/archinte.158.10.1099
15. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989 May;28(2):193-213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
16. Hoyle MT, Alessi CA, Harker JO, et al. Development and testing of a five-item version of the Geriatric Depression Scale. *J Am Geriatr Soc*. 1999 Jul;47(7):873-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.1999.tb03848.x
17. Eysenck HJ, Eysenck SBG. Eysenck Personality Inventory (EPQ, EPI) [Database record]. APA PsycTests; 1963.
18. Nowack KM. Coping style, cognitive hardness, and health status. *J Behav Med*. 1989 Apr;12(2):145-58. doi: 10.1007/BF00846548
19. De Frutos-Galindo I, Catalina-Palomares D, Yubero-Garcia P, et al. Effects of sleep on sarcopenia in individuals with metabolic syndrome: A systematic review. *Semergen*. 2025 May-Jun;51(4):102483. doi: 10.1016/j.semerg.2025.102483
20. Sun H, Zeng X, Gao W, Lu X. Causal associations between sarcopenia-related traits and obstructive sleep apnea: a mendelian randomization study. *Aging Clin Exp Res*. 2025 Mar 8;37(1):68. doi: 10.1007/s40520-025-02963-3
21. Zheng W, Sun Y, Liu X, et al. Cross-sectional and longitudinal trajectory analyses of sleep duration and frailty among middle-aged and older Chinese adults. *Sci Rep*. 2025 Apr 15;15(1):12958. doi: 10.1038/s41598-025-97130-z
22. Figorilli M, Velluzzi F, Redolfi S. Obesity and sleep disorders: A bidirectional relationship. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2025 Jun;35(6):104014. doi: 10.1016/j.numecd.2025.104014
23. Nijs J, Mairesse O, Neu D, et al. Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment, and Treatment in Physical Therapist Practice. *Phys Ther*. 2018 May 1;98(5):325-35. doi: 10.1093/ptj/pzy020

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

11.06.2025 / 26.09.2025 / 29.09.2025

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.

Спектор Е.Д. <https://orcid.org/0000-0003-0714-9476>

Мамчур А.А. <https://orcid.org/0000-0002-6025-7663>

Даниэль В.В. <https://orcid.org/0000-0003-0547-3280>

Румянцева А.М. <https://orcid.org/0009-0006-4830-8057>

Стражеско И.Д. <https://orcid.org/0000-0002-3657-0676>

Юдин В.С. <https://orcid.org/0000-0002-9199-6258>

Макаров В.В. <https://orcid.org/0000-0001-9495-0266>

Кескинов А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7378-983X>

Ткачева О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Юдин С.М. <https://orcid.org/0000-0002-7942-8004>

Каштанова Д.А. <https://orcid.org/0000-0001-8977-4384>

Таблица S1. Клинико-анамнестические факторы, ассоциированные с нарушением сна по пресомническому типу

Параметр	Вся выборка (n=1002)	Нет трудностей засыпания (n=906)	Есть трудности засыпания (n=96)	Значение p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	74,0 [67,0; 82,0]	74,0 [67,0; 82,0]	73,0 [67,0; 83,0]	0,75
Число и доля мужчин, n (%)	361 (36)	337 (37)	24 (25)	0,018
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,8 [24,9; 31,2]	27,9 [24,9; 31,2]	27,3 [24,7; 30,8]	0,38
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., Ме [25-й; 75-й перцентили]	135,0 [127,0; 145,0]	135,0 [127,0; 146,0]	132,0 [120,5; 140,0]	0,007
Синдром старческой астении, n (%)	423 (42)	372 (41)	51 (53)	0,023
Синдром саркопении, n (%)	335 (33)	291 (32)	44 (46)	0,007
Выполнение физических упражнений, n (%)	166 (17)	161 (18)	5 (5,2)	0,003
Ежедневные прогулки, n (%)	697 (70)	627 (69)	70 (73)	0,53
Наличие супруга/супруги, n (%)	471 (47)	431 (48)	40 (42)	0,34
Наличие высшего образования, n (%)	631 (63)	581 (64)	50 (52)	0,027
Продолжают работать, n (%)	162 (16)	149 (16)	13 (14)	0,46
Преимущественно умственный труд на протяжении жизни, n (%)	672 (67)	613 (68)	59 (61)	0,4
Низкий уровень дохода на протяжении жизни, n (%)	24 (2,4)	17 (1,9)	7 (7,3)	0,003
Исповедуют какую-либо религию, n (%)	702 (70)	625 (69)	77 (80)	0,022
Наличие хобби, n (%)	761 (76)	691 (76)	70 (73)	0,47
Продолжают курить, n (%)	82 (8,2)	76 (8,4)	6 (6,3)	0,6
Частое (>1 раза в неделю) употребление алкоголя, n (%)	31 (3,1)	29 (3,2)	2 (2)	0,76
Наличие хронической боли, n (%)	485 (48)	412 (46)	73 (76)	<0,001
MMSE, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28 [23; 29]	28 [23; 29]	28 [23; 29]	0,5
FAB, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16,0 [14,0; 18,0]	16,0 [14,0; 18,0]	17,0 [15,0; 18,0]	0,059
Шкала жизнестойкости Мадди, общий балл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18,0 [16,0; 23,0]	18,5 [16,0; 23,0]	16,5 [12,0; 21,0]	0,18
Опросник Айзенка, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]:				
экстраверсия	11,0 [9,0; 13,0]	11,0 [9,0; 13,0]	10,0 [9,0; 11,0]	0,2
нейротизм	10,0 [7,0; 13,0]	9,0 [7,0; 13,0]	10,0 [5,0; 17,0]	0,86
Наличие депрессии по скринингу ГШД-5, n (%)	453 (45)	398 (44)	55 (57)	0,012

Примечание. В табл. S1–S3 полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Таблица S2. Клинико-анамнестические факторы, ассоциированные с нарушением сна по интрасомническому типу

Параметр	Вся выборка (n=1001)	Нет частых ночных пробуждений (n=878)	Есть частые ночные пробуждения (n=123)	Значение p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	74,0 [67,0; 82,0]	74,0 [67,0; 82,0]	76 [67,0; 82,0]	0,64
Число и доля мужчин, n (%)	360 (36)	325 (38)	35 (28)	0,074
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,8 [24,9; 31,2]	27,5 [24,6; 30,9]	30,5 [26,8; 35,3]	<0,001
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., Ме [25-й; 75-й перцентили]	135,0 [127,0; 145,0]	135,0 [126,0; 145,0]	139,0 [130,0; 150,0]	0,013
Синдром старческой астении, n (%)	422 (42)	347 (41)	75 (61)	<0,001
Синдром саркопении, n (%)	334 (33)	270 (31)	64 (52)	<0,001
Выполнение физических упражнений, n (%)	165 (16)	152 (17)	13 (11)	0,085
Ежедневные прогулки, n (%)	696 (70)	636 (72)	60 (49)	<0,001
Наличие супруга/супруги, n (%)	470 (47)	425 (48)	46 (38)	0,035
Наличие высшего образования, n (%)	630 (63)	558 (63)	72 (59)	0,39
Продолжают работать, n (%)	162 (16)	139 (16)	23 (19)	0,4
Преимущественно умственный труд на протяжении жизни, n (%)	671 (67)	590 (67)	81 (66)	0,95
Низкий уровень дохода на протяжении жизни, n (%)	24 (2,4)	21 (2,4)	3 (2,5)	>0,99
Исповедуют какую-либо религию, n (%)	701 (70)	612 (70)	89 (73)	0,52
Наличие хобби, n (%)	760 (76)	667 (76)	93 (76)	>0,99
Продолжают курить, n (%)	82 (8,2)	69 (7,9)	13 (11)	0,38
Частое (>1 раза в неделю) употребление алкоголя, n (%)	31 (3,1)	25 (2,9)	6 (5)	0,34
Наличие хронической боли, n (%)	484 (48)	394 (45)	90 (74)	<0,001
MMSE, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28 [23; 29]	28 [23; 29]	28 [23; 29]	0,072
FAB, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16,0 [14,0; 18,0]	17,0 [15,0; 18,0]	16,0 [14,0; 17,0]	<0,001
Шкала жизнестойкости Мадди, общий балл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18,0 [16,0; 23,0]	19,0 [16,0; 23,0]	18,0 [14,0; 21,0]	0,19
Тест Айзенка, балл, Ме [25-й; 75-й перцентили]: экстраверсия	11,0 [9,0; 13,0]	11,0 [9,0; 13,0]	9,0 [5,0; 12,0]	0,044
нейротизм	10,0 [7,0; 13,0]	9,0 [7,0; 12,0]	15,0 [10,0; 20,0]	0,008
Наличие депрессии по скринингу ГШД-5, n (%)	453 (45)	374 (43)	79 (65)	<0,001

Таблица S3. Сравнительный анализ фенотипов нарушений сна, полученных путем кластерного анализа (UMAP + K-means)

Параметр	Кластер					Значение p
	1 (n=205)	2 (n=383)	3 (n=68)	4 (n=103)	5 (n=33)	
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	70,0 [65,0; 76,0]	75,0 [68,0; 82,0]	72,5 [66,0; 81,5]	70,0 [67,0; 79,0]	69,0 [65,0; 75,0]	<0,001
Длительность засыпания, мин, Me [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [10,0; 15,0]	15,0 [10,0; 30,0]	60,0 [40,0; 60,0]	10,0 [5,0; 30,0]	10,0 [10,0; 10,0]	<0,001
Длительность сна, ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	7,0 [6,0; 8,0]	7,0 [6,0; 8,0]	7,0 [6,0; 8,0]	6,0 [4,0; 7,0]	8,0 [7,0; 8,0]	<0,001
Эффективность сна, Me [25-й; 75-й перцентили]	93,3 [87,5; 100,0]	88,9 [77,8; 94,7]	85,7 [80,0; 88,9]	77,8 [50,0; 90,0]	94,7 [88,9; 100,0]	<0,001
Невозможность заснуть в течение 30 мин и более, n (%):						<0,001
не было в течение месяца	80 (39)	81 (21)	0	37 (36)	25 (76)	
менее 1 раза в неделю	78 (38)	106 (28)	0	18 (17)	7 (21)	
1–2 раза в неделю	28 (14)	91 (24)	0	17 (17)	1 (3,0)	
≥3 раз в неделю	19 (9,3)	105 (27)	68 (100)	31 (30)	0	
Трудности засыпания после ночного или раннеутреннего пробуждения, n (%):						<0,001
не было в течение месяца	53 (26)	62 (16)	6 (8,8)	0	23 (70)	
менее 1 раза в неделю	51 (25)	60 (16)	7 (10)	3 (2,9)	5 (15)	
1–2 раза в неделю	37 (18)	94 (25)	23 (34)	7 (6,8)	0	
≥3 раз в неделю	64 (31)	167 (44)	32 (47)	93 (90)	5 (15)	
Прерывание ночного сна из-за позывов на мочеиспускание, n (%):						<0,001
не было в течение месяца	62 (30)	105 (27)	17 (25)	0	20 (61)	
менее 1 раза в неделю	29 (14)	40 (10)	17 (25)	0	5 (15)	
1–2 раза в неделю	34 (17)	68 (18)	13 (19)	8 (7,8)	3 (9,1)	
≥3 раз в неделю	80 (39)	170 (44)	21 (31)	95 (92)	5 (15)	
Прерывание ночного сна из-за трудностей дыхания, n (%):						<0,001
не было в течение месяца	199 (97)	363 (95)	61 (90)	53 (51)	33 (100)	
менее 1 раза в неделю	3 (1,5)	13 (3,4)	4 (5,9)	10 (9,7)	0	
1–2 раза в неделю	1 (0,5)	6 (1,6)	3 (4,4)	7 (6,8)	0	
≥3 раз в неделю	2 (1,0)	1 (0,3)	0	33 (32)	0	
Прерывание ночного сна из-за храпа, n (%):						<0,001
не было в течение месяца	149 (73)	285 (74)	61 (90)	12 (12)	29 (88)	
менее 1 раза в неделю	21 (10)	23 (6,0)	5 (7,4)	9 (8,7)	1 (3,0)	
1–2 раза в неделю	15 (7,3)	50 (13)	1 (1,5)	14 (14)	1 (3,0)	
≥3 раз в неделю	20 (9,8)	25 (6,5)	1 (1,5)	68 (66)	2 (6,1)	
Прерывание ночного сна из-за болевого синдрома, n (%):						<0,001
не было в течение месяца	186 (91)	264 (69)	39 (57)	22 (21)	32 (97)	
менее 1 раза в неделю	12 (5,9)	45 (12)	11 (16)	8 (7,8)	1 (3,0)	
1–2 раза в неделю	7 (3,4)	61 (16)	16 (24)	36 (35)	0	
≥3 раз в неделю	0	13 (3,4)	2 (2,9)	37 (36)	0	
Самооценка качества сна, n (%):						<0,001
очень хороший	0	6 (1,6)	1 (1,5)	1 (1,0)	33 (100)	
хороший	205 (100)	217 (57)	25 (37)	30 (29)	0	
плохой	0	154 (40)	38 (56)	69 (67)	0	
очень плохой	0	6 (1,6)	4 (5,9)	3 (2,9)	0	
Прием снотворных, n (%):						<0,001
нет	199 (97)	303 (79)	49 (72)	96 (93)	32 (97)	
менее 1 раза в неделю	6 (2,9)	22 (5,7)	10 (15)	3 (2,9)	1 (3,0)	
1–2 раза в неделю	0	45 (12)	5 (7,4)	3 (2,9)	0	
≥3 раз в неделю	0	13 (3,4)	4 (5,9)	1 (1,0)	0	
Общий бал ПИКС, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [3,0; 4,0]	6,0 [5,0; 8,0]	9,0 [7,0; 10,0]	9,0 [7,0; 12,0]	1,0 [1,0; 2,0]	<0,001

Продолжение табл. S3

Параметр	1 (n=205)	2 (n=383)	Кластер 3 (n=68)	4 (n=103)	5 (n=33)	Значение p
Синдром старческой астении, n (%)	17 (8,3)	207 (54)	33 (49)	70 (68)	2 (6,1)	<0,001
Синдром саркопении, n (%)	13 (6,3)	165 (43)	29 (43)	62 (60)	0	<0,001
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	11 (5,4)	56 (15)	12 (18)	13 (13)	1 (3,0)	0,002
Перенесенное ОНМК, n (%)	15 (7,3)	123 (32)	7 (10)	23 (22)	2 (6,1)	<0,001
Хронический болевой синдром, n (%)	50 (25)	186 (49)	49 (72)	79 (77)	5 (15)	<0,001
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	7 (3,4)	32 (8,4)	7 (10)	14 (14)	0	0,005
СД 2-го типа, n (%)	30 (15)	92 (24)	10 (15)	44 (43)	6 (18)	<0,001
Частый прием анальгетиков, n (%)	0	13 (6,6)	3 (5,8)	33 (41)	1 (13)	<0,001
Продолжают курить, n (%)	16 (7,8)	20 (5,2)	5 (7,4)	10 (9,7)	6 (18)	<0,001
Наличие супруга/супруги, n (%)	112 (55)	173 (45)	29 (43)	37 (36)	21 (64)	<0,001
Наличие высшего образования, n (%)	139 (67,9)	218 (56,5)	36 (52,2)	70 (68)	26 (79,1)	<0,001
Продолжают работать, n (%)	55 (27)	30 (7,8)	12 (18)	13 (13)	15 (45)	<0,001
Низкий уровень дохода на протяжении жизни, n (%)	5 (2,5)	8 (2,1)	6 (8,8)	2 (1,9)	2 (6,1)	<0,001
Наличие хронической боли, n (%)	50 (25)	186 (49)	49 (72)	79 (77)	5 (15)	<0,001
MMSE, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [56,0; 60,0]	48,0 [44,0; 58,0]	56,0 [46,0; 58,0]	46,0 [46,0; 58,0]	58,0 [56,0; 60,0]	<0,001
FAB, Ме [25-й; 75-й перцентили]	17,0 [17,0; 18,0]	15,0 [14,0; 17,0]	17,0 [15,0; 18,0]	15,0 [14,0; 17,0]	18,0 [17,0; 18,0]	<0,001
Шкала жизнестойкости Мадди, общий балл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	19,0 [17,0; 25,5]	23,0 [20,0; 23,0]	16,0 [10,0; 24,0]	18,0 [15,0; 21,0]	29,0 [17,0; 30,0]	0,2
Тест Айзенка, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]:						
экстраверсия	2,0 [9,5; 13,0]	14,0 [11,0; 14,0]	10,0 [1,0; 11,0]	9,0 [5,0; 12,0]	12,0 [11,0; 12,0]	<0,001
нейротизм	9,0 [6,0; 12,5]	8,0 [8,0; 9,0]	10,0 [5,0; 17,0]	13,0 [6,0; 20,0]	4,0 [4,0; 9,0]	0,1
Наличие депрессии по скринингу ГШД-5, n (%)	44 (21)	202 (53)	36 (53)	72 (70)	6 (18)	

Влияние стресса и когнитивных нарушений на смертность лиц 55 лет и старше: данные популяционного исследования



Имаева А.Э., Имаева Н.А., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М.
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии
 и профилактической медицины» Минздрава России, Москва
 Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

Воспринимаемый стресс — это комплекс когнитивно-эмоциональных реакций, отражающих как уровень дистресса от стрессора, так и способность к совладанию с ним. В последнее время растет интерес к его связи с когнитивными функциями (КФ).

Цель исследования — изучить связь воспринимаемого стресса со снижением КФ, а также оценить их влияние на смертность населения 55 лет и старше.

Материал и методы. Настоящая работа выполнена в рамках эпидемиологического исследования «Стресс, старение и здоровье». В исследование было включено 1876 участников в возрасте 55 лет и старше. Снижение КФ регистрировалось при оценке по Краткой шкале оценки психического статуса <25 баллов. За высокий уровень воспринимаемого стресса принимали значения, соответствующие пятой квинтили по шкале Коэна для мужчин и женщин (≥ 21 и ≥ 24 баллов соответственно). В течение всего периода наблюдения (медиана — 13 лет) умерли 943 участника исследования.

Результаты. Снижение КФ чаще выявлялось у мужчин, лиц без высшего образования и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Уровень воспринимаемого стресса был значимо выше в группе лиц со снижением КФ ($19,9 \pm 5,8$ против $17,0 \pm 5,8$ балла; $p=0,001$). Данные многофакторного анализа свидетельствовали о значимой связи между когнитивной дисфункцией и высоким стрессом (ОШ=2,33; 95% ДИ 1,75–3,11). Более того, одновременное наличие снижения КФ и высокого стресса увеличивало риск смерти в 1,74 раза (95% ДИ 1,37–2,20) по сравнению с теми, у кого данные патологии не выявлялись.

Заключение. Ассоциации между высоким уровнем воспринимаемого стресса и снижением КФ, а также их совместное неблагоприятное влияние на смертность лиц 55 лет и старше свидетельствуют о необходимости разработки комплексного подхода, включающего регулярный скрининг КФ и оценку психоэмоционального состояния в данной возрастной группе.

Ключевые слова: снижение когнитивных функций; стресс; пожилое население; смертность.

Контакты: Асия Эмвяровна Имаева; imaevaasiia@yandex.ru

Для цитирования: Имаева АЭ, Имаева НА, Баланова ЮА, Капустина АВ, Шальнова СА, Драпкина ОМ. Влияние стресса и когнитивных нарушений на смертность лиц 55 лет и старше: данные популяционного исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):75–80. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-75-80>

The impact of stress and cognitive impairment on mortality in individuals aged 55 and older: data from a population-based study

Imaeva A.E., Imaeva N.A., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., Shalnova S.A., Drapkina O.M.

National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow
 10/3, Petroverigsky Lane, Moscow 101990, Russia

Perceived stress is a complex of cognitive and emotional reactions that reflect both the level of distress caused by a stressor and the ability to cope with it. Recently, there has been growing interest in its connection with cognitive functions (CF).

Objective: to investigate the relationship between perceived stress and reduced CF, and to assess their impact on mortality in the population aged 55 and older.

Material and methods. This study was conducted as part of the epidemiological study ‘Stress, Aging, and Health.’ The study included 1,876 participants aged 55 years and older. A decrease in CF was recorded when assessed using the Mini-mental State Examination scale <25 points. High levels of perceived stress were defined as values corresponding to the fifth quintile on the Cohen scale for men and women (≥ 21 and ≥ 24 points, respectively). During the entire observation period (median — 13 years), 948 study participants died.

Results. Decreased CF was more common in men, individuals without higher education, and patients with a history of cardiovascular disease. The level of perceived stress was significantly higher in the group of individuals with cognitive impairment (19.9 ± 5.8 vs 17.0 ± 5.8 points; $p=0.001$). Multivariate analysis data showed a significant association between cognitive dysfunction and high stress (OR=2.33; 95% CI 1.75–3.11). Moreover, the simultaneous presence of reduced CF and high stress increased the risk of death by 1.74 times (95% CI 1.37–2.20) compared to those in whom these pathologies were not detected.

Conclusion. The associations between high levels of perceived stress and reduced CF, as well as their combined adverse effect on mortality in individuals aged 55 and older, indicate the need to develop a comprehensive approach that includes regular screening of cognitive functions and assessment of psycho-emotional status in this age group.

Keywords: cognitive impairment; stress; elderly population; mortality.

Contacts: *Asiya Emvyarovna Imaeva; imaevaasiia@yandex.ru*

For citation: *Imaeva AE, Imaeva NA, Balanova YuA, Kapustina AV, Shalnova SA, Drapkina OM. The impact of stress and cognitive impairment on mortality in individuals aged 55 and older: data from a population-based study. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(5):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-75-80>*

В настоящее время деменция является одной из семи ведущих причин смерти и инвалидизации пожилого населения во всем мире. С ростом доли населения старшего возраста прогнозируется увеличение распространенности этой патологии [1]. До сих пор не разработаны действительно эффективные методы лечения деменции, поэтому все большее внимание уделяется поиску способов ее предотвращения. Исследования показывают, что более чем у 60% лиц старше 70 лет с когнитивными нарушениями в течение 10 лет разовьется деменция [2]. Более того, наличие снижения когнитивных функций (КФ), особенно в совокупности с мышечной слабостью, само по себе увеличивает риск смерти от всех причин и, в частности, от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3].

Распространенность снижения КФ среди лиц 50 лет и старше во всем мире, по некоторым оценкам, составляет более 15% и зависит от возраста, пола, уровня образования и региона проживания [4]. Когнитивные нарушения нередко наблюдаются при различных психических расстройствах, в том числе стресс-индуцированных. Так, снижение КФ наблюдается у пациентов с депрессией и посттравматическим стрессовым расстройством [5]. В то же время результаты некоторых исследований указывают на то, что стресс может оказывать отрицательное воздействие на когнитивное функционирование [6].

Воспринимаемый стресс – это комплекс когнитивных и эмоциональных реакций на произошедшее, включающий, с одной стороны, уровень дистресса, или психологический дискомфорт от воздействия стрессора, с другой – степень совладания со стрессором на основе типа личности, исходного состояния психического и психологического функционирования, навыков и механизмов преодоления сложных и кризисных жизненных обстоятельств [7]. По данным исследования ЭССЕ-РФЗ («Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации»), в российской популяции распространенность высокого уровня воспринимаемого стресса у женщин выше, чем у мужчин, – 21,6% против 18,9% соответственно [8].

В настоящее время растет интерес к связи между воспринимаемым стрессом и снижением КФ. Была показана связь стресса со снижением КФ у участников Чикагского проекта «Здоровье и старение» [9]. Существует гипотеза, что стресс может приводить к снижению КФ посредством нарушения баланса стрессовых гормонов, а также повышенной выработки провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь могут повреждать нейронную структуру и влиять на когнитивную деятельность [10]. С другой стороны, известно, что стресс связан с различными традиционными факторами риска (ФР), которые в свою очередь повышают риск развития различных хронических неинфекционных заболеваний (например, острое нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда – ИМ), ассоциированных со снижением КФ [11, 12]. Таким образом, проведение оценки ассоциаций снижения КФ со стрессом и другими ФР пред-

ставляется интересным. Однако исследований, посвященных связи между высоким уровнем воспринимаемого стресса и снижением КФ, в отечественной литературе крайне мало.

Целью настоящего исследования стала оценка ассоциаций снижения КФ по данным Краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) и высокого уровня воспринимаемого стресса, а также их вклада в смертность у лиц среднего и пожилого возраста.

Материал и методы. Настоящая работа была выполнена в рамках эпидемиологического исследования «Стресс, старение и здоровье» (Stress, Aging and Health in Russia, SAHR), проводимого в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России) при участии Института демографических исследований Макса Планка (Росток, Германия) и Университета Дьюка (Дарем, США). Проведение данной работы было одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России и экспертным советом Университета Дьюка. Перед включением в исследование каждый участник подписывал информированное согласие.

При проведении исследования всех участников опрашивали по анкете, разработанной специалистами отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России при участии международных экспертов [13]. В настоящий анализ включались следующие социально-демографические ФР: пол, возраст и отсутствие высшего образования. С помощью вопросника определялся статус курения и употребления алкогольных напитков. Когнитивное функционирование оценивалось по данным КШОПС с помощью 30 вопросов, касающихся ориентации во времени и пространстве, запоминания, понимания, внимания и счета, а также воспроизведения слов и речи. В настоящем исследовании в качестве порогового значения снижения КФ была принята сумма баллов по КШОПС ≤ 24 . Данная отрезная точка была предложена M.F. Folstein и соавт. в 1975 г. [14] и используется в большинстве эпидемиологических исследований [14]. Воспринимаемый стресс оценивался по шкале Коэна, уровень воспринимаемого стресса рассчитывался на основании суммы баллов. За высокий уровень стресса принимали значения шкалы Коэна, соответствующие пятому квинтилю для мужчин и женщин (≥ 21 и ≥ 24 баллов соответственно). Инструментальные методы исследования включали измерение роста, массы тела, артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) по стандартным методикам. Диагноз ожирения устанавливался с помощью индекса массы тела (ИМТ), рассчитанного по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. За ожирение принималось значение $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$. Эпидемиологический диагноз острого нарушения мозгового кровообращения и ИМ устанавливался опросным методом, а также (для ИМ) по результатам электрокардиографии, закодированной согласно

Миннесотскому коду. Биохимические показатели оценивались в образцах венозной крови, полученной путем пункции локтевой вены утром, после периода голодания продолжительностью 12–14 ч и собранной в вакуумные пробирки. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови определялся с помощью ферментативного метода на автоматическом анализаторе Aigion-200 (Италия) с использованием реактивов Human (Германия). Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) в крови оценивалась с помощью иммунонефелометрии с увеличенной скоростью частиц с использованием монореагента N Latex CRP. Уровень кортизола измерялся в образцах мочи (12-часовая порция) с помощью радиоиммуноанализа. В качестве отрезных точек для вЧСРБ и кортизола использовались значения показателей на уровне пятого квинтиля.

Смертность оценивали при помощи стандартных методов, в условиях постоянно действующего реестра смерти. Для этого использовались справка о смерти из городских органов записи актов гражданского состояния и выписки из истории болезни участника исследования, амбулаторной карты, протокола вскрытия в патологоанатомических отделениях больниц или судебно-медицинских экспертиз. За весь период наблюдения (медиана – 13 лет) умерли 943 участника исследования (559 мужчин и 384 женщины).

Статистический анализ результатов выполнен с помощью пакета статистического анализа и доставки информации – STATA (Data Analysis and Statistical Software). В данном исследовании использованы методы стандартной описательной статистики. Ассоциации снижения КФ по данным КШОПС с высоким уровнем воспринимаемого стресса и различными ФР оценивали с помощью логистической регрессии. Были построены невзвешенные кривые выживаемости Каплана–Мейера, которые сравнивались с помощью лонг-рангового теста. Для анализа вклада снижения КФ по данным КШОПС и высокого уровня воспринимаемого стресса использовались модели пропорциональных рисков Кокса при поправке на различные показатели. Уровень статистической значимости соответствовал $p < 0,05$.

Результаты. В исследование было включено 1876 участников в возрасте 55 лет и старше, из них у 358 человек было выявлено снижение КФ по данным КШОПС. В табл. 1 представлена характеристика участников исследования в зависимости от наличия снижения КФ. Данная патология чаще регистрировалась у мужчин, лиц без высшего образования, индивидов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и/или ИМ, а также у лиц с повышенным АД. Распространенность высокого уровня воспринимаемого стресса у лиц со снижением КФ была в два раза выше, чем у тех, у кого показатели когнитивного функционирования были в норме (38,4% против 17,6% соответственно).

В табл. 2 приведены результаты многофакторной логистической регрессии. Анализ выявил статистически значимую ассоциацию между повышенным уровнем стресса и снижением КФ. Кроме того, вероятность высокого уровня стресса значительно увеличивалась у лиц пожилого возраста, а также у участников с повышенными показателями вЧСРБ и у пациентов, имевших в анамнезе инсульт или ИМ.

На рисунке представлены кривые выживаемости в зависимости от наличия снижения КФ и высокого уровня воспринимаемого стресса. Лучшая выживаемость была за-

регистрирована у лиц без вышеуказанных патологий, тогда как худшая – в случае одновременного наличия снижения КФ по данным КШОПС и высокого уровня стресса.

В табл. 3 представлены результаты регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, в котором изучалась связь между КФ, высоким уровнем воспринимаемого стресса и смертностью от всех причин. Анализ при поправке только на возраст и пол выявил двукратное увеличение риска смерти от всех причин у участников с высоким уровнем воспринимаемого стресса и снижением КФ по сравнению с референтной группой с низким уровнем стресса и нормальными КФ. После коррекции на пол, возраст и ССЗ в анамнезе у участников со снижением КФ и низким уровнем воспринимаемого стресса, а также у лиц с высоким уровнем стресса и нормальными КФ риск смерти от всех причин несколько снизился, но оставался статистически значимым ($p = 0,04$ и $p = 0,02$ соответственно). Одновременное наличие снижения КФ и высокого уровня стресса значимо увеличивало риск смерти в 1,7 раза по сравнению с теми, у кого данные патологические состояния отсутствовали, даже после введения в качестве поправки социально-демографических, поведенческих, кардиометаболических ФР, биологических маркеров и некоторых ССЗ в анамнезе ($p < 0,001$).

