

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

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Заместитель главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. А.А. Белкин (Екатеринбург)

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

д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)

д.м.н., проф. А.Н. Бойко (Москва)

к.м.н., доцент А.М. Бурно (Москва)

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)

д.м.н. Б.А. Волель (Москва)

д.м.н. Л.И. Волнова (Екатеринбург)

д.м.н., проф. С.И. Гаврилова (Москва)

д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)

д.м.н. В.В. Захаров (Москва)

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

д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)

к.м.н., доцент В.Э. Медведев (Москва)

к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)

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

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. И.С. Преображенская (Москва)

д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)

д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)

д.м.н., проф. А.В. Фоякин (Москва)

EDITORIAL BOARD

Prof. A.A. Belkin, MD (Ekaterinburg)

Prof. G.N. Bel'skaya, MD (Chelyabinsk)

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

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

A.M. Burno, PhD (Moscow)

D.S. Danilov, MD (Moscow)

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

Prof. S.I. Gavrilova, MD (Moscow)

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

Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)

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

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

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

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

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

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

I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)

A.P. Rachin, MD (Smolensk)

Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)

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

B.A. Volei, MD (Moscow)

L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)

Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)

V.V. Zakharov, MD (Moscow)

Журнал издается при научной поддержке ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), включен в реферативную базу

Scopus

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

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

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

2021, том 13, №

1

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:
115093, Москва, Партиный 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 представлен в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru>
на сайте: <http://nnp.ima-press.net>

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. 2021;13(1):1–164.

Подписано в печать 17.02.2021.

Отпечатано в типографии ООО «Принт Хаус».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ

Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н., Доронина О.Б., Захаров В.В., Колоколов О.В., Котов С.В., Корсунская Л.Л., Кутлубаев М.А., Ласков В.Б., Левин О.С., Парфенов В.А.

Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии	4
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Коберская Н.Н., Яхно Н.Н., Гридин В.Н., Смирнов Д.С.

Влияние сердечно-сосудистых факторов риска на доумеренное когнитивное снижение в среднем и пожилом возрасте	13
---	----

Башлачев М.Г., Евзиков Г.Ю., Парфенов В.А.

Клинические проявления, диагностика и хирургическое лечение компрессионной невропатии общего малоберцового нерва на уровне головки малоберцовой кости	18
---	----

Кулеш А.А., Нуриева Ю.А., Сыромятников Л.И.

Причины ишемического инсульта у пациентов моложе 45 лет: анализ данных регионального сосудистого центра	24
---	----

Багирова У.А., Чернуха Е.Г., Филатова Е.Г.

Особенности болевого синдрома при генитальном эндометриозе и мигрени	31
--	----

Дадашева М.Н., Золотовская И.А., Горенков Р.В., Дадашева К.Н., Лебедева Д.И.

Оценка эффективности и переносимости нафтидрофурила в терапии хронической ишемии головного мозга	38
--	----

Искра Д.А., Ковальчук В.В., Баранцевич Е.Р.

Роль патогенетической терапии при диабетической полиневропатии	44
--	----

Гапешин Р.А., Баранцевич Е.Р., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Гаврилова Е.А., Пушкарев М.С., Яковлев А.А., Гавриченко А.В., Смочилин А.Г.

Астения у пациентов, страдающих хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией	51
--	----

Ковальчук В.В.

Роль новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в прогрессировании и развитии сосудистых заболеваний головного мозга. Грамотный выбор средств патогенетической терапии – залог успеха лечения и профилактики. Взгляд специалиста из «красной зоны»	57
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Кочубинская Ю.В., Михайлов В.А., Стулов И.К., Ананьева Н.И., Ситник Л.И.

Поведенческий вариант лобно-височной деменции: клиническое наблюдение	67
---	----

Головачева В.А., Головачева А.А., Парфенов В.А., Табеева Г.Р., Романов Д.В., Осипова В.В., Кацарава З.

Когнитивно-поведенческая терапия в лечении хронической мигрени: описание клинического случая	74
--	----

Дороженко И.Ю.

Депрессии в период пандемии COVID-19 (разборы клинических случаев)	81
--	----

Данилов Д.С., Котик (Мацнева) М.Е., Яковлева И.И.

Отказ психически больных от еды и тактика их ведения	87
--	----

ОБЗОРЫ

Жмылёва П.В., Табеева Г.Р., Сергеев А.В.

Детские эквиваленты мигрени	94
-----------------------------------	----

Замерград М.В., Морозова С.В.

Современные подходы к медикаментозному лечению вестибулярного головокружения	101
--	-----

Меркин А.Г., Акинфиева С.С., Мартюшев-Поклад А.В., Белоскурская О.П., Динов Е.Н., Островский С.Л., Комаров А.Н., Захарова О.Ю., Кажин В.А., Никифоров И.А., Гловер М.

Тревожность: феноменология, эпидемиология и факторы риска на фоне пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19)	107
---	-----

Старчина Ю.А., Захаров В.В.

Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии	113
--	-----

Залялова З.А.

Доброкачественный эссенциальный блефароспазм: эпидемиология, клинические проявления, патофизиология, ботулинотерапия	119
--	-----

Остроумова Т.М., Черноусов П.А., Кузнецов И.В.

Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19	126
--	-----

Шишкова В.Н., Адашева Т.В.

Хроническая ишемия головного мозга и головная боль у пациентов в практике терапевта	131
---	-----

КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТНОГО СОВЕЩАНИЯ

Касаткин Д.С., Хачанова Н.В., Алифирова В.М., Бойко А.Н., Бахтиярова К.З., Власов Я.В., Давыдовская М.В., Евдошенко Е.П., Сиверцева С.А.

Новые возможности терапии у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом препаратом сипонимод	138
--	-----

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В., Сардарян И.С., Федотова Л.Э., Лиманова О.А.

Ноцицепция: роли витамина D	145
-----------------------------------	-----

Торшин И.Ю., Громова О.А., Нечаева Г.И., Рейер И.А., Загородний Н.В.

Систематический анализ молекулярно-биологических механизмов поддержки хондроитина сульфатом метаболизма соединительной ткани	154
--	-----

ЮБИЛЕЙ

ЮБИЛЕЙ	163
--------------	-----

EXPERT RECOMMENDATIONS

Kulesh A.A., Emelin A.Yu., Bogolepova A.N., Doronina O.B., Zakharov V.V., Kolokolov O.V