Таблица 1. *Характеристика участников исследования*

Table 1. *Characteristics of study participants*

Показатель	КФ в норме	Снижение КФ*	p
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	67,4 \pm 7,1	72,5 \pm 8,4	0,001
Мужской пол, n (%)	666 (45,7)	202 (56,4)	0,001
Отсутствие высшего образования, n (%)	578 (39,6)	255 (71,2)	0,001
Курение в настоящий момент, n (%)	243 (16,7)	55 (15,4)	0,50
Злоупотребление алкоголем, n (%)	81 (5,6)	19 (5,3)	0,80
АД \geq 140/90 мм рт. ст., n (%)	760 (52,1)	208 (58,1)	0,04
ЧСС \geq 80 уд/мин, n (%)	513 (35,2)	145 (40,5)	0,06
Ожирение, n (%)	519 (35,6)	125 (35,0)	0,80
ХС ЛПНП, ммоль/л, $M \pm \sigma$	4,06 \pm 1,09	4,04 \pm 1,15	0,60
Кортизол, мкг/г креатинин, $M \pm \sigma$	30,1 \pm 23,2	31,3 \pm 23,4	0,40
вЧСРБ, мг/дл, $M \pm \sigma$	3,11 \pm 4,89	3,69 \pm 5,72	0,06
Инсульт в анамнезе, n (%)	85 (5,8)	60 (16,8)	0,001
ИМ в анамнезе, n (%)	117 (8,0)	56 (15,6)	0,001
Уровень воспринимаемого стресса, средний балл, $M \pm \sigma$	17,0 \pm 5,8	19,9 \pm 5,8	0,001
Высокий уровень воспринимаемого стресса, n (%)	255 (17,6)	136 (38,4)	0,001

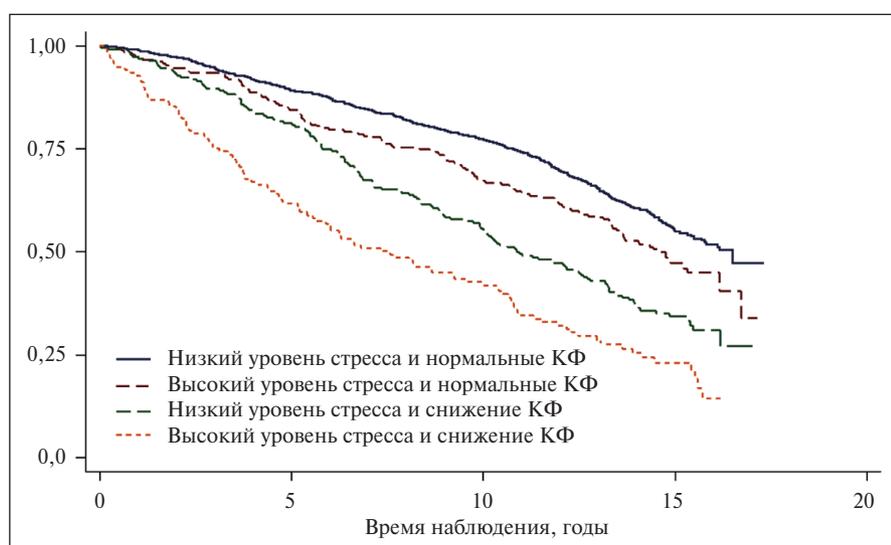
Примечание. * – по данным КШОПС.

Обсуждение. Одними из ключевых компонентов здорового старения являются ментальное здоровье и психологическая устойчивость к стрессу [16]. Предполагается, что

Таблица 2. Ассоциации высокого уровня воспринимаемого стресса со снижением КФ по данным КШОПС и с другими ФР

Table 2. Associations of high perceived stress with reduced CF according to MMSE data and other risk factors

Показатель	ОШ (95% ДИ)	p
Снижение КФ	2,33 (1,75–3,11)	0,001
Пожилой возраст	1,30 (1,10–1,54)	0,001
Мужской пол	1,00 (0,77–1,29)	0,98
Отсутствие высшего образования	1,07 (0,83–1,37)	0,60
Курение в настоящий момент	0,97 (0,69–1,38)	0,87
Злоупотребление алкоголем	1,07 (0,62–1,82)	0,82
АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.	0,90 (0,70–1,15)	0,39
ЧСС ≥ 80 уд/мин	0,79 (0,61–1,02)	0,07
Ожирение	1,12 (0,87–1,46)	0,38
ХС ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л	0,85 (0,65–1,11)	0,23
вчСРБ $\geq 4,6$ мг/дл	1,38 (1,03–1,84)	0,03
Инсульт в анамнезе	1,72 (1,16–2,55)	0,01
ИМ в анамнезе	1,69 (1,17–2,45)	0,01



Общая выживаемость в зависимости от уровня стресса и когнитивного функционирования (кривые Каплана–Мейера)¹
 Overall survival depending on stress level and cognitive functioning (Kaplan–Meier curves)

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

КФ, являясь компонентами ментального здоровья, могут влиять на способность человека воспринимать сложные жизненные события, справляться с ними и восстанавливаться после них, в то время как высокая психологическая устойчивость может замедлить возникновение и прогрессирование когнитивных нарушений [17, 18]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о связи между снижением КФ по данным КШОПС и высоким уровнем воспринимаемого стресса у пожилого населения. Так, вероятность выявления высокого уровня воспринимаемого стресса у участников со снижением КФ была более чем в два раза выше, чем у тех, у кого данной патологии выявлено не было. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных коллег, которые продемонстрировали связь между высоким уровнем воспринимаемого стресса и ухудшением КФ (эпизодической памяти, скорости восприятия и рабочей памяти) в группе пожилых американцев [19]. Более того, так же как и в настоящем исследовании, полученная ассоциация оставалась значимой даже после поправки на социально-демографические показатели, ФР ССЗ и наличие депрессии [20]. Но до сих пор нет единого мнения относительно того, какое из состояний – стресс или снижение КФ – имеет первостепенное значение в развитии другого. По мнению одних исследователей, изменение уровней гормонов стресса может являться причиной нарушения КФ, а также развития различных неврологических и психиатрических заболеваний [21]. Так, В.В. Гафаров и соавт. [22] показали, что даже у лиц молодого возраста, испытывающих стресс на рабочем месте, отмечались признаки когнитивной дисфункции, тогда как у пожилых, по данным M. Vanjongewadee и соавт. [23], стресс был связан не только с низкими показателями когнитивного функционирования, но и с более быстрым ухудшением КФ. С другой стороны, считается, что когнитивная дисфункция может приводить к повышению тревожности и возникновению стресса [24].

Лица со снижением КФ зачастую испытывают трудности при выполнении повседневных задач, таких как приготовление пищи, планирование маршрута, своевременный прием медикаментозной терапии, что может приводить к ощущению неуверенности, тревожности и стрессу [25]. Также снижение КФ может приводить к социальной изоляции и одиночеству, которые способствуют возникновению хронического стресса [26]. В то же время нормальное когнитивное функционирование у пожилых людей ассоциируется с более высокой психологической устойчивостью [27]. Считается, что лица старших возрастных групп с высоким уровнем психологического благополучия лучше противостоят негативным последствиям снижения КФ [28], тогда как у лиц с когнитивной дисфункцией и низкой психологической устойчивостью выживаемость пропорционально снижается [29]. Эти данные согласуются с результатами исследования, в котором было показа-

Таблица 3. Вклад снижения КФ, высокого уровня стресса и других показателей в смертность, ОР (95% ДИ)
Table 3. Contribution of reduced CF, high stress levels, and other indicators to mortality

Показатель	Модель 1	Модель 2	Модель 3
Низкий уровень воспринимаемого стресса и нормальные КФ	Референс	Референс	Референс
Высокий уровень воспринимаемого стресса и нормальные КФ	1,26 (1,04–1,52)	1,21 (1,00–1,47)	1,20 (0,98–1,45)
Низкий уровень воспринимаемого стресса и снижение КФ	1,56 (1,29–1,88)	1,49 (1,23–1,80)	1,38 (1,13–1,68)
Высокий уровень воспринимаемого стресса и снижение КФ	2,07 (1,67–2,57)	1,78 (1,42–2,23)	1,74 (1,37–2,20)

Примечание. Данные многофакторного анализа. Модель 1 – при поправке на пол и возраст; Модель 2 – при поправке на пол, возраст, наличие инсульта и ИМ в анамнезе; Модель 3 – при поправке на пол, возраст, уровень образования, курение, злоупотребление алкоголем, повышенное АД, ЧСС, уровень ХС ЛПНП, кортизола и вчСРБ, ожирение, инсульт и ИМ в анамнезе. ОР – отношение рисков.

но, что хронический стресс связан с гормональными и воспалительными признаками ускоренного старения, а также с повышенным риском смерти [30]. При этом снижение КФ, как было показано ранее, является важным маркером ранней смертности, в том числе у лиц трудоспособного возраста [31]. По результатам настоящего исследования пока-

зано, что риск смерти от всех причин в изучаемой популяции увеличивался более чем в 1,5 раза при одновременном наличии высокого уровня воспринимаемого стресса и снижения КФ по данным КШОПС у лиц среднего и пожилого возраста.

Заключение. Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют об ассоциации между снижением КФ по данным КШОПС и высоким уровнем стресса в популяции 55 лет и старше, а также их совместном негативном влиянии на продолжительность жизни. Полученные данные указывают на необходимость разработки комплексного подхода, включающего регулярный скрининг КФ и оценку психоэмоционального состояния и уровня стресса с применением валидизированных опросников в данной возрастной группе, а также разработку специализированных программ вмешательств для лиц с данными патологиями. Это позволит своевременно начать лечебно-профилактические мероприятия, в частности рекомендовать психотерапию или курс нелекарственной мультимодальной терапии когнитивных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wimo A, Seeher K, Cataldi R, et al. The worldwide costs of dementia in 2019. *Alzheimers Dement.* 2023;19(7):2865-73. doi: 10.1002/alz.12901
- Farias ST, Mungas D, Reed BR, et al. Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia in Clinic- vs Community-Based Cohorts. *Arch Neurol.* 2009;66(9):1151-7. doi: 10.1001/archneurol.2009.106
- Имаева АЭ, Капустина АВ, Шальнова СА и др. Вклад когнитивных нарушений и сниженной мышечной силы в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в популяции 55 лет и старше. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(6):61-5. doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-61-65
- Имаева АЕ, Капустина АВ, Шальнова СА, et al. Role of cognitive impairments and decreased muscle strength in cardiovascular mortality of 55 years and older population. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(6):61-5. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-61-65
- Bai W, Chen P, Cai H, et al. Worldwide prevalence of mild cognitive impairment among community dwellers aged 50 years and older: a meta-analysis and systematic review of epidemiology studies. *Age Ageing.* 2022;51(8):afac173. doi: 10.1093/ageing/afac173
- Saadi A, Cruz-Gonzalez M, Hwang A, et al. Associations Between Trauma, Sleep, and Cognitive Impairment Among Latino and Asian Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2021; 69(4):1019-26. doi: 10.1111/jgs.16986
- Wallensten J, Ljunggren G, Nager A, et al. Stress, depression, and risk of dementia – a cohort study in the total population between 18 and 65 years old in Region Stockholm. *Alzheimers Res Ther.* 2023; 15(1):161. doi: 10.1186/s13195-023-01308-4
- Золотарева АА. Психометрические свойства русскоязычной версии Шкалы воспринимаемого стресса (версии PSS-4, 10, 14). *Клиническая и специальная психология.* 2023;12(1):18-42. doi: 10.17759/cpse.2023120102
- Zolotareva AA. Psychometric Properties of the Russian Version of the Perceived Stress Scale (PSS-4, 10, 14). *Clinical Psychology and Special Education.* 2023;12(1):18-42. (In Russ.) doi: 10.17759/cpse.2023120102
- Драпкина ОМ, Гоманова ЛИ, Баланова ЮА и др. Распространенность психоэмоционального стресса среди российской популяции и его ассоциации с социально-демографическими показателями. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(8S):3795. doi: 10.15829/1728-8800-2023
- Drapkina OM, Gomanova LI, Balanova YuA, et al. Prevalence of psychological stress among the Russian population and its association with socio-demographic characteristics. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(8S):3795. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2023
- Aggarwal NT, Wilson RS, Beck TL, et al. Perceived stress and change in cognitive function among adults 65 years and older. *Psychosom Med.* 2014;76(1):80-5. doi: 10.1097/PSY.000000000000016
- Greenberg MS, Tanev K, Marin MF, Pitman RK. Stress, PTSD, and dementia. *Alzheimers Dement.* 2014;10(3 Suppl):S155-65. doi: 10.1016/j.jalz.2014.04.008
- Гоманова ЛИ, Баланова ЮА, Шальнова СА и др. Психоэмоциональный стресс у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями: данные ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(10):4168. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4168
- Gomanova LI, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Stress in individuals with noncommunicable diseases: ESSE-RF and ESSE-RF2 data. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(10):4168. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2024-4168
- Johansen MC, Ye W, Gross A, et al. Association Between Acute Myocardial Infarction and Cognition. *JAMA Neurol.* 2023;80(7):723-31. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.1331
- Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov VM, et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). *BMC Public Health.* 2009;9:293. doi: 10.1186/1471-2458-9-293

14. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
15. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res.* 2009;43(4):411-31. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.04.014
16. Peeters G, Kok A, de Bruin SR, et al. Supporting Resilience of Older Adults with Cognitive Decline Requires a Multi-Level System Approach. *Gerontology.* 2023;69(7):866-74. doi: 10.1159/000529337
17. Jung SJ, Lee GB, Nishimi K, et al. Association between psychological resilience and cognitive function in older adults: effect modification by inflammatory status. *Geroscience.* 2021;43(6):2749-60. doi: 10.1007/s11357-021-00406-1
18. Yang JS, Jeon YJ, Lee GB, et al. The association between psychological resilience and cognitive function in longitudinal data: Results from the community follow-up survey. *J Affect Disord.* 2021;290:109-16. doi: 10.1016/j.jad.2021.04.062
19. Chen Y, Liang Y, Zhang W, et al. Perceived Stress and Cognitive Decline in Chinese-American Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(S3):S519-S524. doi: 10.1111/jgs.15606
20. Kulshreshtha A, Alonso A, McClure LA, et al. Association of Stress With Cognitive Function Among Older Black and White US Adults. *JAMA Netw Open.* 2023;6(3):e231860. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.1860
21. Liebscher M, White S, Hass S, et al. Circulating Stress Hormones, Brain Health, and Cognition in Healthy Older Adults: Cross-Sectional Findings and Sex Differences in Age-Well. *Biol Psychiatry Glob Open Sci.* 2024;5(2):100431. doi: 10.1016/j.bps-gos.2024.100431
22. Гафаров ВВ, Суханов АВ, Громова ЕА и др. Стресс на рабочем месте и когнитивные функции (популяционное исследование населения в возрасте 25–44 лет). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(4):30-6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-30-36
23. Gaфарov VV, Sukhanov AV, Gromova EA, et al. Workplace stress and cognitive functions (a population based study of adults aged 25–44 years). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(4):30-6. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-30-36
24. Banjongreewadee M, Wongpakaran N, Wongpakaran T, et al. The role of perceived stress and cognitive function on the relationship between neuroticism and depression among the elderly: a structural equation model approach. *BMC Psychiatry.* 2020;20(1):25. doi: 10.1186/s12888-020-2440-9
25. Волець БА, Петелин ДС, Ахапкин РВ, Малютин АА. Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(1):78-82. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-78-82
26. Volel BA, Petelin DS, Akhapkin RV, Maljutina AA. Cognitive impairment in anxiety disorders. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):78-82. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-78-82
27. Wang J, Cheng Z, Li Y. Medication Management Difficulty, Medication Nonadherence, and Risk of Hospitalization Among Cognitively Impaired Older Americans: A Nationally Representative Study. *J Appl Gerontol.* 2025;44(1):27-34. doi: 10.1177/07334648241262940
28. Fang F, Hughes TF, Weinstein A, et al. Social Isolation and Loneliness in a Population Study of Cognitive Impairment: The MYHAT Study. *J Appl Gerontol.* 2023;42(12):2313-24. doi: 10.1177/07334648231192053
29. McDaniel JT, Hascup ER, Hascup KN, et al. Psychological Resilience and Cognitive Function Among Older Military Veterans. *Gerontol Geriatr Med.* 2022;8:23337214221081363. doi: 10.1177/23337214221081363
30. Deng M, Pan Y, Zhou L, et al. Resilience and Cognitive Function in Patients With Schizophrenia and Bipolar Disorder, and Healthy Controls. *Front Psychiatry.* 2018;9:279. doi: 10.3389/fpsy.2018.00279
31. Zhang C, Liu Y, Zeng L, et al. Combined associations of cognitive impairment and psychological resilience with all-cause mortality in community-dwelling older adults. *J Affect Disord.* 2024;351:962-70. doi: 10.1016/j.jad.2024.02.015
32. Prior A, Fenger-Gron M, Larsen KK, et al. The Association Between Perceived Stress and Mortality Among People With Multimorbidity: A Prospective Population-Based Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2016 Aug 1;184(3):199-210. doi: 10.1093/aje/kwv324
33. Gleit DA, Mendes de Leon CF, Lee C, Weinstein M. Cognition and Mortality Risk Among Midlife and Older Americans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2023;78(7):1204-11. doi: 10.1093/gerona/glad085

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
01.07.2025 / 29.09.2025 / 30.09.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках государственного задания «Разработка экспертной системы оценки «успешного старения» населения РФ, с учетом психологического и физического состояния здоровья в качестве инструмента прогнозирования популяционного и индивидуального риска» (регистрационный номер 124013100888-0). Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was conducted as part of the state assignment "Development of an expert system for assessing "successful ageing" of the Russian population, taking into account psychological and physical health as a tool for predicting population and individual risk" (registration number: 124013100888-0). 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.

Имаева А.Э. <https://orcid.org/0000-0002-9332-0622>
Имаева Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-8058-1081>
Баланова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-8011-2798>
Капустина А.В. <https://orcid.org/0000-0002-9624-9374>
Шальнова С.А. <https://orcid.org/0000-0003-2087-6483>
Драпкина О.М. <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

От патогенеза и исследований к терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза в условиях клинической практики: переход с терапии препаратом анти-CD20- моноклональных антител на сипонимод (клинический случай)



Попова Е.В.

ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва
Россия, 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, 10

Патогенез рассеянного склероза многогранен и не до конца изучен, но к настоящему времени уже понятно, что каждому пациенту свойственно свое соотношение степени выраженности воспаления и нейродегенерации. С учетом имеющейся доказательной базы, понимания патогенеза, лежащего в основе вторичного прогрессирования, и накопленного клинического опыта важно не только своевременно поставить диагноз и назначить адекватную терапию, но и не пропустить продолжение прогрессирования для пересмотра лечения с целью предотвращения инвалидизации пациентов. В данной публикации описан клинический случай пациента с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ВППС), получавшего терапию инфузионным препаратом анти-CD20-моноклональных антител. У пациента наблюдались полное подавление активности и отсутствие обострений, однако, несмотря на это, отмечалось постепенное прогрессирование по шкале EDSS с 4,5 до 6,0 балла за 3 года терапии. В связи с этим пациент был переведен на терапию препаратом сипонимод, на фоне которой отмечено снижение прогрессирования до 5,5 балла в течение нескольких месяцев. На момент публикации этот показатель остается стабильным на протяжении 3 лет, что свидетельствует о достижении основной цели терапии при ВППС – предотвращения вторичного прогрессирования.

Таким образом, при ведении пациентов с ВППС и продолжающимся вторичным прогрессированием, даже при полном подавлении активности и отсутствии обострений, в том числе на фоне инфузионной терапии препаратами анти-CD20-моноклональных антител, необходимо рассмотреть перевод на терапию препаратом сипонимод.

Ключевые слова: рассеянный склероз; сипонимод; нейродегенерация; нейрофиламенты.

Контакты: Екатерина Валериевна Попова; ani_retake1@mail.ru

Для цитирования: Попова Е.В. От патогенеза и исследований к терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза в условиях клинической практики: переход с терапии препаратом анти-CD20-моноклональных антител на сипонимод (клинический случай). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):81–86. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-81-86>

*From pathogenesis and research to the treatment of secondary progressive multiple sclerosis
in clinical practice: switching from anti-CD20 monoclonal antibody therapy to siponimod (clinical case)*

Popova E. V.

*City Clinical Hospital No. 24, Moscow City Healthcare Department, Moscow
10, Pitsovaya St., Moscow 127015, Russia*

The pathogenesis of multiple sclerosis is multifaceted and not fully investigated, but it is now clear that each patient has their own ratio of inflammation and neurodegeneration severity. Given the available evidence base, understanding of the pathogenesis underlying secondary progression, and accumulated clinical experience, it is important not only to make a timely diagnosis and prescribe adequate therapy, but also to monitor for continued progression in order to revise treatment with the aim of preventing patient disability. This publication describes a clinical case of a patient with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) who received therapy with an anti-CD20 monoclonal antibody infusion. The patient showed complete suppression of activity and no exacerbations, but despite this, there was a gradual progression on the EDSS scale from 4.5 to 6.0 points over 3 years of therapy. In this regard, the patient was transferred to therapy with siponimod, against which a decrease to 5.5 points was noted within a few months. At the time of publication, this indicator has remained stable for 3 years, indicating that the main goal of therapy for SPMS – preventing secondary progression – has been achieved.

Therefore, when treating patients with SPMS and ongoing secondary progression, even with complete suppression of activity and no exacerbations, including against the background of infusion therapy with anti-CD20 monoclonal antibody drugs, it is necessary to consider switching to siponimod therapy.

Keywords: multiple sclerosis; siponimod; neurodegeneration; neurofilaments.

Contact: Ekaterina Valeryevna Popova; ani_retake1@mail.ru

For citation: Popova EV. From pathogenesis and research to the treatment of secondary progressive multiple sclerosis in clinical practice: switching from anti-CD20 monoclonal antibody therapy to siponimod (clinical case). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025; 17(5):81–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-81-86>

История активного изучения патогенеза рассеянного склероза (РС) начинается с XIX в. и отражает преобразование представлений о данном заболевании [1]. Наиболее раннее упоминание о симптомах РС отмечено в дневниках принца Августа д'Эсте (1794–1848), который подробно описывал симптомы своего заболевания (оптический неврит, нижний парапарез и ремиттирующее течение). Первые клинические и морфологические описания относятся к временному интервалу 1856–1868 гг.: французский невролог Жан-Мартен Шарко впервые провел систематизацию симптомов РС, что позволило объединить их в отдельную нозологическую форму. В 1896 г. В.М. Бехтерев опубликовал результаты проведенного детального анализа различий между классическим РС и сифилитическим поражением центральной нервной системы (ЦНС), отметив такие ключевые отличия, как отсутствие нистагма, быстрое прогрессирование паралича и чувствительность к противосифилитической терапии, при сифилисе. В 1901 г. М.Н. Жуковский обратил внимание на наличие диссоциаций между разнообразной клинической симптоматикой и локализацией очагов в ЦНС, в том числе в стволе мозга, что подтвердило сложность патогенеза РС. Благодаря научно-техническому прогрессу в XX в. активно начали изучаться иммунологические процессы, лежащие в основе развития заболевания. Согласно результатам ряда исследований, долгое время считалось, что РС обусловлен исключительно аутоагрессивными Т-лимфоцитами, которые атакуют миелиновую оболочку нервных волокон. Именно эта гипотеза относительно долго доминировала в терапии РС, что проявлялось в активной разработке препаратов, нацеленных на подавление Т-клеточного ответа. В начале 2000-х годов было отмечено, что В-лимфоциты являются одним из ключевых «игроков» в патогенезе заболевания, а именно: продуцируют олигоклональные иммуноглобулины в ликворе, участвуют в презентации антигенов Т-клеткам и поддержании уровня провоспалительных цитокинов, а также образуют В-клеточные фолликулы в мозговых оболочках, что в большей степени выявляется при прогрессирующих формах РС.

В современной медицине РС рассматривается как полигенное заболевание, при котором именно сочетание генетической предрасположенности и факторов среды запускает агрессивный аутоиммунный каскад реакций, что и приводит к поражению ЦНС [2, 3]. Открытие новых «игроков» в патогенезе заболевания позволило разработать препараты, которые избирательно воздействуют на В-клетки, что в свою очередь также подтвердило их ключевое значение в развитии заболевания.

Долгое время считалось, что в основе заболевания РС лежат активные воспалительные процессы в ЦНС. По мере разработки и внедрения препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), с активным противовоспалительным эффек-

том стало понятно, что с самого начала болезни идут и процессы нейродегенерации, которые с течением времени приобретают ведущее значение в нарастании инвалидизации за счет необратимого повреждения аксонов. Именно данные процессы и начинают играть ключевую роль при переходе из ремиттирующего РС (РРС) во вторично-прогрессирующий РС (ВПРС).

В итоге в настоящее время перед неврологом стоит задача своевременно диагностировать не только РС, но и его переход во вторично-прогрессирующее течение, так как это имеет важное значение для адекватного подбора ПИТРС у каждого конкретного пациента. В практике специалиста по РС появляется все больше пациентов, получающих терапию препаратами, которые эффективно подавляют воспалительный компонент заболевания, но незначительно влияют на процессы нейродегенерации, что проявляется в неуклонном нарастании инвалидизации. Современная терапия РС подразумевает персонализированный подход к лечению, что стало возможным при регистрации препаратов для лечения не только РРС (глатирамера ацетат, интерфероны, терифлуномид, диметилфуморат, натализумаб, анти-СД20-препараты, финголимод, кладрибин и алемтузумаб), но и ВПРС (сипонимод).

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 41 года, дебют РС в 1993 г., диагноз установлен в 2000 г. в период очередного обострения – степень неврологического дефицита по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) составляла 4,5 балла. Проведена терапия метилпреднизолоном 1000 мг в течение 5 дней с регрессом неврологического дефицита до 3,5 балла. С момента постановки диагноза и до 2016 г. у пациентки зарегистрировано несколько обострений с максимальной степенью инвалидизации до 4,5 балла и регрессом до 3,5 балла после гормональной терапии. До 2016 г. пациентка воздерживалась от терапии ПИТРС. С 2016 г. начата терапия препаратом глатирамера ацетат, однако клиническая активность в виде обострений сохранялась, в связи с этим было проведено несколько курсов терапии препаратом митоксантрон. С 2017 г. активности по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлено не было, но отмечено медленное нарастание неврологического дефицита с 3,5 до 4,5 балла по EDSS. В связи с изменением типа течения на вторично-прогрессирующий в 2018 г. пациентка переведена на терапию препаратом окрелизумаб, на фоне чего при стабильной МРТ-картине отмечалось продолженное прогрессирование до 6,0 балла по EDSS к 2021 г., и с начала 2022 г. пациентка была переведена на терапию препаратом сипонимод 2 мг/сут. На фоне данной терапии уже через несколько месяцев отмечен регресс до 5,5 балла по EDSS, который сохраняется на протяжении 3 лет (на момент написания публикации).

Обсуждение

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует важность отслеживания течения заболевания на фоне применяемых ПИТРС с целью своевременного пересмотра алгоритма лечения при продолжающемся прогрессировании болезни. К настоящему времени в базе данных межкрупного отделения рассеянного склероза ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы» накоплено восемь случаев успешного перевода пациентов с терапии инфузионным препаратом анти-CD20-моноклональных антител на препарат сипонимод именно из-за продолжающегося прогрессирования.

Нейродегенерация при РС является сложным многофакторным процессом, который включает хроническое воспаление, демиелинизацию, митохондриальную дисфункцию и гибель нейронов [4–6]. Согласно современным представлениям о патогенезе РС, к основным этапам нейродегенерации относят следующие.

Хронический воспалительный и аутоиммунный процессы. При активации аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, которые проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), иммунная система атакует миелиновую оболочку нервных волокон в ЦНС, что приводит к демиелинизации и последующему повреждению самого нервного волокна. При хроническом воспалении происходит активация микроглии и астроглии, что усиливает оксидативный стресс и гипоксию, усугубляя повреждение нейронов.

Процесс демиелинизации и повреждение аксонов. Нарушение целостности миелина приводит к сбою проведения нервного импульса, аксоны становятся более уязвимыми к последующему повреждению, что ведет к накоплению аксональных повреждений и гибели нейронов. Повышение уровня белка легкой цепи нейрофиламентов (NfL) в ликворе и крови отображает аксональное повреждение и сопоставимо с активностью РС.

Митохондриальная дисфункция. Одна из ключевых ролей в процессе нейродегенерации при РС отводится митохондриям. Нарушение работы митохондрий приводит к энергетическому дефициту, усиливающему дисбаланс ионного гомеостаза, активации кальций-зависимых протеаз и апоптозу нейронов. Также выявлено, что генетические вариации митохондриальной ДНК могут влиять не только на предрасположенность к РС, но и на степень выраженности нейродегенерации. Гипоксия, развивающаяся в результате митохондриальной дисфункции, приводит к усилению процессов нейродегенерации.

Оксидативный стресс. В результате хронического воспаления и активации микроглии происходит накопление реактивных форм кислорода, что приводит к оксидативному стрессу и дальнейшему повреждению нервных клеток, в том числе и олигодендроцитов.

Нарушение ремиелинизации. При хроническом аутоиммунном воспалительном процессе и накоплении продуктов распада миелина происходит нарушение дифференцировки олигодендроцитов, что препятствует восстановлению миелиновой оболочки. В ликворе при этом можно выявить повышение уровня глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и белка S100β, что отображает процесс активации астроглии и может рассматриваться как маркер нейродегенерации.

Лептоменингеальное воспаление. В-клеточные лептоменингеальные фолликулы – важный элемент хронического воспалительного процесса при РС, особенно при прогрессирующих формах заболевания. Выявление В-клеточных фолликулов коррелирует с более агрессивным течением заболевания; также они могут служить резервуаром аутореактивных В-клеток, которые мигрируют в паренхиму мозга, усиливая тем самым повреждение.

Нейродегенеративные процессы при РС являются результатом комбинации иммуновоспалительных, метаболических и клеточных нарушений. Более детальное изучение этих механизмов играет важную роль в разработке новых ПИТРС, действие которых будет направлено не только на подавление воспаления, но и на торможение нейродегенерации и стимуляцию процессов ремиелинизации. Для отслеживания эффективности применяемой терапии, а также динамики течения самого заболевания важно иметь в арсенале невролога соответствующие маркеры. Все больше внимания в современной медицине уделяют маркерам нейродегенерации при РС, которые играют одну из ключевых ролей как в понимании механизмов развития самого заболевания, так и в прогнозировании его течения и оценке эффективности терапии (см. таблицу). Исследование маркеров нейродегенерации при РС, таких как NfL, бета-амилоиды и GFAP, позволяет глубже понять механизмы прогрессирования заболевания. Наиболее перспективным направлением является комбинация биохимических и иммунологических маркеров с методами нейровизуализации (например, QSM) для персонализированного подхода к лечению.

При изучении многогранного патогенеза РС становится понятно, что каждому пациенту свойственно свое соотношение интенсивности процессов воспаления и нейродегенерации, что в сочетании с индивидуальным набором неврологической симптоматики и формирует разное изображение клинической картины РС. Согласно современной тактике ведения пациентов с РС патогенетическая терапия назначается сразу после постановки диагноза, а современные критерии отслеживания эффективности применяемой терапии позволяют в достаточно сжатые временные рамки производить смену алгоритма лечения, что приводит к увеличению числа пациентов, свободных от обострений в течение длительного времени. Однако существуют определенные трудности в выявлении возможной активности у пациентов, получающих терапию ПИТРС, что в настоящее время активно обсуждается специалистами [14]. Большинство пациентов с РРС на момент перехода в ВПРС получают терапию ПИТРС, которые эффективно подавляют активность заболевания, что затрудняет отбор пациентов для перевода на ПИТРС при ВПРС (нет возможности исключить отсутствие активности). Обсуждаются барьеры, препятствующие обнаружению активности у таких пациентов. Согласно данным ряда исследований, пациентам с ВПРС реже выполняют МРТ с целью отслеживания динамики, что существенно снижает выявление активности заболевания. Кроме того, в обычной клинической практике МРТ спинного мозга выполняется не регулярно и обнаружение новых/увеличивающихся поражений на T2-взвешенных изображениях является сложным, особенно когда уже имеется большой объем поражения. Сами пациенты с течением времени могут в меньшей степени обращать

Основные маркеры диагностики и прогноза течения РС Key markers for diagnosis and prognosis of MS

Маркеры	Комментарий
<i>Маркеры аксонопатии и повреждения нейронов</i>	
NfL и фосфорилированные тяжелые цепи	Относятся к белкам цитоскелета нейронов, которые высвобождаются при повреждении аксонов. Повышение уровней данных маркеров в ликворе и крови сопоставляется с активным воспалением и нейродегенерацией при РС. NfL являются одним из наиболее перспективных маркеров для динамического отслеживания прогрессирования РС [7, 8]
Бета-амилоиды	Продукты метаболизма белка – предшественника амилоида. При РС отмечается их дисбаланс, который отображает нарушение нейропротекторных механизмов
Микро-РНК (miR-92a-1-3p, miR-337-3p, miR-181c-5p, miR-326-5p, miR-27a-3p, miR-633-5p, miR223-3p, miR-145-5p, let-7d, let-7c)	Дисрегуляция микро-РНК может указывать на переход РРС в ВПРС [9]
<i>Маркеры активации микроглии</i>	
Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP)	GFAP продуцируется астроцитами при повреждении ЦНС. Повышенный уровень в ликворе характерен для РРС и может прогнозировать переход в прогрессирующую форму
Белок S100β	Связывающий кальций белок, который ассоциирован с глиальными клетками. Отмечается повышение уровня данного белка при прогрессирующих формах РС [10]
<i>Иммунологические маркеры</i>	
MRZ-реакция	Инtrateкальный синтез антител к вирусам кори (M), краснухи (R) и ветряной оспы (Z). Специфичность MRZ-реакции для диагностики РС превышает 95% [11]
Инtrateкальный синтез IgG	Отражает активность аутоиммунного воспаления при РС [12]
<i>Визуализационные маркеры</i>	
QSM – количественная оценка магнитной восприимчивости	Метод МРТ, который позволяет выявлять накопление железа в подкорковых структурах, например в скорлупе, при ВПРС, а как маркер нейродегенерации – при накоплении в таламусе [13]

внимание на симптомы и сообщать о минимальных симптомах или не признавать их актуальными. Врачи не всегда четко могут дифференцировать истинное и ложное обострение.

Безусловно, внедрение в рутинную практику маркеров прогрессирования и активности позволит в более короткие сроки пересматривать алгоритм терапии. Кроме того, как можно более раннее назначение ПИТРС с одновременным активным подавлением воспаления и торможением процессов нейродегенерации может привести к существенному замедлению инвалидизации. К таким препаратам относится сипонимод – селективный модулятор сфингозин-1-фосфатных рецепторов (S1P1 и S1P5), одобренный для лечения ВПРС*. Влияние препарата на прогрессирование заболевания подтверждено клиническими исследованиями, включая фазу III исследования EXPAND [15, 16]. Сипонимод снижает риск подтвержденного прогрессирования инвалидизации через 3–6 мес на 21–29% в сравнении с плацебо, а у пациентов с активной формой ВПРС риск подтвержденного прогрессирования инвалидизации снижается на 37,3%. Препарат увеличивает

скорость обработки информации (тест символьно-цифрового кодирования – Symbol Digit Modalities Test, SDMT) на 40,6% против 30,2% в группе плацебо, что приводит к снижению рисков когнитивного ухудшения в 23–33% случаев. Эффективность препарата сипонимод подтверждается и данными МРТ: отмечаются уменьшение количества активных очагов в сравнении с плацебо, а также замедление атрофии мозга на 0,15% за 12–24 мес наблюдения. Также доказано, что препарат проникает через ГЭБ, воздействуя на астроциты и олигодендроциты, что способствует ремиелинизации. Длительный прием препарата характеризуется устойчивым эффектом, а именно – отмечается снижение частоты обострений до 0,07 в год. Кроме того, более раннее назначение препарата снижает риск рецидивов на 39,7% в сравнении с поздним переходом на терапию.

Сипонимод – препарат с доказанной способностью замедлять прогрессирование ВПРС, особенно у пациентов с активной формой заболевания. Его действие включает не только иммуномодуляцию, но и нейропротекцию, что делает его перспективным для ранней терапии. Действие препарата сипонимод в ЦНС включает несколько ключевых механизмов, направленных на подавление воспаления и нейродегенерации [17–19]. Подавление нейровоспаления происходит за счет блокады миграции лимфоцитов и снижения активности астроцитов. С другой стороны, препарат обла-

*ОХЛП и ЛВ препарата Сипонимод из Единого реестра медицинских изделий Евразийского экономического союза на портале ЕАЭС доступны по ссылке: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/MedicalProductDetails.aspx> (дата обращения 22.08.2025).

дает нейротропным действием и способствует ремиелинизации через воздействие на рецепторы S1P₅ олигодендроцитов.

Заключение

Учитывая многогранность патогенеза РС и вариативное соотношение воспалительных и нейродегенеративных процессов у всех пациентов, а также у каждого больного в разные временные точки за весь период болезни, специалистам по РС важно своевременно пересматривать алгоритм терапии с целью предотвратить усугубление инвалидизации пациентов. В настоящее время для лечения пациен-

тов с РС зарегистрировано большое количество ПИТРС не только с разными механизмами действия, но и с разной способностью проникновения в ЦНС, где находится целый ряд «игроков» патогенеза РС. Все больше внимания уделяется разработке препаратов, которые могут проникать через ГЭБ и воздействовать не только на клетки иммунной системы, но и на нейроны. В связи с этим пациенты с ВПРС при сохранении прогрессирования инвалидизации на фоне терапии инфузионным препаратом анти-CD20-моноклональных антител должны рассматриваться как кандидаты для перевода на терапию препаратом сипонимод при отсутствии противопоказаний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Михайленко АА, Бисага ГН, Гусева НА, Скулябин ДИ. Вклад неврологов Академии в изучение множественного склероза (К 140-летию со дня рождения Б.С. Дойникова). *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2019;38(3S):105-8. doi: 10.17816/rmmar26148
2. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 Nov;64:13-25. doi: 10.1016/j.jaut.2015.06.010
3. Huynh JL, Casaccia P. Epigenetic mechanisms in multiple sclerosis: implications for pathogenesis and treatment. *Lancet Neurol*. 2013 Feb;12(2):195-206. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70309-5
4. Елисеева ДД, Захарова МН. Механизмы нейродегенерации при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск*. 2022;122(7-2):5-13. doi: 10.17116/jnevro20221220725
5. Козин МС, Кулакова ОГ, Фаворова ОО. Участие митохондрий в развитии нейродегенерации при рассеянном склерозе. *Биохимия*. 2018;83(7):813-30. doi: 10.1134/S0006297918070052
6. Ельчанинова ЕЮ, Афанасьева АИ, Смагина ИВ, Ельчанинова СА. Актуальность и перспективы практического использования лабораторных биомаркеров течения рассеянного склероза. *Терапия*. 2023;(5). doi: 10.18565/therapy.2023.5.71-76
7. Thebault S, Abdoli M, Fereshtehnejad SM, et al. Serum neurofilament light chain predicts long term clinical outcomes in multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2020 Jun 25;10(1):10381. doi: 10.1038/s41598-020-67504-6
8. Sun M, Liu N, Xie Q, et al. A candidate biomarker of glial fibrillary acidic protein in CSF and blood in differentiating multiple sclerosis and its subtypes: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jun;51:102870. doi: 10.1016/j.msard.2021.102870
9. Mosora O, Maier S, Manu D, et al. Exosomal microRNAs as Early Transition Biomarkers from Recurrent-Remissive to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2025 Apr 20;26(8):3889. doi: 10.3390/ijms26083889
10. Koch M, Mostert J, Heersema D, et al. Plasma S100beta and NSE levels and progression in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2007 Jan 31;252(2):154-8. doi: 10.1016/j.jns.2006.11.012
11. Мошникова АН, Горбачева АВ, Лапин СВ и др. Диагностическая значимость интратекального синтеза иммуноглобулинов против вирусов кори, краснухи и ветряной оспы в дифференциальной диагностике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(2):15-22. doi: 10.25692/ACEN.2020.2.2
12. Назаров ВД, Лапин СВ, Суркова ЕА и др. Диагностическая информативность показателей интратекального синтеза свободных легких цепей иммуноглобулинов при рассеянном склерозе. *Медицинская иммунология*. 2015;17(3):235-44. doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-235-244
13. Матросова МС, Брюхов ВВ, Попова ЕВ и др. Количественная оценка магнитной восприимчивости (QSM) в подкорковых структурах головного мозга как маркер нейродегенерации при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе. *Медицинская визуализация*. 2023;27(2):12-22. doi: 10.24835/1607-0763-1256
14. Brieva L, Calles C, Landete L, Oreja-Guevara C. Current challenges in secondary progressive multiple sclerosis: diagnosis, activity detection and treatment. *Front Immunol*. 2025 Mar 21;16:1543649. doi: 10.3389/fimmu.2025.1543649
15. Cree BA, Arnold DL, Fox RJ, et al. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis: Analysis of EXPAND core and extension data up to >5 years. *Mult Scler*. 2022 Sep;28(10):1591-605. doi: 10.1177/13524585221083194
16. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6

17. Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, et al. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol.* 2012;167(5):1035-47. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02061.x

18. Gentile A, Musella A, Bullitta S, et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental e sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1). doi: 10.1186/s12974-016-0686-4

19. Kappos L, Li DKB, Stüve O, et al. Safety and Efficacy of Siponimod (BAF312) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2016;73(9):1089. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1451

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
18.06.2025 / 09.09.2025 / 10.09.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Новартис». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

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

Попова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>

Наследственная невропатия и миастения под «маской» постковидного синдрома



Колоколов О.В.¹, Ситкали И.В.², Воскресенская О.Н.³

¹Кафедра неврологии им. К.Н. Третьякова и ²неврологическое отделение Университетской клинической больницы №1 им. С.Р. Миротворцева ФБГОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; ³кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
^{1, 2}Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

В настоящее время описано более 200 различных симптомов и признаков, которые относят к «постковидному синдрому» (ПКС), среди них: усталость, одышка, боль в мышцах или суставах. Известны случаи поражения периферической нервной системы, ассоциированные с COVID-19, такие как синдром Гийена–Барре, синдром Парсонейджа–Тернера, полиневропатия критических состояний и др. Вирус SARS-CoV-2 может повреждать не только нервную систему, но и мышечную ткань, что подтверждают описания рабдомиолиза и миозита у пациентов с COVID-19. Проявления патологии периферической нервной системы и мышц, возникшие в острый период заболевания, могут отмечаться на протяжении нескольких месяцев в рамках ПКС. Но при сохранении любых симптомов более года после перенесенного COVID-19 необходимо рассмотреть диагностические версии, альтернативные ПКС, поскольку сведений о персистенции в организме человека SARS-CoV-2 более 4 мес и хроническом течении COVID-19 не получено. Под «маской» диагноза ПКС могут скрываться различные самостоятельные нозологии, включая наследственную невропатию и миастению. COVID-19, как тяжелое острое инфекционное заболевание, может выступать триггером, провоцирующим дебют или прогрессирование этих заболеваний; возможна и случайная коморбидность. Представлено наблюдение пациентов с наследственной невропатией и миастенией, которые протекали под «маской» ПКС. Тщательный анализ клинических, генеалогических и нейрофизиологических данных в совокупности с результатами полногеномного секвенирования позволил диагностировать дистальную наследственную моторную невропатию, ассоциированную с мутацией гена GARS1 (7p14.3) (тип V), с аутосомно-доминантным типом наследования (семейный случай), клинически проявившуюся периферическим дистальным тетрапарезом с незначительным нарушением функции ходьбы. Своевременно собранные в соответствии с диагностическими критериями сведения обеспечили успешное хирургическое вмешательство по поводу тимолитомы при генерализованной миастении, серонегативной, тимусзависимой, с вовлечением орофарингеальной и аксиальной мускулатуры, без нарушения функции глотания и дыхания. Выявление на ранних стадиях заболеваний, протекающих под «маской» ПКС, позволило обеспечить адекватное лечение, профилактику прогрессирования и тяжелых исходов.

Ключевые слова: постковидный синдром; нервно-мышечные заболевания; наследственная невропатия; дистальная наследственная моторная невропатия; мутация гена GARS1 (7p14.3); миастения; генерализованная миастения.

Контакты: Олег Владимирович Колоколов; kolokolov@inbox.ru

Для цитирования: Колоколов ОВ, Ситкали ИВ, Воскресенская ОН. Наследственная невропатия и миастения под «маской» постковидного синдрома. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):87–92. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-87-92>

Hereditary neuropathy and myasthenia under the 'mask' of post-COVID syndrome

Kolokolov O.V.¹, Sitkali I.V.², Voskresenskaya O.N.³

¹K.N. Tretyakov Department of Neurology and ²S.R. Mirovtortsev Neurological Department of the University Clinical Hospital No.1, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov;

³Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

^{1, 2}112, Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012, Russia; ³11 Rossolimo St., Build. 1, Moscow, 119021, Russia

Currently, more than 200 different symptoms and signs classified as "post-COVID syndrome" (PCS) have been described, including fatigue, shortness of breath, and muscle or joint pain. There are known cases of peripheral nervous system damage associated with COVID-19, such as Guillain–Barre syndrome, Parsonage–Turner syndrome, critical condition polyneuropathy, and others. The SARS-CoV-2 virus can damage not only the nervous system but also muscle tissue, as evidenced by reports of rhabdomyolysis and myositis in patients with COVID-19. Manifestations of peripheral nervous system and muscle pathology that arose during the acute phase of the disease may be observed for several months as part of PCS. However, if any symptoms persist for more than a year after COVID-19, alternative diagnostic options to PCS should be considered, since there is no information on the persistence of SARS-CoV-2 in the human body for more than 4 months or the chronic course of COVID-19. Various independent nosologies, including hereditary neuropathy and myasthenia, may be hidden under the 'mask' of the PCS diagnosis. COVID-19, as a severe acute infectious disease, may act as a trigger for the onset or progression of these diseases; coincidental comorbidity is also possible. A case report of patients with hereditary neuropathy and myasthenia, presenting under the "mask" of PCS, is presented.

A thorough analysis of clinical, genealogical, and neurophysiological data, combined with the results of whole-genome sequencing, allowed for the diagnosis of distal hereditary motor neuropathy associated with a mutation in the GARS1 gene (7p14.3) (type V), with an autosomal dominant inheritance pattern (familial case), clinically manifesting as peripheral distal tetraparesis with mild gait impairment. Information collected in a timely manner in accordance with diagnostic criteria ensured successful surgical intervention for thymolipoma in patients with generalised myasthenia, seronegative, thymus-dependent, involving the oropharyngeal and axial muscles, without disruption of swallowing or breathing. Early detection of conditions masquerading as PCS allowed for adequate treatment, preventing progression and severe outcomes.

Keywords: post-COVID syndrome; neuromuscular diseases; hereditary neuropathy; distal hereditary motor neuropathy; GARS1 gene mutation (7p14.3); myasthenia; generalised myasthenia.

Contact: Oleg Vladimirovich Kolokolov; kolokolov@inbox.ru

For citation: Kolokolov OV, Sitkali IV, Voskresenskaya ON. Hereditary neuropathy and myasthenia under the 'mask' of post-COVID syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(5):87–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-87-92>

Уже в начале пандемии COVID-19 появились статьи о поражении нервной системы, ассоциированном с SARS-CoV-2. На основании сведений о состоянии пациентов (n=214), заболевших COVID-19 в г. Ухань (КНР), Л. Мао и соавт. [1] сделали вывод о том, что в 36,4% случаев заболевания, вызванного SARS-CoV-2, могут развиваться неврологические нарушения. Конечно, в период пандемии было уместно в первую очередь рассматривать связь любых проявлений патологии нервной системы с COVID-19. Но важно отличать проблемы, связанные с непосредственным воздействием SARS-CoV-2 на нервную систему или патогенетически тесно связанные с COVID-19, от дебюта или декомпенсации коморбидных заболеваний, а также от психогенных расстройств, обусловленных когнитивным искажением. Если в условиях инфекционного стационара такой диагностический поиск провести сложно по объективным причинам, то в процессе дальнейшего обследования это сделать необходимо. Однако дифференциально-диагностический поиск не всегда прост, и это касается не только COVID-19 как острого инфекционного заболевания (ОИЗ), но и «постковидного» синдрома (ПКС) [2–4].

Одной из особенностей пандемии COVID-19 стало влияние «общественного мнения» на принятие врачебных решений и даже на врачебную терминологию. Известно, что для описания своих ощущений именно пациенты, перенесшие COVID-19, стали использовать в социальных сетях термин «long COVID» («затяжной COVID»). Затем этот термин перенесли в средства массовой информации и в Международную классификацию болезней. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, большинство пациентов, перенесших COVID-19, полностью выздоравливают, но у некоторых (6%) развивается ПКС, наиболее часто проявляющийся усталостью, одышкой, болью в мышцах или суставах, головной болью, затруднением концентрации внимания и когнитивными нарушениями, изменением вкуса, расстройством сна, депрессией и тревожностью. Такие симптомы обычно появляются уже в период заболевания COVID-19 или в процессе выздоровления и исчезают через 4–9 мес, но примерно у 15% пациентов они сохраняются и через 12 мес [4–7].

При сохранении любых симптомов на протяжении более года после перенесенного COVID-19, а тем более – на протяжении нескольких лет, или при появлении их более чем через год после заболевания COVID-19 необходимо рассмотреть диагностические версии, альтернативные

ПКС, поскольку сведений о персистенции в организме человека SARS-CoV-2 более 4 мес и хроническом течении COVID-19, по результатам многочисленных исследований, не получено [8, 9].

В связи с этим важно обсуждать не только спектр проявлений (описано уже более 200 различных симптомов и признаков ПКС), но и «маски» заболеваний, хронологически дебютирующих после перенесенного COVID-19. Под маской ПКС могут скрываться болезнь Альцгеймера и другие дегенеративные заболевания нервной системы, нозологические самостоятельные формы головокружения, первичной головной боли и др. [4]. Считаем необходимым обратить внимание на невропатию и миастению, которые могут быть коморбидны COVID-19.

Приводим описания клинических случаев невропатии и миастении, хронологически возникших после перенесенного COVID-19.

Наследственная невропатия

Пациентка Н. 36 лет, госпитализирована в неврологическое отделение Университетской клинической больницы №1 им. С.П. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета (УКБ №1 СГМУ) в апреле и октябре (повторно) 2024 г. с жалобами на слабость мышц кистей рук и стоп, нарушение движений в пальцах рук, периодические падения.

Пациентка сообщила, что симптомы заболевания возникли в ноябре 2021 г. после перенесенного COVID-19, вначале в виде нарушения мелкой моторики и слабости мышц пальцев рук, большие – правой. Амбулаторно получала лечение по поводу ПКС. Но заболевание медленно прогрессировало – примерно через год появились слабость мышц стоп, периодические падения.

В процессе общения с больной мы обратили внимание на атрофию мышц и деформацию пальцев рук. Она отметила, что «так было всегда, но до момента заболевания COVID-19 это не мешало ей в быту». При углубленном сборе анамнеза оказалось, что в возрасте 13 лет во время уроков физической культуры самой девочке и окружающим стали заметны трудности при ходьбе на пятках и при прыжках. После того как учитель уменьшил для нее нагрузку, а потом она и вовсе перестала посещать уроки физкультуры, на указанные проблемы пациентка больше внимания не обращала. Поскольку качество ее жизни не страдало, за медицинской помощью она не обращалась.

Дополнительно к анамнезу заболевания стало известно, что дядя пробанда по линии отца более 10 лет наблюдается по поводу заболевания, которое проявляется похуданием мышц и нарушением движений. У старшей дочери пробанда (2019 г. р.) по сравнению с другими детьми заметны похудание мышц кистей и стоп, трудности при ходьбе на пятках. Младшая дочь (2021 г. р.) клинически здорова.

При обследовании в неврологическом статусе выявлен дистальный периферический тетрапарез, более выраженный в стопах. Мышечная сила снижена: в кистях рук — до 4 баллов, в разгибателях пальцев стоп — до 3 баллов, в других мышцах стоп — до 4 баллов, в проксимальных отделах конечностей и аксиальных мышцах — сохранена (5 баллов). Мышечный тонус в конечностях снижен. Атрофия мышц кистей рук и голеней. Глубокие рефлексы с верхних и нижних конечностей — средней живости, без убедительной разницы сторон. Нарушение вибрационной чувствительности в стопах. Деформация стоп по типу «полой стопы». Другой неврологической симптоматики не обнаружено.

Общий и биохимический анализы крови — без патологических изменений, за исключением повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК) сыворотки — 187,5 Ед/л (норма <171 Ед/л). Общий анализ мочи — без патологии.

При проведении электронейромиографии (ЭНМГ) были выявлены признаки выраженных нарушений проведения по моторным волокнам периферических нервов; снижение скорости распространения возбуждения по срединным нервам до 31 м/с (норма ≥50 м/с), что указывало на демиелинизирующее поражение периферической нервной системы.

При игольчатой электромиографии (ЭМГ) в дистальных мышцах конечностей обнаружены признаки текущего денервационного процесса с вторичной нейрогенной перестройкой потенциалов двигательных единиц, что характерно для поражения моторных нейронов спинного мозга, а также для подостро-хронических аксональных нарушений.

На основании жалоб, указывающих на проявления патологии нервно-мышечного аппарата, анамнеза, характерного для хронической медленно прогрессирующей болезни (дебют в возрасте 13 лет с последующим стационарным течением на протяжении более 20 лет и нарастанием прогрессирования в возрасте 33 лет), неврологического статуса (доминирование признаков дистального периферического тетрапареза, более выраженного в стопах), генеалогического анамнеза (похожие клинические проявления у пробанда, дяди по линии отца и дочери — аутосомно-доминантный тип наследования с возможным феноменом антиципации) с большой вероятностью можно было предположить диагноз генетически детерминированного (наследственного) заболевания нервной системы.

Однако результаты дополнительных исследований были противоречивы: повышение уровня КФК, хоть и незначительное, более характерно для первичного поражения мышц (незначительное повышение уровня КФК возможно и при других нервно-мышечных заболеваниях — НМЗ); снижение скорости распространения возбуждения указывает на демиелинизирующую невропатию, а нейрогенная перестройка потенциалов двигательных единиц является паттерном болезни моторных нейронов спинного мозга.

В связи с такими противоречиями и семейным характером заболевания было предпринято полногеномное секвенирование ДНК в Медико-генетическом научном центре им. акад. Н.П. Бочкова; у пробанда был выявлен вариант ну-

клеотидной последовательности в экзоне 7 гена *GARS1* (*chr7:30609643C>T*) в гетерозиготном состоянии, приводящий к миссенс-замене NM_002047.4 c.794>T, p/ (*Ser265Phe*). Аналогичная мутация выявлена у старшей дочери пробанда. У младшей дочери пробанда мутации не обнаружено.

На основании анализа всех полученных данных нами была диагностирована дистальная наследственная моторная невропатия, ассоциированная с мутацией гена *GARS1* (7p14.3) (тип V), с аутосомно-доминантным типом наследования (семейный случай), клинически проявившаяся периферическим дистальным тетрапарезом с незначительным нарушением функции ходьбы.

Был проведен комплекс реабилитационных мероприятий, включая рациональную психотерапию и обсуждение возможностей адаптации окружающей среды к особенностям пациентки с целью сохранения максимально возможного уровня качества жизни. Проведено медико-генетическое консультирование.

Миастения

Пациентка К., 47 лет, госпитализирована в неврологическое отделение УКБ №1 СГМУ в марте 2025 г. с жалобами на периодическое двоение предметов перед глазами, осиплость голоса, повышенную утомляемость мышц.

Сама пациентка считает, что симптомы и признаки заболевания возникли в августе 2024 г. после перенесенного COVID-19, вначале она обратила внимание на то, что при длительном разговоре меняется звучность голоса, затем появились периодическое двоение предметов перед глазами, опущение век, обычно в вечерние часы.

Кроме того, пациентку беспокоили повышенная утомляемость мышц, отечность тела, преимущественно нижних конечностей, одышка смешанного характера при нагрузке, периодически — учащенное сердцебиение, болезненные мышечные спазмы в ногах. Эти жалобы она также связывала с перенесенным COVID-19. Амбулаторно получала лечение по поводу ПКС. Но заболевание медленно прогрессировало.

Из анамнеза жизни известно о том, что больная на протяжении не менее 10 лет страдает гипертонической болезнью 2-й степени, риск 4, ожирением 3-й степени, хроническим бронхитом.

В неврологическом статусе выявлена дисфония, обусловленная патологической утомляемостью мышц. Другой неврологической симптоматики (на фоне приема антихолинэстеразного препарата — АХЭП) не обнаружено. Результаты теста *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* (MG-ADL) — 4 балла. В соответствии с классификацией *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) определен класс миастении — IIВ.

Общий и биохимический анализы крови — без патологических изменений, в том числе уровень КФК сыворотки — 89,6 Ед/л (норма <171 Ед/л). Общий анализ мочи — без патологии.

По результатам проведения декремент-теста при ЭНМГ выявлено нарушение нервно-мышечной передачи при тестировании мышц кисти и проксимальных отделов верхней конечности.

Проба с введением 1 мл 0,05% неостигмина метилсульфата (Прозерин) положительна.

Антитела (АТ) к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) не обнаружены.

По данным спирографии выявлено очень легкое снижение форсированной жизненной емкости легких.

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки визуализировано объемное образование переднего средостения.

Жалобы, указывающие на патологическую утомляемость мышц, анамнез, характерный для хронического медленно прогрессирующего НМЗ (дебют в 46 лет с последующим стационарным течением на протяжении года), неврологический статус (доминирование признаков патологической утомляемости мышц, более выраженной в орофарингеальной мускулатуре), положительные результаты прозеринового пробы и декремент-теста, несмотря на отрицательный результат исследования на АТ к АХР, позволили диагностировать миастению.

Особенностью заболевания стало обнаружение при КТ объемного образования переднего средостения (тимусзависимая миастения), по поводу которого было проведено хирургическое вмешательство — операция по удалению тимомы (подтверждено гистологическим исследованием).

Окончательный диагноз: миастения, генерализованная форма, серонегативная по АТ к АХР, тимусзависимая (тимомы), с вовлечением орофарингеальной и аксиальной мускулатуры; с бульбарным синдромом (дисфония) без нарушения функции глотания, без нарушения функции дыхания; с неполным эффектом от приема АХЭП, MGFA — ПВ, MG-ADL = 4.

В связи с недостаточным эффектом от приема АХЭП потребовалось нарастить дозу пиридостигмина бромидом до 240 мг/сут и назначить глюкокортикоидную терапию (преднизолон) из расчета 1 мг/кг массы тела в дозе 60 мг/сут через день.

В дополнение проведены немедикаментозная реабилитация, рациональная психотерапия, с пациенткой были обсуждены возможности лечения коморбидных заболеваний с целью сохранения максимально возможного уровня качества жизни.

В настоящее время удалось снизить дозу пиридостигмина бромидом до 180 мг/сут, терапия преднизолоном — прежняя, самочувствие удовлетворительное, периодически при большой голосовой нагрузке возникает осиплость голоса в вечерние часы.

Обсуждение

Вероятный диагноз наследственной невропатии основывается на клинических симптомах и признаках болезни, достоверный диагноз обязательно должен быть верифицирован. Для наследственных невропатий такой верификацией является обнаружение мутации, «ответственной» за фенотипические проявления, для других заболеваний — согласованные врачом сообществом критерии, включающие оценку биохимических исследований (КФК и др.), ЭНМГ/ЭМГ, биопсию и/или МРТ мышц и др. [10].

Многие невропатии являются многофакторными. Хорошо изучена роль некоторых микробов в развитии невропатий, среди них — возбудители бруцеллеза, боррелиоза, сифилиса и др. Известно, что невропатии могут быть одним из клинических проявлений системных воспалительных заболеваний, таких как системная красная волчанка и др. Поражение периферической нервной системы может быть ятрогенным (поражение вследствие использования химиотерапии, полиневропатия критических состояний и т. д.). Причина ряда аутоиммунных невропатий, таких как синдром

Гийена—Барре, остается неизвестной. Нередко коморбидность заболеваний, предшествующих выявлению НМЗ, является случайной [11].

Авторы, изучавшие проблему воздействия SARS-CoV-2 на нервную и мышечную системы, обратили внимание на то, что у 22–63% пациентов с COVID-19 наблюдается миалгия, которая, как правило, сопровождается повышением уровня КФК. Известно, что мышечная боль является распространенным симптомом у пациентов и с другими вирусными ОИЗ, например, такими как грипп. При COVID-19 она отражает системное воспаление и цитокиновый ответ на внедрение вируса в организм человека. Обычно, когда вирусная нагрузка на фоне лечения снижается, выраженность миалгии уменьшается. Некоторые исследования показывают, что SARS-CoV-2 может повреждать мышечную ткань напрямую. В частности, в литературе были описаны случаи рабдомиолиза и миозита у пациентов с COVID-19, включая некротизирующий аутоиммунный миозит. Опубликовано несколько сообщений о случаях синдрома Гийена—Барре, вторичного по отношению к COVID-19 или поствакцинального; синдрома Парсонейджа—Тернера (невралгическая амиотрофия). Обсуждались вопросы, связанные с ятрогенной периферической невропатией, включая полиневропатию критических состояний [1, 12–14].

Как показывает практика, при COVID-19 или ПКС возможно и повышение КФК, и выявление признаков демиелинизирующего поражения периферической нервной системы по данным ЭНМГ, но при отсутствии регресса неврологических проявлений, а тем более при указании на неблагоприятный семейный анамнез в каждом из таких случаев необходимо рассмотреть версию о генетических причинах НМЗ. Патологические изменения, которые происходят в организме человека после внедрения SARS-CoV-2, могут стать триггером, инициирующим развитие различных заболеваний (среди которых наследственные невропатии) либо способствующим их манифестации или прогрессированию.

Что касается гена *GARS1*, то известно, что его мутация является причиной редкой формы НМЗ — дистальной наследственной моторной невропатии типа V, в основе патогенеза которой лежит поражение нейронов спинного мозга, в частности поражение нейронов, контролирующих движения мышц, что обусловлено изменениями в аминокислотах, необходимых для создания глицин-тРНК-лигазы. Клинически заболевание проявляется мышечной слабостью, которая приводит к нарушению движений в конечностях. Некоторые авторы называют дистальные наследственные моторные невропатии «спинальной формой болезни Шарко—Мари—Тута» [15–17].

Диагностика миастении в настоящее время обычно не вызывает затруднений, для верификации используют пробу с АХЭП, ЭНМГ (декремент-тест), исследуют АТ к АХР, мышечно-специфической [тирозин]-киназе (MuSK) и белку, связанному с рецептором липопротеинов низкой плотности 4 (LRP4). Для выявления патологии тимуса используют КТ органов грудной клетки. Известно, что генерализованная миастения развивается в 85% случаев и характеризуется прогрессированием. Отсутствие АТ к АХР возможно в 20% случаев миастении и не противоречит диагнозу. Хотя в литературе описано, что с патологией тимуса более часто сочетается серопозитивная по АТ к АХР миастения, но это возможно и при серонегативных формах [18, 19].

Известно, что фактором риска развития миастении, как многофакторного заболевания, может стать наличие в личном или семейном анамнезе аутоиммунных заболеваний (например, заболеваний щитовидной железы, ревматоидного артрита и др.), не исключено влияние микробов, повреждающих нервно-мышечные синапсы [20].

Опубликованы случаи развития симптомов генерализованной миастении, серопозитивной по АТ к АХР, через 5–7 дней после заболевания COVID-19. Вопрос о том, может ли иммунный ответ на SARS-CoV-2 стать причиной миастении, остается предметом дискуссий. Скорее инфекция выступает триггером дебюта миастении [21, 22].

В настоящее время целенаправленная персонализированная терапия миастении включает лекарственные препараты, влияющие на нервно-мышечную передачу (АХЭП), дозу, кратность и время приема которых подбирают индивидуально. Выбор препарата для патогенетической терапии и его доза зависят от эффективности и безопасности и могут значительно варьировать. Около 20% пациентов могут достигнуть ремиссии, примерно у половины пациентов наблюдается ответ на традиционную терапию, но у 10–30% пациентов с генерализованной миастенией возникает резистентность к лечению, когда нет адекватной реакции на иммуносупрессивную и иммуномодулирующую терапию, а заместительная терапия АХЭП не компенсирует нарушенные функции. Наличие коморбидных заболеваний может уменьшать эффективность проводимого лечения и повышать риск развития нежелательных явлений терапии, что может привести к летальному исходу [18, 19]. Вот почему важно как можно раньше диагностировать миастению и своевременно назначить адекватную терапию с учетом всех сопутствующих заболеваний.

Под «маской» диагноза ПКС могут скрываться различные самостоятельные нозологии [2–6], включая невропатию и миастению.

В одних случаях COVID-19, как тяжелое ОИЗ, выступает триггером, провоцирующим дебют невропатии и миастении, в других – возможна случайная коморбидность. В настоящее время диагностика большинства форм невропатии и миастении доступна, для них разработаны четкие клинические, лабораторные, нейрофизиологические, визуализационные, а для наследственных болезней – молеку-

лярно-генетические критерии [16]. Своевременное выявление невропатии и миастении, протекающих под «маской» ПКС, позволяет обеспечить адекватное лечение, компенсацию жизненно важных функций и профилактику прогрессирования и неблагоприятного исхода заболевания, а для наследственных заболеваний – медико-генетическое консультирование.

Случаи, когда генетически детерминированные заболевания дебютировали после перенесенных ОИЗ, которые выступали триггером клинической манифестации наследственной патологии, известны специалистам, и такая хронология событий может вводить в заблуждение как самих пациентов, так и врачей. Например, до широкого внедрения современных методов молекулярно-генетической диагностики спинальную мышечную атрофию I типа у детей нередко диагностировали только после развития инфекционных осложнений – тяжелой пневмонии [23].

Кроме того, важно отметить, что отсутствие достоверной информации о предикторах и критериях диагностики поражения нервной системы при ОИЗ, таких как COVID-19, может приводить к вынужденным диагностическим ошибкам. В частности, гипердиагностика ПКС и несвоевременная диагностика НМЗ могут явиться следствием когнитивного искажения, например вследствие эффекта прайминга (предшествования), когда «общественное мнение», публикации не только в социальных сетях, но и в авторитетных научно-медицинских журналах в период пандемии COVID-19, мягко говоря, не способствовали объективному отражению сложившейся ситуации [3].

В заключение процитируем точку зрения V.F. Guedes, который небезосновательно считает: «Пандемия COVID-19... иллюстрирует, как на медицинские знания влияют ограниченность ресурсов, страх перед новой угрозой (о чем свидетельствует всплеск сообщений о случаях «нейро-COVID»), предъявление субъективных доказательств и совместных с пациентами точек зрения. Социальные сети и исследования, проводимые самими пациентами, оказали давление на результаты исследований и на мнение клиницистов и ученых. После пандемии мы должны быть готовы оказывать помощь большой массе пациентов с «long COVID» с учетом всех физических, когнитивных и психологических проблем» [24].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
2. Парфенов ВА, Кулеш АА. Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(3):4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11
3. Parfenov VA, Kulesh AA. Acute and long-term neurological disorders in patients with coronavirus infection. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(3):4–11. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11

4. Колоколов ОВ, Колоколова ТО. Факторы риска и предикторы поражения нервной системы при инфекциях: дефиниции и когнитивное искажение. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2022;18 (1):117–22. Kolokolov OV, Kolokolova TO. Risk factors and predictors of neurological presentations in infections: definitions and cognitive bias. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2022;18(1):117–22. (In Russ.)
5. Воскресенская ОН, Кулеш АА, Лебедева НВ и др. Неврологические маски постковидного синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2025;17(3):4–10. doi: 10.14412/2074-2711-2025-3-4-10

6. Voskresenskaya ON, Kulesh AA, Lebedeva NV, et al. Neurological masks of post-COVID syndrome. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2025;17(3):4–10. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2025-3-4-10
7. Post COVID-19 condition (long COVID). Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-\(long-covid\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-(long-covid)) (accessed 30.06.2025).
8. Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson C, et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Commun.* 2021;4(1):fcab297. doi: 10.1093/braincomms/fcab297

7. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2024.
8. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):434-5. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2
9. Sigal A, Neher RA, Lessells RJ. The consequences of SARS-CoV-2 within-host persistence. *Nat Rev Microbiol.* 2025;23(5):288-302. doi: 10.1038/s41579-024-01125-y
10. Edmundson C, Bird SJ. Acute Manifestations of Neuromuscular Disease. *Semin Neurol.* 2019;39(1):115-24. doi: 10.1055/s-0038-1676838
11. Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, et al. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2010;81(7):887-92.
12. Dos Santos PK, Sigoli E, Braganha LJG, Cornachione AS. The Musculoskeletal Involvement After Mild to Moderate COVID-19 Infection. *Front Physiol.* 2022;13:813924. doi: 10.3389/fphys.2022.813924
13. Tayebi A, Samimisedeh P, Jafari Afshar E, et al. Neuromuscular diseases associated with COVID-19 vaccines: a systematic review and pooled analysis of 258 patients. *BMC Neurol.* 2023;23(1):437. doi: 10.1186/s12883-023-03486-y
14. Morgan L, Hollist M, Au K, et al. Neuromuscular Disorders Associated With COVID-19. *Neurosci Insights.* 2023;18:26331055231176251. doi: 10.1177/26331055231176251
15. GARS1 gene (glycyl-tRNA synthetase 1). Available at: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/gars1/#conditions> (accessed 30.06.2025).
16. OMIM 600287 Glycyl-tRNA synthetase 1; GARS1. Available at: [https://www.omim.org/entry/600287?search=GARS1 gene&highlight=gars1.gene](https://www.omim.org/entry/600287?search=GARS1%20gene&highlight=gars1.gene) (accessed 30.06.2025).
17. Yu X, Chen B, Tang H, et al. A Novel Mutation of GARS in a Chinese Family With Distal Hereditary Motor Neuropathy Type V. *Front Neurol.* 2018;9:571. doi: 10.3389/fneur.2018.00571
18. Li C, Verduzco-Gutierrez M. Neurologic and Neuromuscular Sequelae of COVID-19. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2023;34(3):539-49. doi: 10.1016/j.pmr.2023.04.002
19. Санадзе АГ, Гильванова ОВ. Миастения и мышечные атрофии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(2):79-87.
- Sanadze AG, Gilvanova OV. Myasthenia gravis and muscle atrophy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(2):79-87. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202112102179
20. Su T, Yin X, Ren J, et al. Causal relationship between gut microbiota and myasthenia gravis: a bidirectional mendelian randomization study. *Cell Biosci.* 2023;13(1):204. doi: 10.1186/s13578-023-01163-8
21. Broła W, Wilski M. Neurological consequences of COVID-19. *Pharmacol Rep.* 2022;74(6):1208-22. doi: 10.1007/s43440-022-00424-6
22. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et al. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):30. doi: 10.1038/s41572-019-0079-y
23. Lagae L, Proesmans M, Van den Hauwe M, et al. Respiratory morbidity in patients with spinal muscular atrophy—a changing world in the light of disease-modifying therapies. *Front Pediatr.* 2024;12:1366943. doi: 10.3389/fped.2024.1366943
24. Guedes BF. NeuroCOVID-19: a critical review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022;80(5 Suppl 1):281-9. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S136

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

30.04.2025 / 24.08.2025 / 25.08.2025

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.

Колоколов О.В. <https://orcid.org/0000-0001-6672-6873>

Ситкали И.В. <https://orcid.org/0000-0003-1394-5065>

Воскресенская О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

Эффективное лечение пациента с хронической цервикобрахиалгией



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

Оптимизация ведения пациентов с хронической болью в шее (БШ) — одна из актуальных проблем современной медицины. Представлено наблюдение пациента 38 лет с хронической скелетно-мышечной БШ и болью в плечах, повышенной тревожностью и выраженным ограничением объема движения в шейном отделе позвоночника, которые возникли на фоне длительных статических нагрузок, хлыстовой травмы, предшествующих эпизодов БШ. Пациент в течение 5 лет страдал БШ, при этом не отмечалось эффекта от консервативных методов лечения, а также от хирургического лечения (декомпрессионная операция со стабилизацией) на шейном уровне. При ведении пациента использован комплексный подход, сочетающий образовательные беседы, кинезиотерапию и оптимальную фармакотерапию. Ранее пациенту не назначалась лечебная гимнастика, не давались рекомендации по эргономике, образу жизни и физической активности. На фоне комплексной терапии, включающей формирование у пациента правильных представлений о причинах и факторах, поддерживающих боль, коррекцию образа жизни, обучение правилам эргономики в сочетании с индивидуальной лечебной гимнастикой и фармакотерапией Дексалгином, наблюдались постепенное уменьшение боли и улучшение функциональной активности. Применение Дексалгина позволило быстро уменьшить болевой синдром, повысить приверженность занятиям лечебной гимнастикой. В результате комплексного лечения через 3 мес интенсивность боли снизилась с 6 до 2 баллов по числовой рейтинговой шкале, индекс ограничения жизнедеятельности из-за БШ — с 72 до 12%, выраженность тревожных расстройств по шкале тревоги Бека уменьшилась с 34 до 12 баллов. Обсуждаются вопросы оптимизации ведения пациентов с хронической скелетно-мышечной болью.

Ключевые слова: боль в шее; боль в плече; цервикобрахиалгия; скелетно-мышечная боль; хлыстовая травма; лечение; кинезиотерапия; лечебная гимнастика; фармакотерапия; декскетопрофен; дексалгин; нестероидные противовоспалительные препараты.

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

Для цитирования: Головачева АА, Головачева ВА. Эффективное лечение пациента с хронической цервикобрахиалгией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):93–98. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-93-98>

Effective treatment of a patient with chronic cervicobrachialgia

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

Optimising the management of patients with chronic neck pain (NP) is one of the pressing issues in modern medicine. We present a case study of a 38-year-old patient with chronic musculoskeletal NP and shoulder pain, increased anxiety, and severe limitation of movement in the cervical spine, which arose against a background of prolonged static loads, whiplash injury, and previous episodes of NP. The patient had suffered from NP for 5 years, with no effect from conservative treatment methods or surgical treatment (decompression surgery with stabilisation) at the cervical level. A comprehensive approach was used in the patient's treatment, combining educational discussions, kinesiotherapy, and optimal pharmacotherapy. Previously, the patient had not been prescribed therapeutic exercises, nor had he been given recommendations on ergonomics, lifestyle, and physical activity. Against the background of complex therapy, including the formation of correct ideas about the causes and factors supporting pain, lifestyle correction, training in the rules of ergonomics in combination with individual therapeutic exercises and pharmacotherapy with Dexamolgin, a gradual decrease in pain and improvement in functional activity were observed. The use of Dexamolgin made it possible to quickly reduce pain and increase adherence to therapeutic exercises. As a result of comprehensive treatment, after 3 months, pain intensity decreased from 6 to 2 points on a numerical rating scale, the Neck Disability Index decreased from 72 to 12%, and the severity of anxiety disorders on the Beck Anxiety Inventory decreased from 34 to 12 points. Issues related to the optimisation of management of patients with chronic musculoskeletal pain are discussed.

Keywords: neck pain; shoulder pain; cervicobrachialgia; musculoskeletal pain; whiplash injury; treatment; kinesiotherapy; therapeutic exercises; pharmacotherapy; dexketoprofen; dexamolgin; non-steroidal anti-inflammatory drugs.

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

For citation: Golovacheva AA, Golovacheva VA. Effective treatment of a patient with chronic cervicobrachialgia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(5):93–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-93-98>

Боль в шее (БШ) — одно из самых распространенных скелетно-мышечных заболеваний в мире. Показатель распространенности БШ, стандартизированный по возрасту, составляет 27,0 на 1000 человек в популяции. Ежегодная заболеваемость БШ достигает 30% в общей популяции. БШ несет существенное социально-экономическое бремя, являясь четвертой ведущей причиной временной нетрудоспособности [1, 2]. Актуальны и практически значимы вопросы профилактики и эффективного лечения скелетно-мышечной БШ [1, 3].

Неспецифическая (скелетно-мышечная) БШ возникает или усиливается после статической или физической нагрузки, длительного пребывания в неудобном положении. При нейроортопедическом осмотре пациента с неспецифической БШ могут быть выявлены ограничение объема движений в шейном отделе позвоночника, сглаженность или усиление шейного лордоза, напряжение и болезненность мышц шеи при пальпации [1, 4]. К факторам риска неспецифической БШ относят низкую физическую активность, сидячий образ жизни, продолжительную рабочую неделю, длительное ежедневное использование компьютера и телефона, неправильное расположение во время сидения, неправильное использование подушки, предшествующие эпизоды БШ, перенесенные травмы шеи, избыточную массу тела, курение, эмоциональные нарушения, психосоциальные конфликты, длительный стресс, отсутствие социальной поддержки, тревогу и депрессию [1, 5].

Значительная часть людей с хронической неспецифической БШ в общей популяции имеют в анамнезе хлыстовую травму (ХТ) [6]. ХТ возникает в результате передачи энергии ускорения/замедления на шейный отдел при дорожно-транспортных происшествиях с низкой энергией удара (при резком торможении, ударе сзади), а также при занятиях спортом, нырянии, бытовых травмах [7]. БШ при ХТ возникает в результате микротравматизации и растяжения мышц и связочно-связочных структур позвоночника. Анатомическим источником БШ при ХТ являются фасеточные суставы и межпозвоночные диски (МПД) [8]. В большинстве случаев БШ при ХТ регрессирует в течение нескольких недель. При продолжительности БШ более 3 мес она считается хронической [9]. К факторам хронизации — «желтым флагам» — относят неправильное представление пациента о боли, катастрофизацию боли, снижение всех форм активности (профессиональной, социальной, бытовой, физической), тревогу и депрессию [1, 10, 11]. Многие пациенты с хронической БШ убеждены в значительной степени повреждения, вследствие чего у них развивается необоснованный страх движения (кинезиофобия). Кинезиофобия проявляется замедленностью и избыточной осторожностью при движениях, таким образом, у пациента отмечается снижение всех форм активности и возникает болевое поведение [1]. Прослеживается тесная связь хронического течения БШ после перенесенной ХТ с наличием посттравматического стрессового расстройства, тревоги, депрессии и рентными установками [6, 12].

В лечении пациентов с БШ, в частности пациентов с БШ после перенесенной ХТ, эффективен комплексный подход, включающий образовательные беседы о причинах

и факторах хронизации БШ, рациональную двигательную активность, эргономику, лечебную гимнастику и оптимальную фармакотерапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) с целью уменьшения интенсивности боли в покое и при движении для улучшения функциональной активности пациента [1, 9].

Представляем собственный опыт ведения пациента с хронической скелетно-мышечной болью в шее и плечах с выраженным ограничением объема движения в шейном отделе позвоночника, повышенной тревожностью и болевым поведением на фоне ХТ, предшествующих эпизодов БШ, длительных статических нагрузок.

Клиническое наблюдение

Пациент Б., 38 лет, обратился за амбулаторной консультацией в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета (КНБ) с жалобами на боль в шее и плечах интенсивностью до 6 баллов по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), повышенную утомляемость, сниженную работоспособность, тревожное отношение к своему состоянию.

Из анамнеза известно, что боль в шее и плечах беспокоит более 5 лет. Год назад пациент получил ХТ I-й степени тяжести согласно Квебекской классификации, после этого БШ усилилась по интенсивности. Были проведены компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография и функциональная рентгенография шейного отдела позвоночника, при этом переломов, вывихов, сдавления невральных структур не выявлено. Пациент обращался к неврологам и терапевтам по поводу боли в шее и плечах в поликлинику по месту жительства и в частные клиники: проводились блокады, назначались НПВП, витамины группы В — без эффекта. Пациенту была проведена операция (2024) — декомпрессиивно-стабилизирующее вмешательство с резекцией позвонка, МПД, связочных элементов сегмента позвоночника с фиксацией позвоночника, с использованием костной пластинки (спондиллодеза), погружных имплантатов и стабилизирующих систем, закрытая репозиция C₁₁, транскutánная трансартрикулярная фиксация C₁₋₁₁ канюлированными винтами — без существенного эффекта, БШ сохранялась. Через месяц после операции БШ усилилась по интенсивности. После операции пациент продолжал носить шейный воротник в течение полугода (на момент обращения в КНБ). При опросе пациента было выяснено, что он намеренно старается ограничивать повороты головы, а находясь без шейного воротника — поднимает плечи вверх, «помогая шее поддерживать голову», так как боится, что «винты сместятся», боль усилится. Из-за этого у пациента выражено ограничен объем движений в шейном отделе позвоночника. Пациент работает программистом и длительное время находится за компьютером без перерывов. Во время длительной работы за компьютером и телефоном боль в шее и плечах появляется и усиливается по интенсивности. Пациент отметил, что боль в шее и плечах и ранее появлялись во время длительной работы за компьютером и телефоном. Лечебной гимнастикой пациент ранее не занимался, образовательные беседы по эргономике не получал. По данным мультиспиральной КТ (МСКТ): состояние после декомпрессиивно-стабилизирующего вмешательства с резекцией позвонка, МПД, связочных элементов сегмента позвоночника с фиксацией позвоночника, с использованием костной пластинки (спондиллодеза), погружных имплантатов и стабилизирующих систем. Закрытая репозиция C₁₁. Транскutánная трансартри-

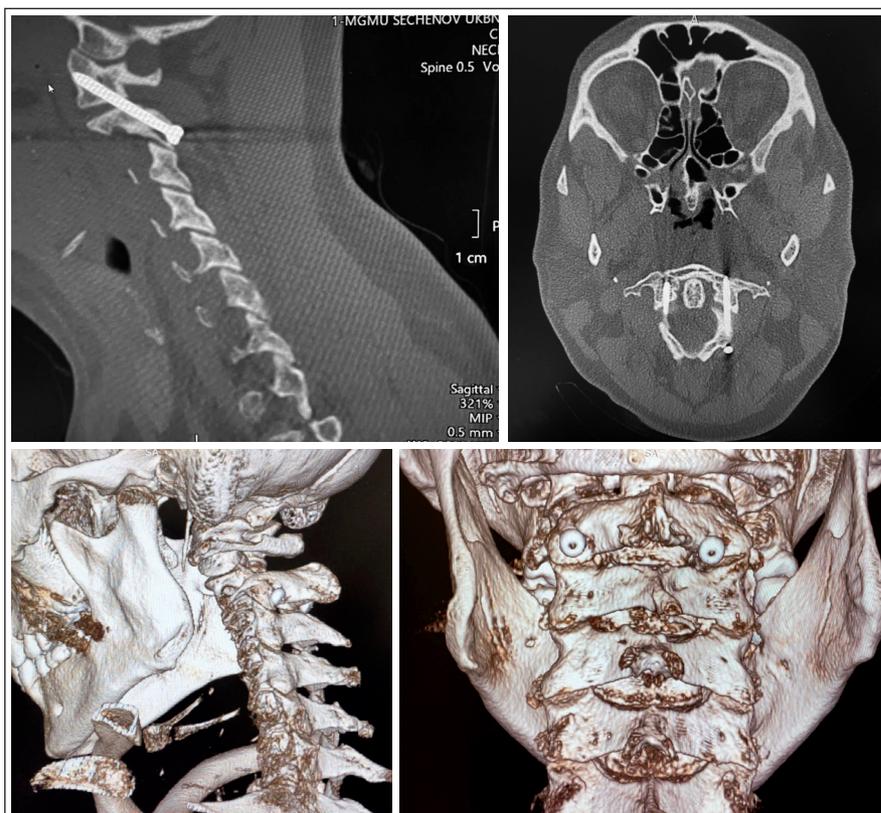
кулярная фиксация C₁₋₁₁ канюлированными винтами. Расположение винтов правильное. Участков скопления жидкости, инфильтратов и гематом не выявлено. Шейный лордоз выпрямлен. При наклоне головы вперед смещения тел позвонков относительно друг друга не происходит. Костно-деструктивных изменений в позвонках не выявлено. Структура позвонков без особенностей. Высота МПД равномерная, не изменена. Протрузий дисков не выявлено. Позвоночный канал не сужен (см. рисунок).

При осмотре в соматическом и неврологическом статусе пациента патологии не обнаружено. При нейроортопедическом осмотре: выпрямлен шейный лордоз, отмечаются напряжение и выраженная болезненность при пальпации подзатылочных мышц, верхней части трапецевидной мышцы с двух сторон, миофасциальный синдром задней группы мышц шеи, верхней части трапецевидной мышцы с двух сторон, выраженное ограничение объема движений в шейном отделе позвоночника при поворотах и наклонах головы. Уровень инвалидизации из-за БШ по Индексу ограничения жизнедеятельности по БШ (ИОЖБШ) составлял 72%. Выраженная катастрофизация боли – 38 баллов по Шкале катастрофизации боли, страх движений (кинезиофобия) – 64 балла по Шкале кинезиофобии Тампа, неправильные представления о боли, выраженная тревога – 34 балла по Шкале тревоги Бека, ограничительное болевое поведение (длительное ношение шейного воротника, старается не двигать шейей).

В КНБ пациенту Б. был установлен клинический диагноз «хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) цервикобрахиалгия» на основании жалоб, клинической картины, данных неврологического и нейроортопедического осмотра, исключения «красных флагов» (сигналов опасности) по данным дополнительных исследований и диагностических критериев российских рекомендаций по БШ [1].

При разработке плана лечения для пациента Б. использовались российские рекомендации по БШ [1]. Пациенту проводилось комплексное лечение, включающее лекарственные и нелекарственные методы, учитывалось наличие коморбидного тревожно-астенического синдрома. Лекарственная терапия заключалась в назначении оптимальной, доказанно эффективной фармакотерапии при БШ. Препаратом выбора стал декскетопрофен (Дексалгин) из группы НПВП, который назначался по схеме: по 2 мл внутримышечно 3 раза в день в течение 1-го и 2-го дня лечения, далее по 25 мг перорально по 3 раза в день с 3-го по 5-й день. С пациентом была проведена образовательная беседа, которая включала информирование о причинах, прогнозе и факторах хронизации боли, лекарственных и нелекарственных методах лечения. Благодаря этим образовательным беседам у пациента были сформированы правильные представле-

ния о заболевании и приверженность лечению. Пациент посещал индивидуальные занятия по кинезиотерапии со специалистом с частотой 2 раза в неделю в течение 4 нед. Занятия по кинезиотерапии включали составление оптимального двигательного режима в течение дня, тренинг правильных поз, эргономику, лечебную гимнастику, кинезиотейпирование. Комплекс лечебных упражнений подбирался для пациента индивидуально, с учетом физиологических особенностей шейно-плечевой зоны, осанки, предшествующего опыта физических нагрузок. Лечебные упражнения, предлагаемые пациенту Б., были направлены на расслабление мышц верхнего плечевого пояса и увеличение объема движений в шейном отделе позвоночника. На каждом занятии проводилось кинезиотейпирование шейно-плечевой области. Пациенту были даны рекомендации постепенно ограничить ношение шейного воротника, используя его только при вынужденных длительных статических позах, например при вождении машины, ограничить длительные статические позы, ограничить подъем плеч вверх с целью «помогать шее поддерживать голову». Между занятиями со специалистом пациент занимался лечебной гимнастикой дома самостоятельно по 10 мин 3 раза в день и придерживался рекомендаций по физической активности, эргономике, соблюдал правильные позы при работе за компьютером, телефоном, делал перерывы в работе за компьютером каждые 20 мин на 5 мин, в перерывах вставал, ходил, делал лечебные упражнения, ограничил ношение шейного воротника.



МСКТ шейного отдела позвоночника пациента Б., 38 лет, с хронической скелетно-мышечной БШ
 MSCT of the cervical spine of patient B., 38 years old, with chronic musculoskeletal NP

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

Через 5 дней от начала лечения (по завершении курсового приема препарата Дексалгин) у пациента уменьшилась интенсивность боли, в связи с чем улучшились функциональная активность и приверженность лечебной гимнастике. Наблюдалось снижение интенсивности боли по ЧРШ с 6 до 2 баллов, снижение уровня инвалидизации из-за БШ по ИОЖБШ с 72 до 38%. Пациент хорошо переносил терапию препаратом Дексалгин, побочных эффектов не отмечалось.

Через 3 мес эпизоды БШ по интенсивности не превышали 2 баллов по ЧРШ, ИОЖБШ снизился до 12%, значимо увеличился объем движения шеи. Тревожность снизилась до 12 баллов по Шкале тревоги Бека, улучшился фон настроения, повысилась работоспособность, увеличилась двигательная активность. Шейный воротник пациент не надевает.

Обсуждение

Продемонстрирована успешная клиническая практика ведения пациента с хронической скелетно-мышечной цервикобрахиалгией, который ранее до обращения в КНБ не получал эффекта от проводимой терапии. Показано, что только комплексное лечение, включающее доказанно эффективные лекарственные и нелекарственные методы, может помочь пациенту в преодолении боли. Показано, что формирование у пациента правильных представлений о причинах и факторах, поддерживающих боль, коррекция нарушений в образе жизни в сочетании с упражнениями по лечебной гимнастике, оптимальной фармакотерапией позволили относительно быстро и устойчиво снизить болевой синдром, уменьшить тревогу.

До обращения в КНБ назначаемое ранее лечение не давало устойчивого терапевтического эффекта. Важно отметить, что до обращения в КНБ пациенту не назначалась лечебная гимнастика, не давались рекомендации по эргономике, образу жизни и физической активности. В представленном случае ярко продемонстрирован пример развития и хронизации скелетно-мышечной боли. У пациента была скелетно-мышечная боль, которая возникла после длительных статических поз за компьютером, телефоном. Из-за перенесенной ХТ, негативного опыта лечения у пациента сформировались катастрофизация боли, неправильное представление о причинах боли и методах лечения, тревога, ограничительное болевое поведение (длительное ношение шейного воротника, пациент старался не двигать шеей). У пациента была ХТ 1-й степени тяжести согласно Квебекской классификации. При 1-й степени тяжести ХТ нет очаговой неврологической симптоматики, костных переломов и вывихов и отсутствуют абсолютные показания к хирургическому лечению [9]. Проведенное хирургическое лечение с установкой стабилизирующей системы не имело положительного эффекта.

Кинезиотерапия — это эффективный нелекарственный метод лечения скелетно-мышечной БШ, включающий лечебные упражнения, рекомендации по физической активности, тренинг правильных поз, эргономику, кинезиотейпирование [13–20]. С пациентом проведена образовательная беседа о заболевании, причинах боли и факторах ее хронизации. Ему было разъяснено, что длительные статические позы за компьютером, телефоном, а также длительные статические позы с подъемом плеч вверх приводят к напряжению мышц шеи и верхнего плечевого пояса [16, 21, 22]. Были даны рекомендации по эргономике и оптимальной

физической активности в течение дня. Пациент информирован о положительном терапевтическом влиянии лечебных упражнений на скелетно-мышечную боль при регулярном выполнении гимнастики [1]. Для него был составлен индивидуальный план лечебной гимнастики, направленной на лечение боли в шее и плечах. Использовался комплекс упражнений, учитывающий индивидуальные физиологические особенности пациента и включающий упражнения по методу стрейчинга, упражнения, направленные на коррекцию осанки, и упражнения на укрепление мышц туловища («осевой мускулатуры») [13–15, 20]. Лечебная гимнастика сочеталась с кинезиотейпированием. Важно отметить, что кинезиотейпирование (наложение терапевтического тейпа по специальной технике на область боли) проводилось на каждом занятии в КНБ. Данный подход применялся в лечении пациента Б., так как эффективность сочетания лечебной гимнастики и кинезиотейпирования была продемонстрирована при БШ в ранее опубликованных исследованиях других авторов [23, 24].

По данным исследований, сочетание образовательных бесед о заболевании, эргономики и лечебных упражнений показывает более высокую эффективность при лечении БШ, чем применение данных методов по отдельности [13–16, 21]. Так, в исследовании, включившем 740 офисных работников с БШ, снижение боли было значимо больше в группе, получавшей образовательные беседы, правила по эргономике и специализированные лечебные упражнения для шеи, чем в группе, которая получала только правила по эргономике и образовательные беседы без упражнений для шеи. Комплекс состоял из упражнений для улучшения осанки, на сгибание верхней части шеи (разминка для каждого занятия) и пяти основных упражнений с отягощением, выполняемых в циклах по три упражнения на занятие в течение 20 мин 3 раза в неделю на протяжении 12 нед [15]. В другом исследовании с участием 142 офисных работников с болью в шее и плечах была показана эффективность упражнений на растяжение и соблюдения правил эргономики. Авторы отметили, что наибольшую эффективность показало именно комбинированное лечение, включающее правила по эргономике и упражнения на растяжение, а не использование этих методик по отдельности или их отсутствие. Также авторы сделали вывод, что офисным работникам следует уделять упражнениям не менее 15 мин в день [14]. Исследование, направленное на профилактику и лечение скелетно-мышечной боли у офисных работников, продемонстрировало большое значение обучения навыкам правильной организации рабочего места и двигательной активности. Таким образом, авторы пришли к выводам, что активные перерывы и изменение позы при работе за компьютером могут снизить частоту обострений БШ у офисных работников, однако ни продолжительность активных перерывов, ни их частота, ни изменение позы при работе за компьютером в отдельности без соблюдения правил эргономики и лечебной гимнастики не уменьшают интенсивность боли и не повышают функциональную активность тех, кто испытывает БШ [16, 22].

У пациента Б. до обращения в КНБ уже был опыт приема лекарственных препаратов по поводу хронической скелетно-мышечной цервикобрахиалгии. В связи с этим в наши задачи входило не просто назначение фармакотерапии, а ее оптимизация, которая заключалась в назначении наи-

более эффективного препарата при БШ по данным российских и зарубежных руководств. Пациенту Б. был назначен препарат декскетопрофен (Дексалгин) из группы НПВП по определенной «ступенчатой» схеме (внутримышечный прием с переходом на пероральный), показавшей свою эффективность в клинических исследованиях других авторов [25]. Проводимая лекарственная терапия способствовала облегчению боли уже с первого дня приема препарата.

Декскетопрофен (Дексалгин) — это НПВП, который эффективен в лечении скелетно-мышечной боли в спине, в шее. Дексалгин широко применяется в российской неврологической практике и зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат в лечении скелетно-мышечной боли [25]. Декскетопрофен является неселективным ингибитором циклооксигеназы.

Интересна история синтеза декскетопрофена, которая объясняет его выраженный обезболивающий эффект и хорошую переносимость пациентами. По своей химической формуле декскетопрофен — это правовращающий (S(+)) изомер кетопрофена. В свою очередь кетопрофен — это смесь двух стереоизомеров (правовращающего и левовращающего). Правовращающий стереоизомер обладает сильным обезболивающим эффектом, а левовращающий стереоизомер — слабым, но при этом левовращающий стереоизомер ответственен за развитие побочных эффектов. Для того чтобы создать препарат с высокой терапевтической эффективностью и хорошей переносимостью, из рацемической смеси был выделен правовращающий (S(+)) стереоизомер. Затем из данного стереоизомера была синтезирована водорастворимая треметамоловая соль декскетопрофена и созданы препараты Дексалгин и Дексалгин 25 [25, 26]. Важно отметить, что данные препараты являются оригинальными. Терапевтический обезболивающий эффект Дексалгина достигается при приеме суточной дозы — 75 мг

[27]. Авторы систематического обзора, включившего 35 исследований и 6380 пациентов с острой и хронической болью различной этиологии, продемонстрировали, что декскетопрофен по обезболивающему эффекту не уступает другим НПВП, комбинированным опиоид-содержащим и парацетамол-содержащим препаратам. На фоне приема декскетопрофена не наблюдалось серьезных нежелательных явлений [28]. В сравнительном исследовании эффективности декскетопрофена и диклофенака у 185 пациентов с хроническим болевым синдромом декскетопрофен показал значимое превосходство в отношении обезболивающего эффекта и снижения степени инвалидизации из-за боли в спине с первой недели терапии и до конца наблюдения [29]. Дексалгин показывает высокую эффективность в комплексной терапии с кинезиотерапией, так как уже с первых дней приема он способен снизить боль и повысить функциональную активность, пациентам становится легче заниматься лечебной гимнастикой. Дексалгин в комбинации с кинезиотерапией способствует достижению положительных результатов и стойкому регрессу скелетно-мышечной боли [17, 18].

Заключение

Таким образом, формирование у пациента с хронической неспецифической БШ правильных представлений о причинах и прогнозе боли, коррекция нарушений в образе жизни, исключение длительных статических поз в повседневной жизни в сочетании с индивидуальной лечебной гимнастикой, приемом Дексалгина в качестве НПВП привели к выраженному положительному эффекту. Комплексное лечение, включающее образовательную программу, правильный образ жизни, эргономику в сочетании с индивидуальной лечебной гимнастикой и эффективным обезболиванием, может помочь многим пациентам с хронической неспецифической БШ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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(5):4-12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12
2. Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Non-specific neck pain (cervicalgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):4-12. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12
3. Popescu A, Lee H. Neck Pain and Lower Back Pain. *Med Clin North Am*. 2020 Mar;104(2):279-92. doi: 10.1016/j.mcna.2019.11.003
4. Jahre H, Grotle M, Smedbraten K, et al. Risk factors for non-specific neck pain in young adults. A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Jun 9;21(1):366. doi: 10.1186/s12891-020-03379-y
5. Haldeman S, Carroll L, Cassidy JD, et al. The Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Eur Spine J*. 2008;17(Suppl 1):5-7. doi: 10.1007/s00586-008-0619-8
6. Gao Y, Chen Z, Chen S, et al. Risk factors for neck pain in college students: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2023 Aug 8;23(1):1502. doi: 10.1186/s12889-023-16212-7
7. Represas C, Vieira DN, Magalhães T. No cash no whiplash? Influence of the legal system on the incidence of whiplash injury. *J Forensic Leg Med*. 2008;15(6):353-5.
8. Яхно НН, Абузарова ГР, Алексеев ВВ и др. Боль. Практическое руководство. Москва: МЕДпресс-информ; 2022.
9. Yakhno NN, Abuzarova GR, Alekseev VV, et al. Pain. A Practical Guide. Moscow: MEDpress-inform; 2022. (In Russ.)
10. Uhrenholt L, Grunnet-Nilsson N, Hartvigsen J. Cervical spine lesions after road traffic accidents: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(17):1934-41.
11. Исайкин АИ, Мисюрюева ЕВ, Голенкова СС. Хлыстовая травма. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(43):84-9. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-43-84-89
12. Isajkin AI, Misyuryaeva EV, Golenkova SS. Whiplash Injury. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(43):84-9. (In Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-43-84-89
13. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 2;(9):CD000963. doi: 10.1002/14651858.CD000963.pub3
14. Liu F, Fang T, Zhou F, et al. Association of Depression/Anxiety Symptoms with Neck Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Literature in China. *Pain Res Manag*. 2018 Sep 25;2018:3259431. doi: 10.1155/2018/3259431
15. Yádlá S, Ratliff JK, Harrop JS. Whiplash: diagnosis, treatment, and associated injuries. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008;1(1):65-8.
16. Головачева ВА, Головачева АА, Беляева СД. Цервикобрахиалгия и люмбаго: единый эффективный подход к решению проблемы. *Медицинский совет*. 2024;18(12):86-94. doi: 10.21518/ms2024-309

- Golovacheva VA, Golovacheva AA, Belyaeva SD. Cervicobrachialgia and lumboschialgia: A single effective approach to solving the problem. *Medical Council*. 2024;(12):86-94. (In Russ.) doi: 10.21518/ms2024-309
14. 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;22(2):144-53. doi: 10.1016/j.bjpt.2017.09.003
15. 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;22(1):68. doi: 10.1186/s12891-021-03945-y
16. Waongenngarm P, van der Beek AJ, Akkarakittichoke N, Janwantanakul P. Effects of an active break and postural shift intervention on preventing neck and low-back pain among high-risk office workers: a 3-arm cluster-randomized controlled trial. *Scand J Work Environ Health*. 2021;47(4):306-17. doi: 10.5271/sjweh.3949
17. 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
- Golovacheva AA, Golovacheva VA. Complex treatment of patients with chronic non-specific back pain and comorbid disorders: a prospective clinical study. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):45-52. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-45-52
18. Строчков ИА, Головачева АА, Фатеева ТГ. Лечение хронической цервикобрахиалгии с использованием кинезиотерапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(2):76-81. doi: 10.14412/2074-2711-2025-2-76-81
- Strokov IA, Golovacheva AA, Fateeva TG. Treatment of chronic cervicobrachialgia with the help of kinesiotherapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(2):76-81. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2025-2-76-81
19. Головачева АА, Табеева ГР. Хроническая неспецифическая боль в спине в сочетании с головной болью напряжения, вопросы оптимизации терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(2):55-62. doi: 10.14412/2074-2711-2025-2-55-62
- Golovacheva AA, Tabeeva GR. Chronic non-specific low back pain in combination with tension-type headache, issues of therapy optimization. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(2):55-62. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2025-2-55-62
20. 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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):76-84. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-76-84
21. Brandt M, Sundstrup E, Jakobsen MD, et al. Association between Neck/Shoulder Pain and Trapezius Muscle Tenderness in Office Workers. *Pain Res Treat*. 2014;2014:352735. doi: 10.1155/2014/352735
22. Sonne M, Villalta DL, Andrews DM. Development and evaluation of an office ergonomic risk checklist: ROSA – Rapid Office Strain Assessment. *Appl Ergon*. 2012;43(1):98-108. doi: 10.1016/j.apergo.2011.03.008
23. Toprak Celenay S, Mete O, Sari A, Ozer Kaya D. A comparison of kinesio taping and classical massage in addition to cervical stabilization exercise in patients with chronic neck pain. *Complement Ther Clin Pract*. 2021 May;43:101381. doi: 10.1016/j.ctcp.2021.101381
24. Ay S, Konak HE, Evcik D, Kibar S. The effectiveness of Kinesio Taping on pain and disability in cervical myofascial pain syndrome. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017 Mar-Apr;57(2):93-9. doi: 10.1016/j.rbre.2016.03.012
25. Соловьева ЭЮ, Карнеев АН, Иванков 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/deksketoprofen_v_lechenii_ostroy_boli_v_spine.html
- Solovieva EYu, Karneev AN, Ivanov AN, Dzhotova ED. Dexketoprofen in the treatment of acute back pain. Effective Pharmacotherapy. *Neurology and Psychiatry*. 2012;(5):36-40. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/deksketoprofen_v_lechenii_ostroy_boli_v_spine.html
26. Gaskell H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 25;5(5):CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub3
27. Шавловская ОА. Оценка эффективности терапевтического действия препарата Дексалгин® (декскетопрофена трометамол) в лечении дорсопатии. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.)*. 2012;(2):66-9.
- Shavlovskaya OA. Evaluation of the effectiveness of the therapeutic action of the drug Dexalgin (dexketoprofen trometamol) in the treatment of dorsopathy. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2012;(2):66-9. (In Russ.)
28. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008 Oct 31;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11
29. Rainsford KD. Current Status of the Therapeutic Uses and Actions of the Preferential Cyclo-Oxygenase-2 NSAID, Nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006;14(3-4):120-37. doi: 10.1007/s10787-006-1505-9

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
02.07.2025 / 17.09.2025 / 18.09.2025

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>

Диагностика и лечение вестибулярного нейронита: ошибки в реальной практике и вопросы оптимизации



Лебедева Н.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

Диагностические ошибки при обследовании пациентов с жалобами на головокружение приводят к неэффективному лечению, хронизации процесса и снижению качества жизни пациентов. Представлено описание пациента с вестибулярным нейронитом с типичной симптоматикой: острым системным головокружением, тошнотой, рвотой и нарушением равновесия при сохранном слухе. Пациенту был ошибочно поставлен диагноз хронического цереброваскулярного заболевания с вестибуло-атактическим синдромом, при этом не проводились отоневрологические пробы. Подчеркивается важность проведения отоневрологического осмотра у всех пациентов с жалобами на системное головокружение. Показана эффективность комплексного лечения, основанного на вестибулярной гимнастике с использованием Арлеверта. Обсуждаются патогенез, проявления, диагностика и лечение вестибулярного нейронита, а также вопросы оптимизации помощи пациентам с вестибулярным головокружением. Отмечается необходимость следования международным клиническим рекомендациям по обследованию пациентов с головокружением во избежание ошибочного выбора тактики лечения и для улучшения отдаленных результатов терапии.

Ключевые слова: головокружение; лечение; вестибулосупрессивная терапия; вестибулярный нейронит; дименгидринат; циннаризин; Арлеверт; вестибулярная реабилитация; отоневрологический осмотр.

Контакты: Наталья Владимировна Лебедева; lebedeva_n_v_2@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Лебедева НВ. Диагностика и лечение вестибулярного нейронита: ошибки в реальной практике и вопросы оптимизации. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):99–103. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-99-103>

Diagnosis and treatment of vestibular neuronitis: errors in real clinical practice and optimization issues

Lebedeva N.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

Diagnostic errors in examination of patients with complaints of dizziness lead to ineffective treatment, chronicity of the process and a decrease in the quality of life of patients. A description of a patient with vestibular neuronitis which presents with typical symptoms such as acute systemic dizziness, nausea, vomiting, and imbalance with preserved hearing is presented. The patient was misdiagnosed with chronic cerebrovascular disease and vestibuloatactic syndrome, without any otoneurological testing being performed. The importance of conducting an otoneurological examination in all patients with complaints of systemic dizziness is highlighted. The efficacy of complex treatment, including vestibular gymnastics with the use of an Arlewert, is demonstrated. The pathogenesis, manifestations, diagnosis, and treatment of vestibular neuronitis are discussed, as well as issues of optimizing care for patients with vestibular vertigo. The need to follow international clinical guidelines for examining patients with vertigo is emphasized to avoid inappropriate treatment decisions and improve long-term treatment outcomes.

Keywords: vestibular vertigo; treatment; vestibular suppressive therapy; vestibular neuronitis; dimenhydrinate; cinnarizine; Arlevert; vestibular rehabilitation; otoneurological examination.

Contact: Natalia Vladimirovna Lebedeva; lebedeva_n_v_2@staff.sechenov.ru

For citation: Lebedeva NV. Diagnosis and treatment of vestibular neuronitis: errors in real clinical practice and optimization issues. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(5):99–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-99-103>

Головокружение подразделяют на вестибулярное и невестибулярное или системное и несистемное. Под невестибулярным головокружением в настоящее время понимают неустойчивость, липотимические состояния и психофизиологические ощущения: «туман в голове», чувство опьянения, неясности (психогенное головокружение) [1].

Вестибулярное (системное) головокружение (ВГ) — это одна из наиболее частых жалоб пациентов в неврологической и оториноларингологической практике, как амбулаторной, так и стационарной [2]. Распространенность вестибулярных расстройств в популяции чрезвычайно высока. По данным крупных эпидемиологических исследований, более 20%

взрослых людей хотя бы раз в жизни испытывали значительный эпизод ВГ [3]. Оно может иметь как периферическую, так и центральную природу, что требует тщательной диагностики и комплексного подхода к лечению. Основными задачами врача являются правильное определение типа головокружения, назначение оптимального лечения в зависимости от поставленного диагноза, по возможности быстрое облегчение состояния пациента. Как правило, у одного пациента, особенно в старшей возрастной группе, может наблюдаться два типа головокружения: вестибулярное (чаще всего доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение — ДППГ, вестибулярная мигрень, болезнь Меньера) и невестибулярное (по причине полиневропатии, сердечно-сосудистых заболеваний, тревожных состояний и пр.) [4, 5].

ВГ требует строгого соблюдения протокола отоневрологического осмотра. В отличие от несистемного головокружения (чувство дурноты, легкости в голове и пр.), ВГ характеризуется иллюзией движения собственного тела или окружающих предметов [6]. В его основе лежит дисфункция периферического или центрального отдела вестибулярного анализатора. Для правильного и прицельного сбора жалоб и анамнеза предлагается задавать структурированный вопрос: «Что Вы чувствуете: вращение, как после карусели? Или покачивание, как на лодке? Или потемнело в глазах и закружилась голова? Или это неустойчивость?». Задавая вопрос подобным образом, врач имеет больше возможностей понять, какой именно тип головокружения у пациента [7].

Наиболее распространенными причинами ВГ в амбулаторной практике являются ДППГ, вестибулярный нейронит (ВН), болезнь Меньера, реже встречаются вестибулярная пароксизмия и центральные причины ВГ (инсульт, транзиторная ишемическая атака, вестибулярная мигрень, рассеянный склероз) [1, 8, 9].

Несмотря на достижения современной медицины, ошибки в диагностике системного головокружения в амбулаторной практике остаются актуальной проблемой. Диагностика часто строится на устаревших подходах, таких как гипердиагностика «вертеброгенной» или «сосудистой» причины симптомов без установления реальной причины и даже типа головокружения, что приводит к назначению неэффективной сосудистой терапии и осложненному течению вестибулярного заболевания [10–12].

Во избежание дальнейших диагностических сложностей Обществом Барани был предложен новый способ клинической оценки пациентов с жалобой на головокружение [13]. Предполагается, что четкое следование предложенному алгоритму позволит сократить частоту ошибок в диагностике головокружения. Особенностью указанного алгоритма является четкий набор отоневрологических проб/тестов для правильного и быстрого понимания причины и типа головокружения, определения показаний к углубленному инструментальному обследованию. К этим тестам относятся оценка нистагма, в том числе спонтанного, тест поворота головы (проба Хальмаги) и выявление кривой девиации по вертикали [13, 14].

Клиническое наблюдение

На амбулаторный прием к неврологу обратился мужчина 51 года с жалобами на головокружение системного характера, выраженную шаткость при ходьбе в левую сторону. При повороте головы пациент отмечал усиление головокружения.

Известно, что пациент заболел остро, за три дня до обращения в клинику, когда проснулся с утра с ощущением ВГ, тошнотой и рвотой (дважды), не принесшей облегчения состояния. Жена супруга вызвала скорую медицинскую помощь. Пациент направлен в неврологический стационар, в котором по данным компьютерной томографии головного мозга не обнаружено признаков инсульта. Пациенту поставлен диагноз «хроническое цереброваскулярное заболевание, вестибуло-атактический синдром?». Рекомендован прием пирацетама 400 мг утром и днем и ношение воротника Шанца в течение недели. От предложенной госпитализации пациент отказался.

На амбулаторный прием в Клинику нервных болезней Семеновского Университета пациент обратился на 3-и сутки заболевания.

В неврологическом статусе не выявлено изменений, за исключением неустойчивости в пробе Ромберга с отклонением в левую сторону. При отоневрологическом обследовании в очках Френзеля обнаружены положительная проба Хальмаги слева, спонтанный горизонтально-ротаторный нистагм, направленный вправо. Походка осторожная, с тенденцией падения на левую сторону.

Учитывая данные неврологического и отоневрологического статуса, отсутствие симптомов центрального нистагма и сопоставление клинико-анамнестических данных, был поставлен диагноз «вестибулярный нейронит».

Для ускорения вестибулярной компенсации и уменьшения клинических симптомов пациенту было рекомендовано: выполнение вестибулярной гимнастики на габитуацию и стимуляцию, прием Арлеверта (циннаризина и дименгидрината) по 1 таблетке 3 раза в сутки на первые 7–10 дней после приема.

Повторный осмотр пациента через 2 нед после первичного обращения в клинику: самостоятельно заходит в кабинет, не использует постороннюю помощь при ходьбе. В неврологическом статусе — без особенностей, в позе и пробе Ромберга устойчив. В отоневрологическом статусе — в очках Френзеля отмечается сохранение положительной пробы Хальмаги слева. Регрессировал спонтанный нистагм.

Учитывая положительную динамику, было рекомендовано продолжить выполнение вестибулярной гимнастики с добавлением усложненных упражнений для габитуации вестибулярной системы. Во время третьего визита пациента на амбулаторный прием (через месяц после первого дня болезни) в неврологическом и отоневрологическом статусе не было выявлено нарушений.

Обсуждение

ВН представляет сложности в диагностике в случае, если не проводится стандартизированный отоневрологический осмотр. Высокая частота ошибочных диагнозов демонстрирует, что пациентам с ВГ до сих пор ставятся диагнозы «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП), «вертебробазилярная недостаточность» и не назначается своевременное лечение. Представленный клинический случай демонстрирует, что таких ошибок можно избежать, если при осмотре пациентов с жалобой на острое ВГ использовать принятый в 2022 г. Обществом Барани минимальный набор тестов. Представленное наблюдение отражает типичные ошибки при ведении пациентов с ВН.

Часто причиной ошибочно установленного диагноза является сложность дифференциации между центральным и периферическим головокружением на основе анализа ни-

стагма (спонтанного, позиционного, вызванного взглядом) и тестов на равновесие (проба Ромберга, тандемная ходьба). И как следствие — оказываются пропущены центральные причины ВГ, такие как инсульт / транзиторная ишемическая атака в вертебробазиллярном бассейне или рассеянный склероз [15]. Следование стандарту осмотра по протоколу HINTs минимизирует такие риски и сводит ошибки к минимуму.

До сих пор сохраняется гипердиагностика «шейного остеохондроза» и ДЭП, когда симптомы головокружения относят к дегенеративным изменениям в шейном отделе позвоночника («шейное головокружение») или хронической ишемии мозга без объективных подтверждений. Современные данные показывают, что изолированно шейный отдел не является причиной истинного головокружения [16, 17]. ДЭП как причина изолированного головокружения также является мифом и не соответствует современным критериям сосудистых заболеваний мозга. Из-за ошибочной трактовки причин головокружения назначаются миорелаксанты, «сосудистые» и ноотропные препараты с недоказанной эффективностью, в то время как истинное заболевание (например, ДППГ, ВН, вестибулярная мигрень) остается без лечения.

В представленном случае у пациента наблюдалась типичная клиническая симптоматика ВН. ВН является третьей по частоте причиной периферического ВГ среди всех причин ВГ. Причиной ВГ считается воспаление вестибулярного нерва, часто вирусной или инфекционно-аллергической этиологии. ВН вызывает острое ВГ с приступами, обычно сопровождающимися тошнотой, рвотой и выраженной неустойчивостью.

Частота встречаемости ВН варьирует от 3,5 до 15,5 случая на 100 тыс. населения [18]. Не обнаружено статистически значимой разницы между заболеваемостью у мужчин и женщин [19]. ВН чаще возникает в возрастной группе 30–70 лет, однако, согласно недавно проведенному исследованию, данное состояние значимо чаще выявлялось в возрасте около 70 лет [20].

Точная этиология ВН остается неясной. Однако вирусная инфекция или ишемия передней вестибулярной артерии считаются приоритетными этиологическими факторами. Последние исследования предполагают иммуноопосредованный механизм развития ВН. Согласно этой теории, иммунологический дисбаланс между CD4+ Т-хелперами и Т-супрессорами взаимосвязан с ВН, на что указывает большая частота ВН у пациентов с другими аутоиммунными патологиями, такими как рассеянный склероз и болезнь Крона [21, 22].

Патогенез вирусной этиологии можно разделить на несколько стадий. Латентная: после первичной инфекции вируса простого герпеса 1-го типа он по волокнам мигрирует в сенсорные ганглии, где переходит в латентное состояние; исследования методом полимеразной цепной реакции выявили наличие ДНК вируса простого герпеса 1-го типа в вестибулярных ганглиях пациентов, перенесших ВН [23]. Реактивация и прямое вирусное повреждение: на фоне иммуносупрессии (стресс, вирусное заболевание) происходит реактивация вируса и развивается вторичное иммуноопосредованное воспаление. Помимо прямого повреждения, важную роль играет иммунный ответ. Антигены вируса на поверхности нейронов запускают клеточный иммунный ответ с инфильтрацией лимфоцитами CD8⁺ и CD4⁺, что усугубляет повреждение нервной ткани.

Этот механизм объясняет эффективность глюкокортикоидов (например, метилпреднизолона/дексаметазона) в острой фазе для снижения воспаления и улучшения исходов [24].

Головокружение при ВН продолжается от нескольких часов до нескольких суток. Оно начинается внезапно, а неустойчивость после регресса системного головокружения может длиться несколько недель [13]. Чаще страдает верхняя ветвь вестибулярного нерва, иннервирующая горизонтальный и передний полукружные каналы и эллиптический мешочек преддверия лабиринта, реже наблюдается поражение нижней ветви вестибулярного нерва. Патогномоничными при осмотре пациента с ВН будут отсутствие стволовых и очаговых неврологических симптомов, спонтанный нистагм, усиливающийся в очках Френзеля, направленный быстрой фазой в здоровую сторону, положительная проба Хальмаги (когда при резком повороте головы пациента в горизонтальной плоскости в вовлеченную сторону появляется корректирующая саккада, возвращающая глаза пациента на мишень после поворота). Спонтанный нистагм сохраняется в течение 3–5 дней, скрытый нистагм — до 3–4 нед. Самый простой и удобный способ исследования скрытого нистагма — использование очков Френзеля [25]. ВГ нарастает в течение нескольких часов, достигая пика к концу первого дня, усиливается при движении головой. Пациенты с ВН предпочитают лежать в кровати на боку (на стороне, противоположной нейрониту) с закрытыми глазами [26].

В остром периоде ВН назначают покой, вестибулопрессанты (например, Арлеверт по 1 таблетке 2 раза в день на 1–2 нед), противорвотные средства для облегчения симптоматики (метоклопрамид, ондансетрон) [27]. Практикуется использование пульс-терапии глюкокортикоидами на ранних стадиях болезни, однако сведения об эффективности их применения противоречивы и исследования по поиску наиболее эффективного лечения продолжают [28]. Использование или метилпреднизолон в стартовой дозе 100 мг/сут с последующим снижением на 20 мг/сут каждые 2 дня или дексаметазон — до 24 мг/сут в течение примерно 5 дней с последующей отменой [29]. Со вторых суток заболевания обязательным является назначение вестибулярной реабилитации с постепенным расширением вестибулярной программы [30, 31]. Также желательно детально объяснить пациенту причины, прогноз и тактику лечения, рассказать, что повторно данное состояние не возникает. Проведение разъяснительной беседы позволит снизить тревожность пациента.

Нередким ранним осложнением ВН является возникновение ДППГ заднего полукружного канала. ВН — третий по частоте триггер персистирующего постурального перцептивного головокружения (после ДППГ и вестибулярной мигрени). В когортном исследовании, включавшем 162 больных с клинической картиной ПППГ, 25 пациентов до этого перенесли ВН [32].

Наш клинический пример демонстрирует типичную ошибочную тактику ведения пациента с острым ВГ. Не проведен осмотр пациента с использованием минимального скрининга отоневрологического статуса (HINTS), назначены заведомо неэффективные при ВГ препараты, не назначена своевременная вестибулярная реабилитация.

Общие правила терапии ВГ включают два основных направления: специфическое (например, репозиционные маневры при ДППГ, лечение приступа мигрени нестероид-

ными противовоспалительными препаратами / триптанами и назначение профилактического лечения при хроническом течении вестибулярной мигрени) и симптоматическое, направленное на купирование острого приступа и уменьшение сопутствующих вегетативных симптомов (тошнота, рвота). Одним из широко применяемых в клинической практике симптоматических средств является комбинированный препарат Арлеверт, содержащий блокатор кальциевых каналов циннаризин (20 мг) и блокатор гистаминовых H₁-рецепторов дименгидринат (40 мг). В основе ВГ лежит асимметрия в активности вестибулярных ядер ствола мозга, возникающая из-за повреждения на периферическом или центральном уровне. Эта асимметрия приводит к нарушению интеграции сенсорной информации, вызывая характерные симптомы [33]. Циннаризин — это селективный блокатор кальциевых каналов, который улучшает мозговое и периферическое кровообращение. Однако ключевым для купирования головокружения является его вестибулоуспокоительное действие. Циннаризин снижает возбудимость вестибулярных рецепторов и ядер, нормализуя проведение патологических нервных импульсов, что уменьшает ощущение головокружения, блокирует возбуждающие импульсы из лабиринта, подавляет передачу сигнала в вестибулярные ядра, блокирует рецепторы ацетилхолина и гистамина [34]. Дименгидринат — это антигистаминное средство первого поколения с выраженным противорвотным действием. Он эффективно подавляет тошноту и рвоту, опосредованные стимуляцией рвотного центра, а также оказывает собственное умеренное угнетающее действие на вестибулярную систему [35]. Комбинация дименгидрината и циннаризина представлена в препарате Арлеверт 40+20, что обеспечивает синергический эффект: циннаризин воздействует на патогенез головокружения, в то время как дименгидринат купирует сопутствующие вегетативные симптомы. Проведено исследование, посвященное его эффективности при головокружении, вызванном односторонним ВН. Результаты исследования показали, что Арлеверт является селективным и хорошо переносимым вариантом симптоматического лечения одностороннего ВН [36]. Продолжение лечения в течение 4 нед обеспечило почти полную ремиссию симптомов. В сравнительном исследовании с бетагистином не

отмечено негативного влияния Арлеверта на восстановление ответа по результатам калорической пробы. Результаты клинических исследований препарата Арлеверт позволили сделать вывод, что комбинированный препарат значительно более эффективен, чем более высокие дозы его отдельных активных компонентов (циннаризин 50 мг, дименгидринат 100 мг), обычно используемые в качестве монотерапии. По переносимости препарат сопоставим с другими стандартными средствами от головокружения (монотерапия высокими дозами циннаризина/дименгидрината, беттагистина) или превосходит их. Он разрешен к применению и используется в рутинной клинической практике уже более 40 лет. Рандомизированные контролируемые исследования и метаанализы демонстрируют эффективность комбинации циннаризина и дименгидрината по сравнению с монотерапией [37].

Заключение

При неправильной тактике ведения ВГ значительно снижает качество жизни пациентов. Симптоматическая терапия играет важную роль в ведении пациентов с острыми приступами головокружения. Комбинированный препарат Арлеверт (циннаризин + дименгидринат) является эффективным средством для купирования симптомов острого ВГ периферического происхождения и сопутствующих ему тошноты и рвоты. Синергизм действия двух компонентов обеспечивает более выраженный терапевтический эффект по сравнению с монотерапией каждым из них. Для персонализированного подхода к диагностике и лечению ВН стоит внедрить в рутинную клиническую практику использование очков Френзеля и стандартизировать осмотр пациента с головокружением: использовать алгоритм HINTS (исследование спонтанного нистагма, проведение пробы Хальмаги, теста кривой девиации) и позиционные пробы (Дикса—Холлпайка, МакКлюера—Пагини). Такой минимальный набор дополнительных тестов, помимо оценки неврологического статуса, значимо улучшит качество медицинской помощи и повысит эффективность проведенного лечения, минимизируя психологические осложнения и снижая затраты здравоохранения на проведение избыточной инструментальной диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):898-904. doi: 10.1212/01.wnl.0000175987.59991.3d
2. Bergmann M, Haasenritter J, Beidatsch D, et al. Prevalence, aetiologies and prognosis of the symptom cough in primary care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract*. 2021 Jul 12;22(1):151. doi: 10.1186/s12875-021-01501-0
3. Walther LE. Current diagnostic procedures for diagnosing vertigo and dizziness. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Dec 18;16:Doc02. doi: 10.3205/cto000141
4. Newman-Toker DE, Cannon LM, Stofferahn ME, et al. Imprecision in patient reports of dizziness symptom quality: a cross-sectional study conducted in an acute care setting. *Mayo Clin Proc*. 2007 Nov;82(11):1329-40. doi: 10.4065/82.11.1329
5. Косивцова ОВ, Старчина ЮА, Шоев БА. Коморбидные расстройства и их возможная профилактика у пациентов с вестибулярным головокружением. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(6):112-7. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-112-117
6. Kosivtsova OV, Starchina YuA, Shoev BA. Comorbid disorders and their possible prevention in patients with vestibular vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):112-7. (In Russ.) doi: org/10.14412/2074-2711-2024-6-112-117
7. Brandt T, Dieterich M. The dizzy patient: don't forget disorders of the central vestibular system. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jun;13(6):352-62. doi: 10.1038/nrneurol.2017.58
8. Bhattacharyya N, Gubbels SP, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Benign Paroxysmal Positional Vertigo (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Mar;156(3_suppl):S1-S47. doi: 10.1177/0194598116689667
9. Антоненко ЛМ, Парфенов ВА. Вестибулярное головокружение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):125-30. doi: 10.17116/jnevro2020120061125
10. Antonenko LM, Parfenov VA. Vestibular vertigo. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):125-30. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro2020120061125
11. Strupp M, Dieterich M, Brandt T. The treatment and natural course of peripheral and central vertigo. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Jul;110(29-30):S05-15; quiz 515-6. doi: 10.3238/arztebl.2013.0505
12. Лепков АС, Антоненко ЛМ. Диагностика и лечение острого головокружения в неотложной неврологической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(4):134-40. doi: 10.14412/2074-2711-2025-4-134-140

- Lepkov AS, Antonenko LM. Diagnosis and treatment of acute vertigo in emergency neurological practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(4):134-40. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2025-4-134-140
11. 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. *Russian Neurological Journal*. 2021;26(4):50-9. (In Russ.) doi: 10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59
12. Косивцова ОВ, Крутик ОМ, Старчина ЮА. Позиционное головокружение: центральное и доброкачественное пароксизмальное головокружение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(2):71-5. doi: 10.14412/2074-2711-2025-2-71-75
- Kosivtsova OV, Krutik OM, Starchina YuA. Positional vertigo: central and benign paroxysmal positional vertigo. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(2):71-5. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2025-2-71-75
13. 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
14. Bisdorff AR, Staab JP, Newman-Toker DE. Overview of the International Classification of Vestibular Disorders. *Neurol Clin*. 2015 Aug;33(3):541-50, vii. doi: 10.1016/j.ncl.2015.04.010
15. Kerber KA, Newman-Toker DE. Misdiagnosing Dizzy Patients: Common Pitfalls in Clinical Practice. *Neurol Clin*. 2015 Aug;33(3):565-75, viii. doi: 10.1016/j.ncl.2015.04.009
16. Halmagyi G. Clinical neurophysiology of the vestibular system, 3rd edition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; May;74(5):694. doi: 10.1136/jnnp.74.5.694
17. 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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):85-9. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-85-89
18. Adamec I, Krbot Skorje M, Handzic J, Habek M. Incidence, seasonality and comorbidity in vestibular neuritis. *Neurol Sci*. 2015 Jan;36(1):91-5. doi: 10.1007/s10072-014-1912-4
19. Hülse R, Biesdorf A, Hörmann K, et al. Peripheral Vestibular Disorders: An Epidemiologic Survey in 70 Million Individuals. *Otol Neurotol*. 2019; Jan;40(1):88-95. doi: 10.1097/MAO.0000000000002013
20. Strupp M, Magnusson M. Acute unilateral vestibulopathy. *Neurol Clin*. 2015;33:669-85. doi: 10.1016/j.ncl.2015.04.012
21. Greco A, Macri GF, Gallo A, et al. Is vestibular neuritis an immune related vestibular neuropathy inducing vertigo? *J Immunol Res*. 2014;2014:459048. doi: 10.1155/2014/459048
22. Le TN, Westerberg BD, Lea J. Vestibular neuritis: recent advances in etiology, diagnostic evaluation, and treatment. *Adv Otorhinolaryngol*. 2019;82:87-92. doi: 10.1159/000490275
23. Gacek RR. Evidence for a viral neuropathy in recurrent vertigo. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2008;70(1):6-14; discussion 14-5. doi: 10.1159/000111042
24. Himmelein S, Lindemann A, Sinicina I, et al. Differential Involvement during Latent Herpes Simplex Virus 1 Infection of the Superior and Inferior Divisions of the Vestibular Ganglia: Implications for Vestibular Neuritis. *J Virol*. 2017 Jun 26;91(14):e00331-17. doi: 10.1128/JVI.00331-17
25. Mandal M, Nuti D, Broman AT, Zee DS. Effectiveness of careful bedside examination in assessment, diagnosis, and prognosis of vestibular neuritis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(2):164-9. doi: 10.1001/archoto.2007.35
26. Kim JS. When the Room Is Spinning: Experience of Vestibular Neuritis by a Neurologist. *Front Neurol*. 2020 Mar 3;11:157. doi: 10.3389/fneur.2020.00157
27. Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL, et al. Vestibular Rehabilitation for Peripheral Vestibular Hypofunction: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline: From the American physical therapy association neurology section. *J Neurol Phys Ther*. 2016; Apr;40(2):124-55. doi: 10.1097/NPT.0000000000000120
28. Ismail EI, Morgan AE, Abdel Rahman AM. Corticosteroids versus vestibular rehabilitation in long-term outcomes in vestibular neuritis. *J Vestib Res*. 2018;28(5-6):417-24. doi: 10.3233/VES-180645
29. Fishman JM, Burgess C, Waddell A. Corticosteroids for the treatment of idiopathic acute vestibular dysfunction (vestibular neuritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11;(5):CD008607. doi: 10.1002/14651858.CD008607.pub2
30. Hegemann SCA, Wenzel A. Diagnosis and Treatment of Vestibular Neuritis/Neuritis or Peripheral Vestibulopathy (PVP)? Open Questions and Possible Answers. *Otol Neurotol*. 2017 Jun;38(5):626-31. doi: 10.1097/MAO.0000000000001396
31. Иванова ГЕ, Кунельская НЛ, Парфенов ВА и др. Вестибулярная реабилитация в комплексной терапии вестибулярного головокружения (согласованное мнение экспертов). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):114-21. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-114-121
- Ivanova GE, Kunelskaya NL, Parfenov VA, et al. Vestibular rehabilitation in complex therapy of vestibular vertigo (consensus of experts). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):114-21. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-114-121
32. Habs M, Strobl R, Grill E, et al. Primary or secondary chronic functional dizziness: does it make a difference? A DizzyReg study in 356 patients. *J Neurol*. 2020 Dec;267(Suppl 1):212-22. doi: 10.1007/s00415-020-10150-9
33. Angelaki DE, Cullen KE. Vestibular system: the many facets of a multimodal sense. *Annu Rev Neurosci*. 2008;31:125-50. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125555
34. Plescia F, Salvago P, Dispenza F, et al. Efficacy and Pharmacological Appropriateness of Cinnarizine and Dimenhydrinate in the Treatment of Vertigo and Related Symptoms. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 30;18(9):4787. doi: 10.3390/ijerph18094787
35. Hain TC, Uddin M. Pharmacological treatment of vertigo. *CNS Drugs*. 2003;17(2):85-100. doi: 10.2165/00023210-200317020-00002
36. Pytel J, Nagy G, Toth A, et al. Efficacy and tolerability of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo: a 4-week, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, parallel-group, outpatient study. *Clin Ther*. 2007 Jan;29(1):84-98. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.01.010
37. Scholtz AW, Steindl R, Burchardi N, et al. Comparison of the therapeutic efficacy of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate with betahistine in vestibular neuritis: a randomized, double-blind, non-inferiority study. *Clin Drug Investig*. 2012 Jun 1;32(6):387-99. doi: 10.2165/11632410-00000000-00000

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

07.07.2025 / 24.09.2025 / 25.09.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Лебедева Н.В. <https://orcid.org/0009-0002-5920-7623>

Хроническое функциональное головокружение: рациональные подходы к диагностике и лечению в поликлинической практике



Гусева А.Л.^{1,2}, Косивцова О.В.³, Парфенов В.А.³

¹Кафедра оториноларингологии им. акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва; ²ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; ³кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
¹Россия, 117152, Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 2; ²Россия, 119048, Москва, Ленинский просп., 8; ³Россия 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Функциональное головокружение (ФГ) определяется как персистирующее перцептивное постуральное головокружение и является наиболее частой причиной хронического неvertающего головокружения. В условиях рутинной клинической практики существуют трудности и ошибки как в диагностике, так и лечении пациентов с ФГ. В статье представлены клинические наблюдения пациентов с ФГ и рассматриваются проявления, подходы к диагностике и терапии в условиях поликлинической практики. Ведение пациентов с ФГ должно быть основано на эффективной коммуникации между врачом и пациентом с использованием методов психотерапии, создании индивидуальной стратегии лечения, включающей вестибулярную гимнастику, реабилитацию, применение фармакотерапии, основанной на доказательных исследованиях, с обоснованием патогенетических механизмов ведущей роли серотонинергической системы в нейромедиаторном дисбалансе. На основании представленной в научной литературе доказательной базы и клинического опыта применения можно считать целесообразным назначение препарата Веспирейт® всем группам пациентов с ФГ для снижения симптомов головокружения и неустойчивости, восстановления ощущения баланса тела, редукции тревожной и вегетативной симптоматики.

Ключевые слова: хроническое головокружение; функциональное головокружение; персистирующее постуральное перцептивное головокружение; неустойчивость; буспирон; вестибулярная реабилитация.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для цитирования: Гусева АЛ, Косивцова ОВ, Парфенов ВА. Хроническое функциональное головокружение: рациональные подходы к диагностике и лечению в поликлинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):104–112. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-104-112>

Chronic functional dizziness: rational approaches to diagnosis and treatment in outpatient practice

Guseva A.L.^{1,2}, Kosivtsova O.V.³, Parfenov V.A.³

¹Acad. B.S. Preobrazhensky Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No.1, Healthcare Department of Moscow, Moscow; ³Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
¹18A, Zagorodnoe Shosse, Build. 2, Moscow 117152, Russia; ²8, Leninsky Prosp., Moscow 119048, Russia; ³11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Functional dizziness (FD) is defined as persistent postural perceptual dizziness and is the most common cause of chronic non-rotatory dizziness. In routine clinical practice, there are difficulties and errors in both the diagnosis and treatment of patients with FD. This article presents clinical observations of patients with FD and discusses manifestations, approaches to diagnosis and therapy in outpatient practice. Management of patients with FD should be based on effective communication between the physician and the patient using psychotherapy methods, the creation of an individual treatment strategy that includes vestibular exercises, rehabilitation, and the use of evidence-based pharmacotherapy, with justification of the pathogenetic mechanisms of the leading role of the serotonergic system in neurotransmitter imbalance. Based on the evidence presented in the scientific literature and clinical experience, it is considered appropriate to prescribe Vespireit® to all groups of patients with FD to reduce symptoms of dizziness and instability, restore a sense of balance, and reduce anxiety and vegetative symptoms.

Keywords: chronic dizziness; functional dizziness; persistent postural perceptual dizziness; buspirone; vestibular rehabilitation.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For citation: Guseva AL, Kosivtsova OV, Parfenov VA. Chronic functional dizziness: rational approaches to diagnosis and treatment in outpatient practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(5):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-104-112>

Ведение пациентов с головокружением вызывает много трудностей у врачей как амбулаторно-поликлинического звена, так и стационаров, начиная от момента постановки диагноза и до последующего динамического наблюдения [1, 2]. Больные с остро развившимся вестибулярным головокружением, как правило, экстренно госпитализируются в стационары, где примерно половине пациентов с периферической вестибулопатией ошибочно устанавливаются диагнозы сосудистой патологии головного мозга [3, 4]. Наиболее частыми причинами острого вестибулярного головокружения (ОВГ) являются доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), вестибулярный нейронит, болезнь Меньера, вестибулярная мигрень [5]. Установление цереброваскулярной патологии как причины ОВГ приводит к назначению неэффективной терапии, снижает качество жизни пациентов, приводит к формированию тревожно-фобических, тревожно-депрессивных и депрессивных расстройств, боли в области шеи, неустойчивости [6–8].

Наиболее частой причиной хронического головокружения является функциональное головокружение (ФГ). В общей популяции на долю ФГ приходится около 15–23% [9]. К сожалению, в реальной клинической практике большинству пациентов с ФГ ошибочно устанавливается диагноз «хроническая сосудистая патология головного мозга», назначается ноотропная и вазоактивная терапия, не проводится рациональная консультация и не назначается эффективная терапия ФГ [3].

В реальной клинической практике ФГ редко диагностируется, однако, когда этот диагноз устанавливается, назначается эффективное лечение, наблюдается быстрый регресс симптомов, что отражают следующие наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Н., 53 лет, обратилась в поликлинику по месту жительства на первичный прием к врачу-терапевту с жалобами на головокружение, неустойчивость при ходьбе и небольшую тревожность по поводу своего состояния; сон нормальный.

Из анамнеза известно, что пациентка страдает гипертонической болезнью в течение 3 лет, наблюдается кардиологом, получает постоянную терапию (азилсартана медоксомил 20 мг), также крайне редко (1 раз в 2–3 мес) отмечается головная боль, которую купирует ибупрофеном 400 мг с хорошим эффектом. Впервые головокружение возникло 1 мес назад на фоне эмоционального перенапряжения в связи со стрессовой ситуацией на работе, когда отметила дискомфорт, сердцебиение, шум в ушах (однократно во время повышения артериального давления — АД), головокружение и тяжесть в голове, легкую тошноту без рвоты. При измерении АД выявлено повышение до 170/100 мм рт. ст., вызвала бригаду скорой медицинской помощи. После приема моксонидина 0,3 мг АД в течение часа нормализовалось, остальные симптомы купировались. На следующий день отметила легкое головокружение, которое сохранялось в течение дня, усиливалось во время езды на обще-

ственном транспорте на работу и с работы, полностью пропало дома, когда пациентка лежала в постели. Симптомы головокружения пациентка описывает как «качания внутри головы», указывает на необходимость постоянной концентрации во время ходьбы, «чтобы не шататься». При работе за компьютером, проведении совещаний, вождении машины и плавании в бассейне «забывает про головокружение» на некоторое время, однако вскоре симптомы возобновляются. Проводит контроль АД трижды в день, однако повышение его значений выше 140/100 мм рт. ст. не регистрировала. Пациентка самостоятельно принимала глицин по 1 таблетке 3 раза в день без положительной динамики. Обратилась к врачу общей практики в связи с длительным сохранением головокружения.

При осмотре терапевтом не выявлено отклонений, АД 125/80 мм рт. ст., пульс 74 уд/мин. Спонтанный явный нистагм не выявлен. При выполнении маневра укладывания на бок головокружение и нистагм не получены. В пробе Ромберга устойчива, в усложненной пробе Ромберга — покачивание в обе стороны при закрытых глазах. На основании жалоб на постоянное невращательное головокружение в виде неустойчивости и шаткости при ходьбе, анамнеза (длительность симптомов 1 мес, возникновение их при движении и уменьшение в покое и при отвлечении внимания, ухудшение состояния в местах скопления людей), а также отсутствия нарушений при кратком нейровестибулярном исследовании поставлен предварительный диагноз: «Гипертоническая болезнь I стадии, риск 0, ХСН 0. Функциональное головокружение». С пациенткой проведена беседа с разъяснением вероятных причин развития симптомов головокружения. Рекомендовано: продолжить занятия спортом (плавание в бассейне); ежедневные занятия вестибулярной гимнастикой, включающие упражнения на тренировку вестибулоокулярного рефлекса и поддержание баланса, по 5–10 мин 2–3 раза в день; прием препарата Веспирейт 15 мг 1 раз в день; консультация кардиолога и невролога. По результатам осмотров неврологом и кардиологом и проведения суточного мониторирования АД диагноз подтвержден, других патологических симптомов не выявлено, рекомендовано продолжить прием азилсартана медоксомила 20 мг. На фоне занятий спортом, вестибулярной гимнастики, приема Веспирейта в течение 1 мес симптомы полностью регрессировали. На фоне лечения Веспирейтом побочных эффектов не отмечалось, терапию переносила хорошо, коррекция схемы антигипертензивной терапии не потребовалась. Таким образом, раннее назначение патогенетической терапии ФГ позволило добиться полного регресса значимых для пациентки субъективных симптомов головокружения и неустойчивости в течение месячного курса.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка А., 42 лет (работает два дня в офисе и три дня дома, замужем, один ребенок), обратилась в поликлинику по месту жительства на консультацию к врачу-неврологу с жалобами на периодическое головокружение (2–3 раза в день примерно по 1,5–2 ч, в течение 4 мес). Головокружение

возникает и усиливается при переходе из горизонтального положения в вертикальное и значительно нарастает при ходьбе на улице, в местах скопления людей, при поездках на общественном транспорте и взгляде на движущиеся предметы (на машины, людей в магазине). При ходьбе отмечает неустойчивость и шаткость, подташнивание и тошноту. В положении сидя симптомы уменьшаются, лежа — проходят. На фоне головокружения ощущает нервозность, беспокойство и тревожность, с сердцебиением, потливостью и нехваткой воздуха, при ходьбе опасается потерять равновесие и упасть, поэтому перестала ходить в столовую на работе и старается меньше выходить из дома и активно двигаться (график работы это позволяет), стала хуже засыпать, просыпаться среди ночи и испытывать ощущение невыспанности. Жалуются на периодическую (1–2 раза в месяц) головную боль, неинтенсивную, в течение 1–3 ч и быстро купирующуюся дополнительным назначением анальгетиков или триптана, и периодическую боль в шее, проходящую самопроизвольно или после приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Из анамнеза установлено, что в течение более чем 15 лет отмечает периодическую приступообразную головную боль. Обращалась к неврологу, был поставлен диагноз «мигрень без ауры», назначено специфическое лечение. В последний год подобранная противомигренозная терапия помогает хорошо, головная боль возникает редко (1–2 раза в месяц), приступы неинтенсивные, недлительные (1–3 ч) и быстро купируются дополнительным назначением анальгетиков или триптана. Три года назад утром, лежа при поворотах, а также при переходе из горизонтального положения в вертикальное и наоборот, ощутила эпизод головокружения по кругу с шатанием и тошнотой при ходьбе, жалобы усиливались при ходьбе, появилась тревога и нарушился сон. Головокружение и неустойчивость равновесия сохранялись в течение нескольких дней, обращалась к терапевту и неврологу, обследовалась, был назначен курс сосудисто-метаболической терапии и витаминов — без эффекта. После этого обратилась к оториноларингологу, установлен диагноз «доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, каналолитиаз правого заднего полукружного канала», и выполнен маневр Эпли с положительным эффектом, головокружение купировалось, однако небольшая неустойчивость сохранялась, в связи с чем назначалась вестибулярная гимнастика и анксиолитик (для уменьшения тревоги и нормализации сна). При контрольном осмотре через 2 нед отмечена положительная динамика, жалобы купировались. Настоящее ухудшение 4 мес назад, когда по поводу боли в шее обращалась к терапевту и неврологу, был поставлен диагноз «дорсопатия шейного отдела позвоночника — цервикалгия» и назначены НПВП и массаж с положительным эффектом (боль купировалась). Однако во время и после массажа шеи пациентка отметила болевые ощущения в шее, а также возникли головокружение, неустойчивость и пошатывание при ходьбе. Первое время вестибулярные симптомы были слабовыраженными, и пациентка не придавала им большого значения, постепенно симптоматика нарастала, и с вышеуказанными жалобами пациентка обратилась к терапевту, получала сосудисто-метаболическую терапию с небольшим кратковременным улучшением, после чего назначена консультация невролога.

По данным общего осмотра у пациентки отмечается выраженная тревога, АД 125/85 мм рт. ст., в остальном без патологических отклонений (без особенностей). При оценке

неврологического статуса установлено: проба Ромберга — покачивание в позе Ромберга без четкой латерализации, усиливающееся при закрытии глаз, походка по прямой — без отклонений, пошатывание (пациентка акцентируется), при выполнении маневра укладывания на бок головокружение и нистагм не получены, спонтанный нистагм не выявлен, в остальном без патологических отклонений. Отоневрологическое обследование (фиксация взора): данные, свидетельствующие о наличии ФГ. Оценка по шкале оценки головокружения DHI (Dizziness Handicap Inventory) — 48 баллов (нарушения средней степени).

На основании жалоб на невращательное головокружение, анамнеза, а также отсутствия нарушений при нейровестибулярном исследовании поставлен основной диагноз: «Доброкачественное пароксизмальное головокружение Н81.1. Функциональное головокружение. Другие расстройства вегетативной [автономной] нервной системы G90.8. Мигрень без ауры G43.0». Дополнительный диагноз: «Тревожный синдром, нарушения засыпания и поддержания сна (бессонница) G47.0, цервикалгия M54.2».

Триггерами развития головокружения могут являться нахождение вне дома, движение, визуально активная среда у пациентки с ДППГ в ремиссии, а также сопутствующие эмоциональные нарушения с нервозностью, тревожностью, страхом и явлениями бессонницы, в том числе связанными с периодической мигренью, другими болевыми синдромами. Учитывая клинический статус, рекомендованы ежедневные (3–4 раза в день) занятия вестибулярной гимнастикой (реабилитация) в течение 3 мес, а также увеличение физической активности (снижение и отмена ограничительного поведения). Кроме того, для мультитаргетного патогенетического лечения (с учетом необходимого минимального риска вестибулопрессивного и седативного эффектов, нарушения моторной функции), снижения и купирования вестибулярных, тревожно-фобических и вегетативных расстройств рекомендован прием препарата Веспирейт 15 мг 1 раз в день в течение 1 мес. Продолжить прием антимигренозной терапии.

Через 3 нед на фоне терапии отмечена положительная динамика, жалобы на головокружение и шаткость существенно уменьшились, пациентка стала более активной, чаще выходит на улицу, совершать пешие прогулки; тревоги, нервозности и вегетативных явлений не отмечает, сон улучшился (засыпает быстрее, почти не просыпается среди ночи). Терапию препаратом Веспирейт переносит хорошо, побочных эффектов не возникало.

Оценка по шкале оценки головокружения DHI — 34 балла (нарушения легкой степени). По результатам осмотра неврологом и проведения инструментальных и лабораторных исследований диагноз подтвержден. Рекомендовано продолжить вестибулярную гимнастику (реабилитацию) до 3 мес и терапию Веспирейтом (15 мг 1 раз в день) в течение еще 1 мес.

Через 1,5 мес отмечена положительная динамика, купировались жалобы на головокружение и шаткость, а также вегетативные симптомы (нет тошноты, сердцебиения, потливости и нехватка воздуха), восстановилась активность, выходит на улицу и ходит без ограничений. Тревоги и нервозности не отмечает, сон хороший (засыпает быстро, нет ночных пробуждений). Терапию препаратом Веспирейт переносила хорошо, побочных эффектов не установлено. Таким образом, благодаря патогенетическому лечению ФГ в течение 1,5 мес достигнуто полное купирование всех жалоб и симптомов

ФГ, а также тревожно-фобических, вегетативных проявлений и бессонницы, состояние нормализовалось и восстановилось качество жизни. Рекомендовано: продолжить лечение Веспирейтом (по 1 таблетке 1 раз в день) в течение 2 нед, далее отменить; продолжить вестибулярную гимнастику до 3 мес; активный образ жизни.

Обсуждение

В представленных наблюдениях быстрое установление диагноза, назначение эффективного лечения привели к регрессу симптомов ФГ, однако в реальной практике это наблюдается редко, потому что врачи плохо информированы о проявлениях, диагностике и лечении ФГ.

Под ФГ принято понимать синдром, включающий в себя хроническое головокружение, проявляющееся ощущениями флюктуирующего невращательного головокружения, трудности поддержания равновесия (или сохранения постуральной устойчивости), которые усиливаются в положении стоя и при ходьбе, а также при движении или мелькании окружающих предметов. В настоящее время во врачебном сообществе не сложилась единая терминология: для описания ФГ могут использоваться термины «постуральная фобическая неустойчивость», «хроническое субъективное головокружение», «зрительное головокружение» и другие формулировки. В Международную классификацию болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) введен термин «персистирующее постуральное перцептивное головокружение» (ПППГ) — недавно определенный синдром (консенсусный документ Общества Барани, 2017 г.), включающий распространенную хроническую дисфункцию вестибулярной системы и головного мозга, которая вызывает персистирующее головокружение, головокружение без вращения и/или неустойчивость. ПППГ представляет собой длительную (более 3 мес) дезадаптацию пациента и рассматривается в спектре других функциональных неврологических расстройств. Поэтому представляется, что внедрение в клиническую практику корректной терминологии и практических рекомендаций для амбулаторного приема пациента с жалобами на головокружение позволит избежать избыточной практики объяснения причин хронического головокружения фоновыми цереброваскулярными заболеваниями и дегенеративными заболеваниями позвоночника, снизит долю ошибочных диагнозов, а также обеспечит качественную помощь пациентам и рост профессиональной удовлетворенности врачей в первичном звене здравоохранения.

Согласно мнению экспертов, при выявлении у пациентов всех критериев, соответствующих ПППГ, в период до 3 мес целесообразно использовать термин «функциональное головокружение» [10].

При ведении пациентов с ФГ практикующие врачи в нашей стране могут использовать следующие варианты кодирования по МКБ-10: G90.8 — Другие расстройства вегетативной (автономной) нервной системы; G90.9 — Расстройство вегетативной нервной системы неуточненное; H81.3 — Другие периферические головокружения; H81.8 — Другие нарушения вестибулярной функции; H81.9 — Нарушение вестибулярной функции неуточненное; H82 — Вестибулярные синдромы при болезнях, классифицированных в других рубриках; R42 — Головокружение и нарушение устойчивости [10].

Поскольку в большинстве случаев у пациентов с ФГ развиваются коморбидные тревожно-фобические, тревожно-депрессивные и депрессивные расстройства, многие врачи ошибочно расценивают данное головокружение как психогенное. Консенсус экспертов подчеркивает, что термины «функциональное головокружение» и «психогенное головокружение» не являются синонимами [10]. Психогенное головокружение развивается у пациентов с психическими заболеваниями, особенно при тревожных расстройствах, при этом важно отметить, что этот термин не является нозологической единицей, не имеет четко очерченных критериев, может оказать стигматизирующее воздействие на пациента и затруднить партнерство врача и пациента при обсуждении плана лечения, поэтому, на наш взгляд, нецелесообразно его использование врачами — неврологами, терапевтами и оториноларингологами поликлинического звена. У пациентов с ФГ часто развиваются вторичные функциональные нарушения походки, тревожность, депрессивные симптомы, существенно снижается качество жизни, уменьшается двигательная активность, развивается страх падений [8, 11, 12].

В последние годы появляются публикации о сложной взаимосвязи психических расстройств и головокружения. В нескольких исследованиях продемонстрирована высокая частота встречаемости коморбидных психических расстройств при ОВГ (до 64%). Во время приступа ОВГ развиваются паника, тревога, депрессия, которые требуют оказания медицинской и психологической помощи. Психические расстройства распространены не только среди пациентов с выраженным ОВГ, но и среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена, жалующихся на рецидивирующие вестибулярные головокружения, и пациентов с хроническим головокружением [12, 13]. Развитие психических расстройств у пациентов с ОВГ повышает вероятность развития ФГ [11, 14]. Таким образом, представленные типичные варианты начала и последующего развития ФГ указывают на ценность ранней постановки корректного диагноза у пациента с жалобами на хроническое головокружение, чтобы предупредить развитие в перспективе 6–12 мес стойких коморбидных состояний, которые в рамках дифференциальной диагностики и подбора терапии потребуют уже значительной нагрузки на систему здравоохранения в результате привлечения для консультаций отоневролога, психиатра, психотерапевта и других специалистов.

Этиологические факторы, особенности патогенеза и предикторы развития ФГ продолжают изучаться как во всем мире, так и в нашей стране. Тем не менее на сегодняшний день общепризнанно, что ФГ может возникать вторично после органического заболевания или первично само по себе, при отсутствии соматических триггеров. Вторичное ФГ развивается у пациентов после перенесенного эпизода ОВГ любой этиологии (наиболее часто — после ДППГ и вестибулярной мигрени), черепно-мозговой травмы, транзиторной ишемической атаки и/или инсульта, синкопальных состояний [15]. Хорошо известно, что ФГ провоцируется зрительными стимулами (74%) — статичными и/или динамичными, движением тела (52%) и депривацией сна (38%) [16]. Предполагается, что провоцирующие факторы приводят к нарушению сенсорной интеграции у пациентов с нарушениями вестибулярной, зрительной, соматосенсорной систем в результате различных заболеваний (перифериче-

ская вестибулопатия, травма головного мозга, инсульт и др.). Возникает диссоциация между приходящими и ожидаемыми сенсорными импульсами, при этом влияние зрительных и соматосенсорных сигналов преобладает над вестибулярными [10, 17, 18]. Клинические нейровизуализационные исследования у пациентов с ФГ свидетельствуют о наличии дисбаланса в нейромедиаторных системах, вовлеченных в поддержание равновесия. Ведущую роль играют серотониновая система и продуцирующие серотонин нейроны ядра шва, которые расположены в средней части ретикулярной формации [10, 19–22].

Таким образом, научные данные о разнообразных механизмах патогенеза ФГ свидетельствуют о приоритетных возможностях фармакологической терапии и профилактики хронического головокружения с помощью препаратов, воздействующих на серотониновую систему головного мозга. Ценность такого подхода объясняется возможностью достижения основных клинических целей, ориентированных на потребности пациента, таких как стабильное и долгосрочное снижение выраженности проявлений головокружения и неустойчивости в результате восстановления функциональных связей между зонами головного мозга, ответственными за ощущения баланса и равновесия, а также коррекции когнитивно-эмоционального восприятия проявлений хронического головокружения, направленная на предупреждение формирования тревожно-депрессивных коморбидных нарушений.

Диагностика ФГ начинается со сбора жалоб и анамнеза. В первую очередь уточняют длительность и временные характеристики головокружения. Для ФГ характерно хроническое течение, т. е. постоянное присутствие симптомов [23]. Пациенты указывают, что головокружение возникает ежедневно, может усиливаться и ослабевать в течение дня в зависимости от концентрации или, наоборот, отвлечения внимания во время профессиональной деятельности, усталости, эмоционального перенапряжения и др. [24].

Значимой характеристикой ФГ является то, как пациент описывает симптомы головокружения. Это не вращательное головокружение, при котором имеется ощущение движения предметов вокруг, а именно неустойчивость, шаткость, нарушение равновесия, затуманенность, тяжесть или легкость в голове, нечеткость ориентации в пространстве или фокусировки зрения [25]. Нередко можно услышать подобные описания: «будто постоянно качаюсь на лодке», «кажется, что я могу упасть, поэтому приходится все время себя контролировать», «чувствую постоянное покачивание, даже когда стою на месте», «постоянное головокружение внутри головы», «раскачивание или бросание в разные стороны при ходьбе».

Вышеперечисленные симптомы при ФГ могут появляться и исчезать спонтанно или присутствовать постоянно при минимальной интенсивности. Как правило, усиление головокружения происходит при определенных обстоятельствах: в вертикальной позе, при активном или пассивном движении и визуальной стимуляции. Таким образом, следует уточнять у пациента, усиливаются ли симптомы, когда он стоит (по сравнению с положением лежа), при ходьбе, езде в транспорте, в больших супермаркетах, на оживленной улице, в метро, на платформе поезда или на автовокзале, в театре или большом ресторане, в помещениях с пестрыми покрытиями полов или стен [26].

Неправильно считать, что ФГ — это «диагноз исключения», который ставится после полного и тщательного обследования пациента с проведением лабораторных тестов, нейровизуализации, вестибулярного обследования, консультации узких специалистов, таких как кардиолог, эндокринолог и др. Пациент с ФГ нередко может страдать сопутствующими вестибулярными расстройствами (например, ДППГ, вестибулярной мигренью, болезнью Меньера), соматической патологией или кардиологическими заболеваниями, а также тревожными расстройствами [27]. Однако испытываемые пациентом симптомы не объясняются течением имеющегося у него заболевания. Например, пациент с болезнью Меньера описывает редкие часовые приступы вращательного головокружения с тошнотой и рвотой, а также постоянную неустойчивость при ходьбе, больше выраженную на улице, что указывает на ассоциацию болезни Меньера с ФГ.

В связи с этим очень важно строить опрос пациента с акцентированием на особенностях ФГ. Основываясь на диагностических критериях ПППГ, принятых Обществом Барани [28], для удобства и быстроты предлагаем использовать в беседе с пациентом следующие вопросы:

1. Как давно Вас беспокоит головокружение? *Комментарий: ФГ присутствует продолжительное время (недели, месяцы, годы).*
2. Присутствует ли головокружение постоянно или возникает в виде приступов? *Комментарий: для ФГ характерны ежедневная манифестация симптомов постоянного характера большей или меньшей выраженности, реже симптомы пропадают полностью на непродолжительное время.*
3. Опишите Ваше головокружение: это ощущение вращения или неустойчивость, шаткость, нарушение равновесия? *Комментарий: для ФГ характерно невращательное головокружение в виде неустойчивости.*
4. Усиливается ли головокружение стоя и при ходьбе по сравнению с положением лежа, а также в людных местах (на оживленной улице, платформе, магазине и т. д.)? *Комментарий: факторами, усиливающими симптомы при ФГ, являются вертикальная поза, активное и пассивное движение, визуальная стимуляция.*

«Красными флагами», указывающими на опасное для жизни заболевание, лежащее в основе головокружения, являются наличие в анамнезе эпизодов потери сознания, падений, судорог, симптомов очаговой неврологической симптоматики, таких как дизартрия, дисфагия, диплопия, парезы и параличи, асимметрия лица и др., постоянная рвота, отказ от еды, фебрильная температура, выраженный болевой синдром (головная боль, боль в ухе, боль в сердце и др.). Пациент с такими жалобами требует немедленного обследования в условиях приемного отделения [29].

При обращении пациента с жалобами на головокружение с характеристиками ФГ к врачу общей практики обследование начинается с исключения общесоматических заболеваний (осмотра и лабораторных обследований: общего анализа крови, биохимического анализа крови, флюорографии, электрокардиографии), консультации невролога для проведения неврологического осмотра и оторинола-

ринголога для проведения отоскопии и оценки слуха. Дополнением к стандартным осмотрам этими специалистами является клинический отоневрологический осмотр, включающий стандартный набор тестов: оценка явного и скрытого (в очках Френзеля) нистагма, тест саккад, плавного слежения, тест поворота головы (Хальмаги) и позиционные тесты для диагностики ДППГ [30].

В рамках первичного приема врача общей практики или невролога целесообразно провести три простых исследования: тест оценки явного нистагма, позиционный тест укладывания на бок, простой и усложненный тест Ромберга [31].

В ряде случаев клинический отоневрологический осмотр может дополняться инструментальными вестибулярными тестами. Наиболее широко используются видеонистагмография, видеоимпульсный тест и калорическая проба. Обоснованием для назначения таких обследований является необходимость подтверждения предполагаемых нарушений в глазодвигательных тестах, а также подозрение на двустороннюю вестибулярную гипофункцию (двустороннюю вестибулопатию), симптомы которой весьма сходны с ФГ, но обусловлены двусторонним нарушением вестибулоокулярного рефлекса. Представленные инструментальные тесты проводятся в условиях специализированного приема и важны именно для верификации более редких вестибулярных расстройств, которые могут сопутствовать ФГ, поэтому отсутствие возможности проведения таких инструментальных обследований или ожидание их проведения не являются препятствием к началу специфической терапии ФГ на этапе консультации неврологом, терапевтом или оториноларингологом в первичном амбулаторном звене.

Ведение пациентов с ФГ — длительный процесс, основанный на эффективной коммуникации между врачом и пациентом, индивидуально подобранной стратегии лечения, включающей вестибулярную реабилитацию, серотонинергические препараты и когнитивно-поведенческую терапию (КПТ). Своевременное выявление тревожно-фобических, тревожно-депрессивных или депрессивных расстройств и распознавание расстройств, требующих консультации психиатра, — необходимый навык при работе с такими пациентами.

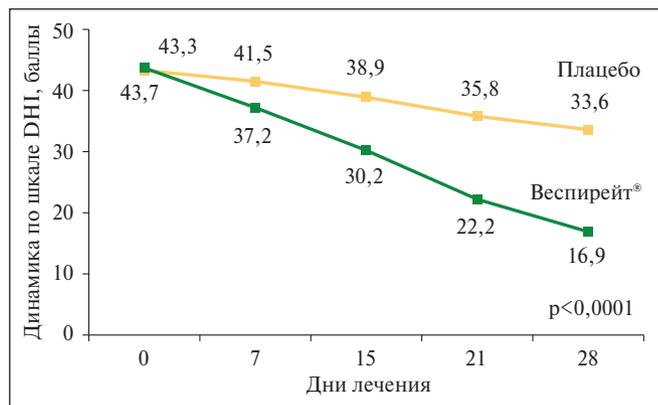
Для установления контакта с пациентом врачу-клиницисту лучше использовать «поддерживающий подход». Важно объяснить пациенту, что его симптомы реальны, не являются симуляцией и потенциально обратимы [12]. Важно подчеркнуть, что успех данного этапа во многом зависит от усилий именно клинициста, проводящего первичную консультацию пациента с жалобами на хроническое головокружение: правильное объяснение врачом механизма развития ФГ, устранение некорректных установок пациентов о связи симптомов головокружения с сопутствующей сосудистой патологией головного мозга или рентгенологическими находками в шейном отделе позвоночника позволяют предупредить катастрофизирующее отношение пациента к своему состоянию и настроить его на позицию сотрудничества при обсуждении плана лечения, независимо от возможности проведения КПТ или готовности к ней. На последующих сессиях специалист по КПТ помогает пациенту выявить и скорректировать искаженные, дезадаптивные убеждения о его заболевании [12].

В комплексной немедикаментозной терапии важную роль играет самостоятельное выполнение пациентом вестибулярной гимнастики. Выполнение комплекса вестибулярной реабилитации способствует адаптации вестибулярной системы. Любое движение приводит к поступлению сигналов в головной мозг от периферического вестибулярного аппарата, позволяет анализировать имеющиеся ошибки, особенно когда эти сигналы поступают под контролем зрения и проприоцепции. Активизируются процессы компенсации, даже при отсутствии полного восстановления функции вестибулярной системы. Компенсация происходит за счет других систем: зрительная система позволяет стабилизировать взор, проприоцепция — улучшить баланс [32].

Если у пациента 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. Проведенные междисциплинарные обсуждения экспертов рекомендуют широкое персонализированное использование вестибулярной реабилитации в комплексной терапии различных заболеваний, проявляющихся головокружением [33]. Выбор упражнений зависит от интенсивности головокружения, возраста пациента, сопутствующей патологии и физического состояния. Рекомендуются программы с движениями головы и глаз (тренировка вестибулоокулярного рефлекса), упражнения на баланс (тренировка вестибулоspинальных рефлексов, поддержания позы, координации).

Применение медикаментозной терапии совместно с выполнением программ вестибулярной реабилитации и проведением КПТ составляют основу наиболее эффективного комплексного подхода ведения пациентов с ФГ [10]. При выборе средств медикаментозной терапии необходимо учитывать имеющиеся данные о патогенезе и роли серотонинергической системы в дисбалансе нейромедиаторов при ФГ.

В контексте соответствия представленным целевым свойствам рациональной технологии для лечения и профилактики ФГ можно обратить внимание на лекарственный препарат Веспирейт® из группы серотониновых агентов, содержащий действующее вещество буспирон в форме таблеток с пролонгированным высвобождением 15 мг (зарегистрирован в России в 2023 г. по показанию «функциональное головокружение») [10, 34, 35]. Фармакологические эффекты буспилона как парциального агониста 5-HT_{1A}-рецепторов обусловлены восстановлением функциональной коммуникации в нейронных связях, исполняющих в качестве медиатора серотонин, дофамин и норадреналин. Такой мультитаргетный профиль действия буспилона в пролонгированной лекарственной форме обеспечивает не только субъективное облегчение разнообразных ощущений головокружения и неустойчивости при ФГ, но и редукцию тревоги благодаря анксиоселективным свойствам препарата. В отличие от противотревожных средств, направленных на мишень ГАМК, буспирон не проявляет выраженных седативно-снотворных свойств и не обладает миорелаксирующими свойствами, не вызывает толерантности и зависимости [10, 34, 35]. По сравнению с антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина клинические эффекты



Динамика терапевтического ответа при назначении препарата Веспирейт® по сравнению с плацебо в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании
Therapeutic response dynamics when prescribing Vespireit® compared to placebo in a double-blind, randomised, controlled study

буспилона развиваются в более ранние сроки и не сопровождаются усилением тревоги и вегетативными проявлениями в начале курса терапии; кроме того, для буспилона не характерны симптомы отмены при завершении курса терапии, которые часто наблюдаются при приеме антидепрессантов. Данные свойства обеспечивают хороший профиль переносимости буспилона в пролонгированной лекарственной форме и не приводят к усилению неустойчивости и падениям, особенно у пациентов старшей возрастной группы с сопутствующими заболеваниями. Мультимодалное влияние буспилона на всем протяжении вестибулоокулярных и вестибулоспиальных рефлексов может реализовать стимулирующее действие препарата на процессы вестибулярной компенсации [10, 34–36]. Таким образом, представленные механизмы действия препарата Веспирейт® (буспирон) в пролонгированной лекарственной форме обеспечивают понимание клинических эффектов восстановления вестибулярных функций в терапии ФГ [10, 34, 35].

Поскольку в большинстве случаев у пациентов с ФГ развиваются коморбидные тревожно-фобические, тревожно-депрессивные и депрессивные расстройства, которые значительно снижают качество жизни и приводят к ограничению активности, целесообразно назначить специфическое лечение для купирования данных симптомов. В арсенале практикующего врача в настоящее время имеются таблетки буспилона с пролонгированным высвобождением – Веспирейт® 15 мг для назначения пациентам с ФГ. Эффективность препарата Веспирейт® при ФГ обусловлена его противотревожным и антифобическим действием, способствующим уменьшению тревоги, страха, возбуждения и постоянного тревожного контроля за устойчивостью из-за возможного падения, коррекцией вегетативных нарушений. Препарат применяется 1 раз в день с минимальным курсом 28 дней, что не приводит к полипрагмазии у пациентов с полиморбидностью и повышает комплаентность [10, 34, 35]. Проведенное клиническое исследование III фазы продемонстрировало, что снижение проявлений головокружения наступает уже к 7-му дню приема препарата Веспирейт®, при этом клинический эффект препарата нарастал на протяжении всего курса терапии и к 28-му дню лечения проявления головокружения (по шкале DHI) уменьшились на 61,3% по сравнению с начальным уровнем (см. рисунок) [35].

Заключение

На основании представленной в научной литературе доказательной базы и формируемого клинического опыта применения в реальной практике можно считать целесообразным назначение препарата Веспирейт® всем группам пациентов с ФГ для облегчения симптомов головокружения и неустойчивости, восстановления ощущения баланса тела. Также важно обратить внимание на возможность раннего назначения препарата Веспирейт® для профилактики формирования ФГ после перенесенного ОВГ с выраженной тревожной и вегетативной симптоматикой с целью предупреждения катастрофизации резидуальных симптомов и исхода в хронический вестибулярный синдром, часто отягощаемый тревожно-фобическими и тревожно-депрессивными расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Гусева АЛ. Приступы головокружения: дифференциальная диагностика и подходы к терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(34):16-21. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-34-16-21
- Гусева АЛ. Vertigo attacks: differential diagnosis and approaches to therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(34):16-21. (In Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-34-16-21
- Косивцова ОВ, Замерград МВ. Головокружение в неврологической практике (общие вопросы диагностики и лечения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(1):48-51. doi: 10.14412/2074-2711-2012-361
- Kosivtsova OV, Zamergrad MV. Vertigo in neurological practice (common problems of diagnosis and treatment). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1):48-51. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2012-361
- Замерград МВ. Возрастные аспекты диагностики и лечения головокружения: Дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2015.
- Zamergrad MV. Age-Related Aspects of Diagnosis and Treatment of Dizziness: Dis. ... Doct. Med. Sci. Moscow; 2015. (In Russ.)
- Абдулина ОВ. Частота, причины, лечение и прогноз острого вестибулярного головокружения в неотложной неврологии: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2007.
- Abdulina OV. Frequency, Causes, Treatment, and Prognosis of Acute Vestibular Dizziness in Emergency Neurology: Dis. ... Cand. Med. Sci. Moscow; 2007. (In Russ.)
- Макаров СА, Гусева АЛ. Диагностика и лечение головокружения в клинической практике. *Медицинский алфавит*. 2023;(21):23-9. doi: 10.33667/2078-5631-2023-21-23-9
- Makarov SA, Guseva AL. Diagnosis and treatment of dizziness and vertigo in clinical practice. *Medical Alphabet*. 2023;(21):23-9. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2023-21-23-9
- Косивцова ОВ, Старчина ЮА, Шоев БА. Коморбидные расстройства и их возможная профилактика у пациентов с вестибулярным головокружением. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(6):112-7. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-112-117

- Kosivtsova OV, Starchina YuA, Shoev BA. Comorbid disorders and their possible prevention in patients with vestibular vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):112-7. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-112-117
7. Самородская ИВ, Андреев ЕМ, Заратьянц ОВ и др. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных 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. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24
8. 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. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2023-466-73
9. Lopez-Gentili LI, Kremenchtzky M, Salgado P. Analisis estadístico de 1.300 pacientes con mareo vertigo. Causas mas frecuentes [A statistical analysis of 1300 patients with dizziness-vertigo. Its most frequent causes]. *Rev Neurol*. 2003 Mar 1-15;36(5):417-20. (In Spanish)
10. Замерград МВ, Парфенов ВА, Остроумова ОД и др. Функциональное головокружение: от диагностических критериев к клиническому 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. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-4-13
11. Макаров СА. Функциональное головокружение, ассоциированное с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением: проспективное клинико-психологическое исследование: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2022. Makarov SA. Functional dizziness associated with benign paroxysmal positional vertigo: a prospective clinical and psychological study: Dis. ... Cand. Med. Sci. Moscow; 2022. (In Russ.)
12. 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
13. 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
14. 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
15. Habs M, Strobl R, Grill E, et al. Primary or secondary chronic functional dizziness: does it make a difference? A DizzyReg study in 356 patients. *J Neurol*. 2020;267(Suppl 1):212-22. doi: 10.1007/s00415-020-10150-9
16. Bittar RS, 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
17. Castro P, Bancroft MJ, Arshad Q, Kaski D. Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) from Brain Imaging to Behaviour and Perception. *Brain Sci*. 2022 Jun 8;12(6):753. doi: 10.3390/brainsci12060753
18. Li K, Si L, Cui B, et al. Altered intra- and inter-network functional connectivity in patients with persistent postural-perceptual dizziness. *Neuroimage Clin*. 2020;26:102216. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102216
19. Soto E, Vega R, Sesena E. Neuropharmacological basis of vestibular system disorder treatment. *J Vestib Res*. 2013;23(3):119-37. doi: 10.3233/VES-130494
20. Han L, Wu KL, Kwan PY, et al. 5-HT1A receptor-mediated attenuation of synaptic transmission in rat medial vestibular nucleus impacts on vestibular-related motor function. *J Physiol*. 2021 Jan;599(1):253-67. doi: 10.1113/JP282313
21. McCall AA, Miller DM, Yates BJ. Descending Influences on Vestibulospinal and Vestibul sympathetic Reflexes. *Front Neurol*. 2017 Mar 27;8:112. doi: 10.3389/fneur.2017.00112
22. Dieterich M, Brandt T. Central vestibular networking for sensorimotor control, cognition, and emotion. *Curr Opin Neurol*. 2024 Feb 1;37(1):74-82. doi: 10.1097/WCO.0000000000001233
23. Staab JP. Chronic subjective dizziness. *Continuum (Minneapolis)*. 2012 Oct;18(5 Neuro-otology):1118-41. doi: 10.1212/01.CON.0000421622.56525.58
24. Popkirov S, Staab JP, Stone J. Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): a common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness. *Pract Neurol*. 2018 Feb;18(1):5-13. doi: 10.1136/practneurol-2017-001809
25. Bisdorff A, Von Brevern M, Lempert T, Newman-Toker DE. Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestib Res*. 2009;19(1-2):1-13. doi: 10.3233/VES-2009-0343
26. Bronstein AM. Visual vertigo syndrome: clinical and posturography findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Nov;59(5):472-6. doi: 10.1136/jnnp.59.5.472
27. Дюкова ГМ, Крюков АИ, Макаров СА и др. Способ прогнозирования развития функционального головокружения после приступа доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):120-5. doi: 10.17116/jnevro2021121051120
- Dyukova GM, Kryukov AI, Makarov SA, et al. A method for prediction functional dizziness after benign paroxysmal positional vertigo. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5):120-5. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro2021121051120
28. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Barany Society. *J Vestib Res*. 2017;27(4):191-208. doi: 10.3233/VES-170622
29. Tarnutzer AA, Kerkeni H, Diener S, et al. Diagnosis and treatment of vertigo and dizziness: Interdisciplinary guidance paper for clinical practice. *HNO*. 2025 Jun 17. (In Engl.) doi: 10.1007/s00106-025-01599-z
30. Пальчун ВТ, Гусева АЛ, Чистов СД, Левина ЮВ. Отоневрологическое обследование пациента с головокружением. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(5):60-6. doi: 10.17116/otorino201580560-66
- Pal'chun VT, Guseva AL, Chistov SD, Levina YuV. The otoneurological examination of a patient suffering from dizziness. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2015;80(5):60-6. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201580560-66
31. Амелин АВ, Лиленко СВ, Замерград МВ и др. Ведение пациента с жалобами на головокружение на первичном приеме. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(10):658-65. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-8
- Amelin AV, Lilenko SV, Zamergrad MV, et al. Patient management with complaints of vertigo at the first visit. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(10):658-65. (In Russ.) doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-8
32. 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
33. Иванова ГЕ, Кунельская НЛ, Парфенов ВА и др. Вестибулярная реабилитация в комплексной терапии вестибулярного головокружения (согласованное мн-

ние 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. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-114-121
 34. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением 15 мг. ЛП-№(002822)-(РГ-РУ). General characteristics of the medicinal

product (GCMР) of Vespireit®, prolonged-release tablets 15 mg. LP-No. (002822)-(RG-RU). (In Russ.)

35. Замерград МВ, Парфенов ВА, Агафьина АС и др. Эффективность и безопасность препарата Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, у пациентов с функциональным головокружением: результаты двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового рандомизированного клинического исследования фазы III. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):20-34. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-20-34

Zamergrad MV, Parfenov VA, Agafina AS, et al. Efficacy and safety of Vespireit® (buspirone) prolonged-release tablets (PR) 15 mg in the therapy of patients with functional dizziness: results of the double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized, phase 3 clinical trial. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):20-34. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-20-34

36. Loane C, Politis M. Buspirone: what is it all about? *Brain Res*. 2012 Jun 21;1461:111-8. doi: 10.1016/j.brainres.2012.04.032

Поступила / отрецензирована / принята к печати
 Received / Reviewed / Accepted
 13.06.2025 / 22.09.2025 / 23.09.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Гусева А.Л. <http://orcid.org/0000-0002-7988-4229>
 Косивцова О.В. <https://orcid.org/000-0001-5827-9428>
 Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Индивидуальный подбор терапии посттравматического стрессового расстройства в парадигме партнерских отношений с пациентом, случаи из практики



Васильева А.В.^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²кафедра психотерапии, медицинской психологии и сексологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; ²Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) сегодня находится в центре внимания специалистов. Практические специалисты указывают на необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики, для подтверждения диагноза необходимо не только наличие стрессового воздействия в анамнезе, но и соответствие необходимым диагностическим критериям. Современные исследования в реальном мире направлены на аккумуляцию больших баз клинических случаев для их оценки с помощью машинного обучения и других инновационных методов, а также создания алгоритмов персонализированной терапии. В статье представлены два клинических случая ПТСР, связанных со смертью близких людей. В первом случае описываются симптомы репереживания, связанные с потерей супруга на специальной военной операции, выделяются триггеры, провоцирующие развитие интрузий, описываются симптомы психофизиологического возбуждения и избегания контакта с травматическими стимулами. Подробно представлен процесс совместного с пациентом принятия решения о выборе терапии при наличии в анамнезе негативного опыта приема антидепрессантов. Второй случай посвящен развитию ПТСР в связи с тем, что пациент стал непосредственным свидетелем неожиданной смерти значимого для него человека. Представлено подробное описание симптомов репереживания, выделен низкий уровень социальной поддержки, являющийся важным фактором риска развития ПТСР. Продемонстрирован фрагментарный характер воспоминаний о травматическом событии. Дополнительно представлены симптомы психофизиологического возбуждения и избегания. В обоих случаях приводятся данные динамики состояния во время последующих визитов. Приводится алгоритм совместного с пациентом обсуждения подходящей для него терапии. В условиях реальной клинической практики модель совместного принятия решения, когда терапия подбирается с учетом мнения пациента, помогает существенно повысить приверженность лечению.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство; тревога; психофизиологическое возбуждение; клинический случай; сетевой анализ; исследования в реальном мире; клинические рекомендации; анксиолитики; этифоксин.

Контакты: Анна Владимировна Васильева; annavdoc@yahoo.com

Для цитирования: Васильева А.В. Индивидуальный подбор терапии посттравматического стрессового расстройства в парадигме партнерских отношений с пациентом, случаи из практики. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):113–120. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-113-120>

Individual selection of therapy for post-traumatic stress disorder in the paradigm of partnership with the patient, clinical case study Vasilieva A.V.^{1,2}

¹V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg;

²Department of Psychotherapy, Medical Psychology and Sexology, I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

¹3, Bekhtereva St., St. Petersburg 192019, Russia; ²41, Kirochnaya St., St. Petersburg 191015, Russia

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is currently the focus of attention among specialists. Practitioners point to the need for thorough differential diagnosis; to confirm the diagnosis, it is necessary not only to have a history of stressful exposure, but also to meet the necessary diagnostic criteria. Current real-world studies are focused on accumulating large databases of clinical cases for evaluation using machine learning and other innovative methods, as well as creating algorithms for personalized therapy. The article presents two clinical cases of PTSD associated with the death of loved ones. The first case describes the symptoms of re-experiencing associated with the loss of a spouse in a special military operation, identifies triggers that provoke the development of intrusions, and describes symptoms of psychophysiological arousal and avoidance of contact with traumatic stimuli. The process of joint decision-making with the patient on the choice of therapy in the presence of a history of negative experience with antidepressants is presented in detail. The second case is devoted to the development of PTSD due to the fact that the patient was a direct witness to the unexpected death of the important one. A detailed description of the symptoms of re-experiencing is provided, and a low level of social support, which is a significant risk factor for the development of PTSD, is highlighted. The fragmentary nature of mem-

ories of the traumatic event is demonstrated. Additionally, symptoms of psychophysiological arousal and avoidance are presented. In both cases, data on the dynamics of the condition during subsequent visits are provided. An algorithm for discussing the appropriate therapy with the patient is presented. In real clinical practice, the model of joint decision-making, when therapy is selected taking into account the patient's opinion, helps to significantly increase adherence to treatment.

Keywords: post-traumatic stress disorder; anxiety; psychophysiological arousal; clinical case; network analysis; real-world studies; clinical guidelines; anxiolytics; etifoxine.

Contact: Anna Vladimirovna Vasilieva; annavdoc@yahoo.com

For citation: Vasilieva AV. Individual selection of therapy for post-traumatic stress disorder in the paradigm of partnership with the patient, clinical case study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(5):113–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-113-120>

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) сегодня, наверное, является наиболее часто упоминаемым психиатрическим диагнозом в нашей стране, как среди специалистов, так и в средствах массовой информации и поисковых запросах пользователей сети Интернет. Такая популярность обуславливает его неоправданно расширенное толкование, игнорирование необходимых диагностических критериев, что приводит к негативным терапевтическим, социальным и экономическим последствиям [1, 2].

В настоящее время также активно критикуются используемые классификации психических расстройств с их операциональным подходом, построенным на количественной оценке симптомов, без учета их соотношений. Диагноз ПТСР получил критическую оценку, поскольку при использовании его определения в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го издания (DSM-5) было получено 636 120 вариантов, что может негативно повлиять на идентификацию значимых биомаркеров. Вместе с тем было указано на ограниченность доказательных исследований эффективности терапии ПТСР [3].

В связи с этим перспективным является использование сетевого анализа для поиска причинно-следственных связей между симптомами, при котором появляется возможность объединения нейробиологических, индивидуально-психологических и поведенческих характеристик в единую сетевую модель. Теория графов (сетевой анализ) позволяет выявить связь между психопатологическими симптомами, общие паттерны, характерные для различных расстройств, определить наиболее значимые симптомы сети, выступающие в качестве индукторов для манифестации других симптомов, обозначить наиболее значимые мишени терапии. Задачей будущих исследований является вопрос о том, в какой степени воздействие на «центральный симптом» определяет динамику состояния пациента. Это требует серьезного пересмотра дизайнов протоколов существующих рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Другое направление сетевых исследований — оценка роли воспаления в патогенезе ПТСР, как и многих других психических расстройств. Имеются данные о связи хронического системного воспаления и переживания травматического опыта, независимо от наличия диагноза. Также были выявлены связи между воспалением, симптомами ПТСР и компонентами метаболического синдрома. Ученые пришли к выводу о необходимости проведения дальнейших лонгитюдных исследований [4–6].

Сегодня в дискуссии о наиболее подходящих дизайнах исследований, посвященных прогнозу ожидаемого ответа на лечение, много говорится о необходимости более четко понимать не общий эффект терапии, а вероятный прогноз у конкретного пациента в процессе терапии и в катамнезе, что требует разработки необходимого набора клинических, индивидуально-психологических и демографических индикаторов и психометрических инструментов. Общепринято, что данные метаанализов формально имеют один из самых высоких уровней доказательности в иерархии научных исследований, поскольку в метаанализе обобщаются результаты большой базы исследований и, с точки зрения методологии, снижается влияние случайных ошибок и индивидуальных особенностей отдельных исследовательских дизайнов. Однако и здесь нельзя исключить воздействие «человеческого фактора», который существенно влияет на отбор работ и корректность методологии анализа [7].

Актуальной проблемой остается улучшение диагностики и выявляемости психических расстройств в практическом здравоохранении. Так, данные опроса, проведенного Российским обществом психиатров, показали, что более половины специалистов не используют в своей рутинной практике Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) для обоснования постановки диагноза [8].

Анализ отдельных клинических случаев позволяет находить практические решения в области лечения психических расстройств, сокращая разрыв между наукой и практикой. Примером такого подхода является разработка клинических рекомендаций по лечению депрессии с коморбидными психическими расстройствами, в том числе и ПТСР. По этому пути пошла Французская ассоциация биологической психиатрии и нейропсихофармакологии: при работе над клиническими рекомендациями были подготовлены наглядные описания клинических случаев с тщательно собранными анамнестическими данными, которые затем оценивали ведущие эксперты [9, 10].

Изучение клинического случая было взято за основу для выделения мишеней для разработки цифровых интервенций в области психического здоровья, направленных на улучшение психического благополучия среди молодых взрослых в Швеции. Его всесторонняя экспертная оценка, по мнению ученых, позволила выявить специфику целого комплекса факторов: переживаний, внешних условий и проигнорированных потребностей в области психического здоровья и благополучия, глубоко понять сильные стороны и трудности поколения Z своей страны [11].

В отношении ПТСР специалисты говорят о том, что, несмотря на активное изучение этой патологии, которое способствовало улучшению понимания ее патогенеза, поиск эффективных терапевтических решений продолжает быть актуальной задачей, и это требует использования дополнительных исследовательских возможностей [12, 13].

Есть основания полагать, именно база клинических случаев, проанализированная с помощью возможностей машинного обучения и других современных методов анализа данных, поможет в решении данной проблемы [14].

Клиническое наблюдение 1

Пациентка 46 лет обратилась с жалобами на сниженное настроение, ощущение эмоционального онемения, трудности в выполнении повседневных дел, сложности в поддержании отношений с другими людьми, сердцебиение, ощущение сдавления в груди, головокружение, диспноэ, наваливающиеся гиперреалистичные диссоциативные состояния, в которых она повторно переживает ситуацию опознания тела мужа, который погиб на специальной военной операции (СВО). Такое часто происходит, когда пациентка видит на улицах билборды с портретами героев, из-за этих состояний она перестала смотреть телевизор, но иногда симптомы реперевживания возникают спонтанно — «на ровном месте». Может проснуться из-за дурных снов похожего содержания, потом долго не может заснуть из-за тахикардии, боится, что это никогда не закончится. Стала раздражительной, несдержанной, что сильно мешает работе; очень обеспокоена своим состоянием.

Описанные жалобы развились постепенно в течение 2 мес после похорон мужа. Пациентка думала, что со временем должно стать, наоборот, легче; появление симптоматики сильно напугало ее, ходила в церковь, но это не помогло. По совету школьного психолога обратилась к психотерапевту. Ранее обращалась к неврологу после рождения второго ребенка: совсем не было сил, плохо спала; был поставлен диагноз послеродовой депрессии и назначен антидепрессант (какой, не помнит), но из-за сильной тошноты бросила принимать его, началось лето — и все прошло само.

Анамнез жизни: родилась в полной семье, воспитывалась строго, была ответственной, неуверенной в себе, хорошо училась, всегда старалась все заранее предусмотреть. После школы поступила в педагогический вуз, по специальности — учитель физики, всю жизнь работает в одной школе. Вышла замуж потому, что было уже пора, а других кандидатов не было. Прожила в браке 17 лет, имеет двоих детей подросткового возраста. Отношения в паре были достаточно формальные, «жили как соседи», муж мало участвовал в решении семейных проблем, самостоятельно принял решение подписать контракт, пациентку очень обидело, что она узнала об этом постфактум. Процедура опознания произвела очень сильное впечатление, не могла поверить в происходящее, была «как в тумане», при этом отдельные эпизоды ситуации всплывают в памяти с пугающей яркостью. Ничего подобного раньше переживать не приходилось.

Психический статус: ориентирована всесторонне правильно, без психопродуктивной симптоматики, в контакт вступает, отвечает по существу, оперирует логическими конструкциями. Настроение снижено, без суточного колебания аффекта и проявлений чрезмерного горевания, ситуатив-

ная реактивность сохранена, оживляется, когда рассказывает об успехах сына, аппетит достаточный. Сон с нарушенным засыпанием, боится повторения кошмарных сновидений, время от времени из-за них просыпается, потом долго не может уснуть. Периодически возникают флешбэки, связанные с процедурой опознания, о самом травматическом опыте помнит отрывочно. Имеются выраженные симптомы психофизиологического возбуждения, сердцебиение, головокружение, диспноэ, потливость; суицидальные и опасные тенденции отрицает.

Оценка по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS): шкала тревоги — 15 баллов, шкала депрессии — 9 баллов; по Шкале тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) — 27 баллов, что говорит о наличии выраженных тревожных нарушений.

Активно обозначила, что не будет принимать антидепрессанты. Пациентке был рекомендован Стрезам (этифоксин) в дозе 150 мг/сут (по 1 капсуле 3 раза в день) в качестве медикаментозной терапии, от психотерапии отказалась, сказала, что пока не готова ни с кем об этом разговаривать.

Пришла на повторный прием через 2 нед, отмечает, что стало значительно легче на душе, плохие сны снятся, но, если просыпается, легко засыпает снова, симптомы реперевживания стали менее яркими, нет таких сердцебиений, стало легче включаться в работу, уменьшилась раздражительность, считает, что таблетки действуют.

Оценка по HADS: шкала тревоги — 9 баллов, шкала депрессии — 7 баллов; по HARS — 18 баллов, что говорит об улучшении состояния, но все еще наличии субклинически выраженной тревоги.

При осмотре через месяц все еще беспокоится, что не может полностью подавить эти неприятные воспоминания, которые перестали ее пугать, стала более включенной в работу, настроение большую часть дня нормальное, симптомы психофизиологического возбуждения практически отсутствуют, если и возникают кратковременно, пациентка может с ними справляться, рассматривает для себя возможность участия в группе психологической поддержки для родственников героев СВО.

Оценка по HADS: шкала тревоги — 3 балла, шкала депрессии — 3 балла; по HARS — 7 баллов, что говорит об отсутствии значимо выраженных симптомов тревоги и депрессии.

Большие трудности представляет своевременная диагностика ПТСР, связанных с не такими очевидными для массового сознания чрезвычайными стрессовыми событиями. Поэтому считаем целесообразным привести подробное описание следующего клинического случая.

Клиническое наблюдение 2

Пациент 41 года обратился с жалобами на сердцебиение, ощущения перебоев в области сердца, пульсацию сосудов, приливы жара к голове, диспноэ, боль в области сердца, чувство сдавления в груди, страх потери рассудка, периодически на ровном месте возникает ощущение, что снова возвращается в тот день, когда на его глазах во время совещания умер от инфаркта (как потом выяснилось) начальник департамента; повторное переживание этого события возникает снова и снова, что вызывает у пациента дискомфорт. Также жалуется

на нарушения сна: трудно заснуть, только начинает засыпать, но его будто выталкивает из сна, может среди ночи проснуться с приступом тахикардии, потом долго не удается заснуть, утром нет чувства бодрости. Выраженного снижения настроения не отмечает, но говорит о том, что стал меньше общаться с друзьями, трудно поддерживать общие разговоры: они не понимают, что жизнь может быть такой хрупкой, много обсуждают пустяковые проблемы. Стал больше времени проводить в одиночестве, обижается на жену, что она совсем не понимает, как ему плохо.

Ранее к специалистам в области психического здоровья не обращался, всегда был целеустремленным, самостоятельным человеком, был ориентирован на карьерный рост, периодически возникали стрессовые нагрузки, связанные с рабочей деятельностью, снимал напряжение с помощью алкоголя. По словам пациента, употреблял не больше, чем все вокруг.

Анамнез заболевания: около 3 мес назад на совещании, которое носило довольно напряженный характер, совершенно неожиданно для всех в середине своего выступления начальник упал и умер. Пациент сильно переживает, что он не может вспомнить в деталях, как именно это произошло; отдельные моменты — как к нему подбежал коллега или приезд скорой — помнит очень ярко, но четкую последовательность событий не помнит. При этом отдельные сцены носят очень яркий характер, иногда помимо его воли просто «наваливаются» на него, что очень тревожит пациента. Говорит, что не может взять себя в руки, пытался заставить себя выкинуть этот день из головы, просто не думать об этом, но ничего не получается. Считает, что вначале он, как и все, был «в шоке» от случившегося, это нормально, но то, что со временем, где-то месяца через полтора после похорон, у него постепенно развилась вышеописанная симптоматика, его очень беспокоит. У других нет таких состояний, они не могут понять, что с ним, из-за этого тяготеет к общению на работе, хотя раньше всегда старался со всеми дружить. По поводу своего состояния обращался к кардиологу, прошел обследование, патологии выявлено не было, специалист порекомендовал обратиться к неврологу, «полечить нервы». Затем был направлен к психотерапевту.

Анамнез жизни: единственный ребенок в семье, отношения с родителями описывает как дружеские, но без особой эмоциональной теплоты. Мать приехала из небольшого сибирского города покорять «культурную столицу» и довольно быстро «грамотно» вышла замуж за своего начальника. Однако она считала нужным делать карьеру самой, поэтому, когда пациенту было 3 года, его отправили жить к бабушке. Он рос активным любопытным мальчиком, что сильно не нравилось бабушке, и она все время повторяла, что «он доведет ее до инфаркта», до сих пор хорошо помнит запахи корвалола в ее квартире. Перед школой вернулся к родителям, было трудно привыкать к новым порядкам, постепенно адаптировался, но настоящих друзей не завел. Образование высшее экономическое, своей карьерой доволен. В данной компании работает около 10 лет, рос в компании параллельно с покойным шефом, который был для него примером для подражания. Последние 5 лет проживает в гражданском браке, отношения с женой хорошие, считает, что все держится на налаженном быте и гармоничных сексуальных отношениях. Сейчас стыдно перед женой, что не может взять себя в руки.

Психический статус: ориентирован всесторонне правильно, без психопродуктивной симптоматики, в контакт

вступает, отвечает по существу, оперирует логическими конструкциями, вежлив, опрятен, испытывает трудности в описании своего эмоционального состояния и выделении личностных качеств (просит дать ему список, из которого можно было бы выбрать характеристики), настроение снижено, с преобладанием тревожного аффекта и выраженными симптомами психофизиологического возбуждения, которые усиливают тревогу. Периодически спонтанно (в некоторых случаях — когда встречает людей, похожих на скончавшегося шефа) развиваются интрузии по типу флешбэков. Обеспокоен своим состоянием и тем, как оно может повлиять на работу, без суточного колебания аффекта; ситуативная реактивность сохранена; оживает, когда рассказывает о последнем отпуске. Сон нарушен, есть трудности засыпания, периодически просыпается с приступами тахикардии, не может потом уснуть, по утрам нет чувства бодрости. Аппетит и либидо достаточные. Внимание привлекаемо, истоцаемо, память сохранна, воспоминания о травматическом событии носят фрагментарный характер, имеются трудности сосредоточения. Без опасных и суицидальных тенденций на момент осмотра.

Оценка по HADS: шкала тревоги — 16 баллов, шкала депрессии — 9 баллов; по HARS — 29 баллов, что говорит о наличии выраженных тревожных нарушений.

Диагноз: ПТСР.

От приема рекомендованных в качестве препаратов первой линии антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) пациент категорически отказался из-за вероятных побочных эффектов, связанных с негативным влиянием на сексуальную функцию; также сообщил, что у него нет возможности посещать сеансы психотерапии, но был бы заинтересован «пройти психообразование» самостоятельно. Согласился принимать анксиолитики; с учетом эпизодов злоупотребления алкоголем был выбран небензодиазепиновый препарат Стрезам (этифоксин), назначен в дозе 200 мг/сут (по 2 капсулы 2 раза в день) для купирования тревоги, страха, внутреннего напряжения, симптомов психофизиологического возбуждения.

При повторном приеме через 2 нед пациент сообщил, что стал чувствовать себя лучше, ему очень помогло, что врач на приеме проявил уважение, обсудил с ним варианты лечения, объяснил ему суть расстройства, а затем он смог прочитать о нем самостоятельно, что симптомы реперезживания связаны с мощным стрессовым воздействием, когда он стал свидетелем внезапной смерти довольно молодого значимого для него человека, и что это нормально — иметь о таком сильном потрясении фрагментарные воспоминания. Ознакомившись со своим диагнозом, он отметил, что, действительно, изменения частоты сердечных сокращений и ощущения в области сердца приводили к усилению флешбэков. Также ему очень помог прием препарата, поскольку проявления симптомов психофизиологического возбуждения заметно уменьшились, тревога за свое состояние стала значительно меньше. Реперезживание возникает, особенно когда пациент приходит на работу, встречается с секретарем шефа или листает документы с его заметками, но, по словам пациента, «он стал меньше проваливаться в это состояние», оно перестало его так сильно пугать, стал меньше пытаться контролировать свои мысли. Пациент также отмечает нормализацию сна: быстрее засыпает, есть ночные пробуждения, но нет таких сердцебиений, довольно быстро засыпает снова, по утрам

стал чувствовать себя бодрее. Стало проще концентрироваться на рабочих задачах. Отмечает некоторую отстраненность от окружающих, иногда бывают мысли, «зачем так напрягаться, если все может в один момент закончиться», говорит, что от такого настроения очень помогает интимная близость с женой, дает возможность почувствовать себя нормальным, каким всегда был.

Оценка по HADS: шкала тревоги — 9 баллов, шкала депрессии — 5 баллов; по HARS — 16 баллов, что говорит об улучшении состояния, но все еще наличии субклинически выраженной тревоги.

На приеме через месяц предьявляет жалобы на очень редкие отдельные эпизоды тревоги, с которыми справляется самостоятельно, соматовегетативные нарушения практически не беспокоят, решили с женой завести ребенка, оформить отношения, увлечен новыми перспективами.

Оценка по HADS: шкала тревоги — 2 балла, шкала депрессии — 2 балла; по HARS — 6 баллов, что говорит об отсутствии тревожных расстройств.

Обсуждение

Представленные клинические случаи указывают на то, что такой мощный стрессор, как смерть другого человека, может выступать в качестве триггера развития ПТСР, это соответствует и списку основных стрессоров, представленных в МКБ-10 и МКБ-11. Многочисленные исследования говорят о частой манифестации ПТСР у лиц, которые стали свидетелями смерти другого человека, даже малознакомого [15–17].

В таких случаях требуется проведение тщательной дифференциальной диагностики с другими расстройствами, которые могут возникнуть в подобной ситуации, такими как пролонгированная реакция горя, тревожно-депрессивное или фобическое тревожное расстройство. Именно выявление в клинической картине симптомов переживания (что было установлено в обоих случаях), а не просто мыслей, связанных с травматическим событием, является ключевым для верной постановки диагноза. Следует отметить, что в проведенных сетевых анализах симптоматической структуры ПТСР была получена высоконадежная сеть симптомов, где именно флешбэки и психологические реакции на ассоциированные с травмой стимулы были определены в качестве центральных узлов. Топология сети ПТСР значительно отличалась от выборки пациентов, переживших травматическое событие, с отдельными симптомами ПТСР; анализ направленных ациклических графов выделил ключевую роль симптомов переживания. В представленных случаях мы можем идентифицировать усиление симптомов в ответ как на внешние, так и на внутренние стимулы, к которым относятся телесные сенсации [18].

Дифференциальная диагностика ПТСР может быть трудной задачей. В исследовании, посвященном выявлению представленности и сочетанию психопатологических симптомов и синдромов и анализу этапов диагностики психических расстройств у участвовавших в СВО военнослужащих, проведенном в одной из наиболее крупных психиатрических больниц г. Москвы, специалисты указывают на наличие взаимосвязи между психической травмой, воздушно-волновой травмой головного мозга (контузией), тяжелым и длительным психофизическим напряжением,

обуславливающим развитие не только ПТСР, но и других психических расстройств. Наличие общих перекрестных симптомов с другими психическими расстройствами в значительной степени затрудняет диагностику ПТСР, при этом многие пациенты не соответствуют в полной мере диагностическим критериям ПТСР. Поэтому в представленных клинических случаях не только была выявлена связь развития расстройства с воздействием травматического фактора чрезвычайной силы, но и проводилась тщательная диагностика в соответствии с набором симптомов, обозначенных в МКБ-10 [19].

Терапевтическая тактика в описанных случаях опиралась на утвержденные в 2023 г. отечественные клинические рекомендации и стандарты по лечению ПТСР, в которых были учтены как результаты международных исследований, так и отечественный клинический опыт. Рекомендованный список лекарственных препаратов был дополнен средствами, которые уже много лет активно используются в повседневной клинической практике в Российской Федерации при лечении тревожных расстройств для решения конкретных задач, таких как купирование приступов усиления тревоги, уменьшение выраженности соматовегетативных нарушений, вегетостабилизация, коррекция поведения. Дополнительно была подчеркнута необходимость тщательного сбора алкогольного анамнеза перед назначением классических бензодиазепинов. Второй клинический случай как раз является типичным примером самолечения посредством употребления алкоголя для снятия тревоги и внутреннего напряжения, где мы не можем говорить о сформированной алкогольной зависимости, однако специалисту в таких случаях стоит воздержаться от назначения классических бензодиазепинов и выбрать анксиолитики из другой группы [20–22].

Клинические рекомендации выделяют первую линию терапии, основываясь на результатах РКИ. Но следует подчеркнуть, что они оценивают эффект лечения в целом, без выделения наиболее подходящего симптоматического профиля для назначения того или иного препарата, что является ограничением для принятия решения в конкретном клиническом случае. Кроме того, научные проекты обычно ограничены по времени, поэтому в них редко возникают проблемы приверженности лечению, с которыми сталкивается специалист при проведении длительной терапии в условиях реальной практики. В описанных случаях у пациентов были свои субъективные возражения для приема препаратов первой линии, которые специалист не может игнорировать, добиваясь приверженности лечению. Дополнительно следует отметить, что ни один из препаратов в исследованиях не показал таргетного действия на стержневые симптомы ПТСР или усиление эффекта экспозиционной психотерапии. Препараты из группы СИОЗС были признаны золотым стандартом, однако в рутинной клинической практике только 20–30% пациентов достигают полной ремиссии, что определяет необходимость индивидуального подбора психофармакологического лечения [23].

Представленные случаи являются примером реализации персонализированного подхода, т. е. учета индивидуальных не только генетических, но и психологических характеристик пациентов, социальных факторов, а также предпочтений пациентов в отношении существующих возмож-

ностей лечения. Этот подход активно обсуждается в профессиональной литературе; врачи разных специальностей, в том числе кардиологи, подчеркивают, что «для выбора оптимальной лечебной программы важно учитывать интересы и позицию пациента, механизмы формирования симптомов, коморбидные соматические и психические состояния, временные аспекты болезни, прогнозные оценки, роль окружающей среды и наследственности». Международные клинические рекомендации подчеркивают их рекомендательный, а не строго обязательный характер, принимая во внимание существующие ограничения при их составлении и необходимость учета всего комплекса специфических для конкретного пациента факторов для принятия наиболее качественного клинического решения с учетом интересов больного [24].

В представленных случаях, с учетом имеющейся симптоматики и личных предпочтений и возражений пациентов, в качестве фармакотерапии был выбран небензодиазепиновый анксиолитик Стрезам (этифоксин), который включен в клинические рекомендации по ПТСР и генерализованному тревожному расстройству, применяется для лечения тревоги и связанных с ней психосоматических расстройств, для устранения тревоги, страха, внутреннего напряжения, раздражительности [25, 26]. Он продемонстрировал свою эффективность в лечении связанных со стрессом расстройств адаптации как в нашей стране, так и за рубежом. Терапевтическая доза Стрезама составляет 150–200 мг/сут, курс приема — от нескольких дней до 4–6 нед в зависимости от состояния больного. Препарат может быть использован в сочетании с психотерапией, такая длительность приема (4–6 нед) позволяет достичь стабилизации состояния, обучить пациента навыкам эмоциональной регуляции и провести экспозицию.

Фармакологическое действие Стрезама (этифоксина) осуществляется за счет двойного комплементарного механизма действия на ГАМКА-рецепторы, за счет чего улучшается ГАМК-ергическая передача импульса. При прямом воздействии на ГАМКА-рецептор путем аллостерической модуляции этифоксин связывается с β_2 - и β_3 -субъединицами рецептора (на участках, отличных от места связывания бензодиазепинов). Такой селективный эффект позволяет избежать типичных для бензодиазепинов побочных реакций. Дополнительно этифоксин усиливает биосинтез нейростероидов, также модулирующих активность ГАМК-рецепторов, активируя белок-транслокатор TSPO (также известный как периферический рецептор бензодиазепинов — PBR). Белок TSPO поддерживает транспорт холестерина в митохондриях для его преобразования в прегненолон и другие нейростероиды. Если высокоселективное модулирование активности ГАМК-рецепторов обеспечивает эффективное снижение тревоги, реакций вздрагивания, гипервигилитета и внутреннего напряжения, что может также опосредованно уменьшать выраженность нарушений сна, то стимулирование этифоксином метаболизма нейростероидов посредством активации белка-транспортера TSPO является важным механизмом реализации его анксиолитического, анальгетического, нейропластического, нейропротективного и нейротрофического действия. Стрезам (этифоксин) стимулирует рост нейритов за счет увеличения экспрессии мРНК и белка фактора роста глии GDNF. Хемореактивное моделирова-

ние молекулы этифоксина продемонстрировало, что уменьшение нежелательных реакций определяется меньшей по сравнению с бензодиазепинами степенью взаимодействия молекулы этифоксина с серотониновыми, ацетилхолиновыми, адренергическими и другими рецепторами нейромедиаторов. Дополнительно оно продемонстрировало, что Стрезам способен оказывать также противовоспалительное (за счет антигистаминового и антилейкотриенового эффекта), противоболоевого и противосудорожного действия. Некоторые нейростероиды, уровень биосинтеза которых существенно повышается под влиянием этифоксина, являются эндогенными анальгетиками. Воздействие этифоксина на поясничный отдел спинного мозга снижало возбудимость ноцицептивных нейронов. Этифоксин-индуцированная анальгезия сопровождалась снижением активации микроглии и уровня провоспалительных медиаторов. Нейропластическое, нейротрофическое и нейропротекторное действие Стрезама также опосредовано нейростероидным механизмом.

К редким побочным эффектам препарата относятся незначительная сонливость, проявляющаяся в первые дни приема и исчезающая самостоятельно в процессе лечения, и кожные реакции; к очень редким — аллергические реакции, острые реакции гиперчувствительности, гепатит, маточные кровотечения у женщин, принимающих оральные контрацептивы, и лимфоцитарный колит. Стрезам не оказывает избыточного седативного действия и отрицательного влияния на когнитивные функции, что свойственно бензодиазепинам, при этом в сравнительных исследованиях с последними он продемонстрировал не меньшую эффективность при лучшем профиле безопасности [27–42].

Стрезам (этифоксин) может быть средством выбора для пациентов, склонных к злоупотреблению алкоголем. Возможно его использование в комбинированной терапии с другими средствами [43, 44].

Заключение

Лечение ПТСР является непростой терапевтической задачей, где необходимо в каждом конкретном случае определять соотношение психо- и фармакотерапии. Основой для выделения первой линии терапии при разработке клинических рекомендаций становится анализ базы доказательных исследований, в первую очередь РКИ, а также систематических обзоров и метаанализов. Одновременно с этим следует признать, что выборки пациентов, участвующих в этих проектах, существенно отличаются от пациентов обычной рутинной практики. Хорошо известно, что в такие научные проекты не следует включать пациентов с истерической акцентуацией характера или тех, кто, по мнению исследователей, имеет высокий риск выбывания из исследования; также не включаются пациенты с коморбидной патологией. В настоящее время в научном сообществе растет число публикаций, посвященных предвзятостям и систематическим отклонениям, снижающим фактическую доказательность проводимых РКИ [45–50]. Специалисты с большим практическим опытом в лечении боевой психической травмы и ПТСР, в частности, пишут о том, что «лечение ПТСР должно носить индивидуальный характер, так как невозможно достигнуть положительных клинических эффектов без учета личностных особенностей пациента и возможной коморбидной патологии» [51].

1. Васильева АВ. Посттравматическое стрессовое расстройство в центре международных исследований: от «солдатского сердца» к МКБ-11. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(10):72-81. doi: 10.17116/jnevro202212210172
Vasileva AV. Post-traumatic stress disorder in the focus of international research: from soldier heart to ICD-11. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(10):72-81. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202212210172
2. Wimalawansa SJ. Causes and risk factors for post-traumatic stress disorder: the importance of right diagnosis and treatment. *Asian J Med Sci*. 2014;5(2):1-13. doi: 10.3126/ajms.v5i2.8537
3. Bryant RA. Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. *World Psychiatry*. 2019;18(3):259-69. doi: 10.1002/wps.20656
4. Moodley A, Womersley JS, Swart PC, et al. A network analysis investigating the associations between posttraumatic stress symptoms, markers of inflammation and metabolic syndrome. *J Psychiatr Res*. 2023 Sep;165:105-14. doi: 10.1016/j.jpsychires.2023.07.018
5. Lawn RB, Murchland AR, Kim Y, et al. Trauma, psychological distress and markers of systemic inflammation among US women: A longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology*. 2022 Nov;145:105915. doi: 10.1016/j.psyneuen.2022.105915
6. Петрова НН, Бутома БГ, Дорофейкова МВ. Потенциальные биомаркеры посттравматического стрессового расстройства. *Психиатрия*. 2021;19(3):90-9. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-3-90-99
Petrova NN, Butoma BG, Dorofeykova MV. Potential Biomarkers of Posttraumatic Stress Disorder. *Psychiatry (Moscow)*. 2021;19(3):90-9. (In Russ.) doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-3-90-99
7. Bandelow B, Reitt M, Röver C, et al. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015 Jul;30(4):183-92. doi: 10.1097/YIC.000000000000078
8. Мартынихин ИА. Использование МКБ-10 для диагностики психических расстройств в России, согласно Национальной статистике и обзору опыта психиатров. *Consort Psychiatricum*. 2021;2(2):35-44. doi: 10.17816/CP69
Martynikhin IA. The Use of ICD-10 for Diagnosing Mental Disorders In Russia, According to National Statistics and a Survey of Psychiatrists' Experience. *Consortium Psychiatricum*. 2021;2(2):35-44. (In Russ.) doi: 10.17816/CP69
9. Bennabi D, Yrondi A, Charpeaud T, et al. Clinical guidelines for the management of depression with specific comorbid psychiatric conditions French recommendations from experts (the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental). *BMC Psychiatry*. 2019 Jan 30;19(1):50. doi: 10.1186/s12888-019-2025-7
10. Samalin L, Abbar M, Courtet P, et al. French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology task force: formal consensus for the prescription of depot antipsychotics. *Encephale*. 2013;39(Suppl 4):189-203. doi: 10.1016/S0013-7006(13)70121-0
11. Karaba Bäckström M, Girdler S, Jonsson U, et al. 'Navigating a lonely road to adulthood with an ever-changing map': a framework and case study protocol exploring the transition to adulthood, mental health literacy and occupational balance among Swedish young adults. *PLoS One*. 2025 Jul 22;20(7):e0327617. doi: 10.1371/journal.pone.0327617
12. Крюков ЕВ, Шамрей ВК, Марченко АА и др. Посттравматическое стрессовое расстройство: эволюция взглядов. *Психиатрия*. 2023;21(4):57-71. doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-4-57-71
Kryukov EV, Shamrey VK, Marchenko AA, et al. Post-Traumatic Stress Disorder: Evolution of Views. *Psychiatry (Moscow)*. 2023;21(4):57-71. (In Russ.) doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-4-57-71
13. Фастовцов ГА, Искандаров РР, Бурцев АА. Посттравматическое стрессовое расстройство и аддиктивное поведение: попытка осмысления их взаимосвязи путем изучения распространенности, атипичности и факторов риска в России и за рубежом. *Наркология*. 2019;18(12):65-71. doi: 10.25557/1682-8313.2019.12.65-71
Fastovtsov GA, Iskandarov RR, Burtsev AA. Post-traumatic stress disorder and addictive behavior: an attempt to understand their relationship by studying the prevalence, atypicality and risk factors in russia and abroad. *Narkologiya*. 2019;18(12):65-71. (In Russ.) doi: 10.25557/1682-8313.2019.12.65-71
14. Kazdin AE. Single-case experimental design. Evaluating intervention in research and clinical practice. *Behav Res Ther*. 2019;117:3-17. doi: 10.1016/j.brat.2018.11.015
15. Atwoli L, Stein DJ, Williams DR, et al. Trauma and posttraumatic stress disorder in South Africa: analysis from the South African Stress and Health Study. *BMC Psychiatry*. 2013 Jul 3;13:182. doi: 10.1186/1471-244X-13-182
16. Setlack J, Brais N, Keough M, Johnson EA. Workplace violence and psychopathology in paramedics and firefighters: mediated by posttraumatic cognitions. *Can J Behav Sci*. 2021;53:211-20. doi: 10.1037/cbs0000240
17. Hoell A, Kourmpeli E, Dressing H. Work-related posttraumatic stress disorder in paramedics in comparison to data from the general population of working age. A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2023 Mar 9;11:1151248. doi: 10.3389/fpubh.2023.1151248
18. Lazarov A, Suarez-Jimenez B, Levi O, et al. Symptom structure of PTSD and comorbid depressive symptoms – a network analysis of combat veteran patients. *Psychol Med*. 2020;50(13):2154-70. doi: 10.1017/S0033291719002034
19. Рябинина ДА, Зоркина ЯА, Резник АМ и др. Анализ проблем диагностики боевого посттравматического стрессового расстройства в психиатрическом стационаре. *Психиатрия*. 2025;23(2):19-31. doi: 10.30629/2618-6667-2025-23-2-19-31
Riabinina DA, Zorkina YaA, Reznik AM, et al. Analysis of Problems Associated with Diagnostics Combat Post-Traumatic Stress Disorder in a Psychiatric Hospital. *Psychiatry (Moscow)*. 2025;23(2):19-31. (In Russ.) doi: 10.30629/2618-6667-2025-23-2-19-31
20. Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2023;24(2):79-117. doi: 10.1080/15622975.2022.2086295
21. Караваева ТА, Васильева АВ, Идрисов КА и др. Посттравматическое стрессовое расстройство. Клинические рекомендации МЗ РФ, ID:753, 2023. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/753_1 (дата обращения 15.09.2025).
Karavaeva TA, Vasilyeva AV, Idrisov KA, et al. Post-traumatic stress disorder. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, ID: 753, 2023. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/753_1 (accessed 15.09.2025).
22. Радионов ДС, Караваева ТА. Взаимосвязь тревожных расстройств и употребления алкоголя: предикторы и прогностическое моделирование. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2025;59(3):99-109. doi: 10.31363/2313-7053-2025-3-1092
Radionov DS, Karavaeva TA. The relationship between anxiety disorders and alcohol use: predictors and predictive modeling. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2025;59(3):99-109. (In Russ.) doi: 10.31363/2313-7053-2025-3-1092
23. Berger W, Mendlowicz MV, Marques-Portella C, et al. Pharmacologic alternatives to antidepressants in posttraumatic stress disorder: a systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Mar 17;33(2):169-80. doi: 10.1016/j.pnpb.2008.12.004
24. Белялов ФИ. Подходы к персонализированной терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(3):418-24. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-418-424
Belyalov FI. Approaches to Personalized Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):418-24. (In Russ) doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-418-424
25. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Стрезам®. Instructions for use of the medicinal product Strezam®. (In Russ.)
26. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/753_1 (дата обращения 01.09.2025).
Clinical Guidelines of the Ministry of Health of Russia. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/753_1 (accessed 01.09.2025). (In Russ.)
27. Nuss P, Ferreri F, Bourin M. An update on the anxiolytic and neuroprotective properties of etifoxine: from brain GABA modulation to a whole-body mode of action. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 Jul 3;15:1781-95. doi: 10.2147/NDT.S200568
28. Stein D. Etifoxine versus alprazolam for the treatment of adjustment disorder with anxiety: a randomized controlled trial. *Adv Ther*. 2015 Jan;32(1):57-68. doi: 10.1007/s12325-015-0176-6

29. Servant D, Graziani P, Moysse D, Parquet P. Treatment of adjustment disorder with anxiety: efficacy and tolerance of etifoxine in a double blind controlled study. *Encephale*. 1998 Nov-Dec;24(6):569-74.
30. Nguyen N, Fakra E, Pradel V, et al. Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. *Hum Psychopharmacol*. 2006 Apr;21(3):139-49.
31. Торшин ИЮ, Громова ОА, Семенов ВА, Гришина ТР. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований этифоксина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):106-12. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-106-112
- Torshin IYu, Gromova OA, Semenov VA, Grishina TR. Systematic analysis of fundamental and clinical studies of etifoxine. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):106-12. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-106-112
32. Bouillot C, Bonnefoi F, Liger F, Zimmer L. A microPET comparison of the effects of etifoxine and diazepam on flumazenil uptake in rat brains. *Neurosci Lett*. 2016 Jan 26;612:74-9. doi: 10.1016/j.neulet.2015.11.042
33. Choi Y, Kim K. Etifoxine for pain patients with anxiety. *Korean J Pain*. 2015 Jan;28(1):4-10. doi: 10.3344/kjp.2015.28.1.4
34. Do Rego JL, Vaudry D, Vaudry H. The nonbenzodiazepine anxiolytic drug etifoxine causes a rapid, receptor-independent stimulation of neurosteroid biosynthesis. *PLoS One*. 2015 Mar 18;10(3):e0120473. doi: 10.1371/journal.pone.0120473
35. Verleye M, Heulard I, Gillardin J. The anxiolytic etifoxine protects against convulsant and anxiogenic aspects of the alcohol withdrawal syndrome in mice. *Alcohol*. 2009 May;43(3): 197-206. doi: 10.1016/j.alcohol.2009.02.003
36. Dai T, Zhou X, Li Y, et al. Etifoxine promotes glia-derived neurite outgrowth in vitro and in vivo. *J Reconstr Microsurg*. 2014 Jul;30(6):381-8. doi: 10.1055/s-0034-1381751
37. Girard C, Liu S, Adams D, et al. Axonal regeneration and neuroinflammation: roles for the translocator protein 18 kDa. *J Neuroendocrinol*. 2012 Jan;24(1):71-81. doi: 10.1111/j. 1365-2826.2011.02215.x
38. Громова ОА, Торшин ИЮ. Систематизированный анализ результатов фундаментальных и клинических исследований этифоксина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5):48-56. doi: 10.17116/jnevro202312305148
- Gromova OA, Torshin IYu. Systematic analysis of fundamental and clinical studies of etifoxine. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(5):48-56. (In Russ.)
39. Aouad M, Petit-Demouliere N, Goumon Y, Poisbeau P. Etifoxine stimulates allopregnanolone synthesis in the spinal cord to produce analgesia in experimental mononeuropathy. *Eur J Pain*. 2014;18(2):258-68.
40. Аронов ПВ, Бельская ГН, Черепакхин ДИ. Возможности применения эффективной противотревожной терапии в практике врача-невролога. *Медицинский совет*. 2024;18(12):45-51. doi: 10.21518/ms2024-316
- Aronov PV, Belskaya GN, Cherepakhin DI. The possibilities of using effective anti-anxiety therapy in the practice of a neurologist. *Medical Council*. 2024;18(12):45-51. (In Russ.) doi: 10.21518/ms2024-316
41. Захаров ВВ. Когнитивные нарушения: практикум для неврологов и психиатров. Москва: ПрофМедПресс; 2025. 52 с.
- Zakharov VV. Cognitive Impairments: A Workshop for Neurologists and Psychiatrists. Moscow: ProfMedPress; 2025. 52 p. (In Russ.)
42. Медведев ВЭ, Котова ОВ, Беляев АА. Нейростероиды: возможности терапии тревожных расстройств. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2024;(3):16-22.
- Medvedev VE, Kotova OV, Belyaev AA. Neurosteroids: the possibilities of therapy for anxiety disorders. *Modern Therapy in Psychiatry and Neurology*. 2024;(3):16-22. (In Russ.)
43. Васильева АВ, Караваева ТА, Радионов ДС. Алгоритм лекарственной терапии посттравматического стрессового расстройства. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2023;57(3):80-91. doi: 10.31363/2313-7053-2023-762
- Vasileva AV, Karavaeva TA, Radionov DS. Pharmacotherapy algorithm for post-traumatic stress disorder. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2023;57(3):80-91. (In Russ.) doi: 10.31363/2313-7053-2023-762
44. Васильева АВ. Посттравматическое стрессовое расстройство – от травматического невроза к МКБ-11: особенности диагностики и подбора терапии. *Медицинский совет*. 2023;(3):94-108. doi: 10.21518/ms2023-083
- Vasileva AV. Post-traumatic stress disorder – from traumatic neurosis to ICD-11: features of diagnosis and selection of therapy. *Medical Council*. 2023;(3):94-108. (In Russ.) doi: 10.21518/ms2023-083
45. Mickenautsch S, Yengopal V. Selection Bias Risk in Randomized Controlled Trials Rated as Low Bias Using Risk of Bias, Version 2 (RoB2) Tool. *Cureus*. 2024 Jul 1;16(7):e63581. doi: 10.7759/cureus.63581
46. Wood L, Egger M, Gluud LL, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2008 Mar 15;336(7644):601-5. doi: 10.1136/bmj.39465.451748.AD
47. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open Med*. 2009;3(3):e123-30.
48. Page MJ, Higgins JP, Clayton G, et al. Empirical Evidence of Study Design Biases in Randomized Trials: Systematic Review of Meta-Epidemiological Studies. *PLoS One*. 2016 Jul 11;11(7):e0159267. doi: 10.1371/journal.pone.0159267
49. Hicks A, Fairhurst C, Torgerson DJ. A simple technique investigating baseline heterogeneity helped to eliminate potential bias in meta-analyses. *J Clin Epidemiol*. 2018 Mar; 95:55-62. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.10.001
50. Mickenautsch S, Yengopal V. A Test Method for Identifying Selection Bias Risk in Prospective Controlled Clinical Therapy Trials Using the I2 Point Estimate. *Cureus*. 2024 May 15;16(5):e60346. doi: 10.7759/cureus.60346
51. Шамрей ВК, Лыткин ВМ, Баразенко КВ, Зун СА. О динамике развития проблемы посттравматического стрессового расстройства. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2023;(1):68-77. doi: 10.25016/2541-7487-2023-0-1-68-77
- Shamrey VK, Lytkin VM, Barazenko KV, Zun SA. PTSD development and dynamics. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2023;(1):68-77. (In Russ.) doi: 10.25016/2541-7487-2023-0-1-68-77

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
15.07.2025 / 30.09.2025 / 01.10.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Биокодекс». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

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

Васильева А.В. <https://orcid.org/0000-0002-5116-836X>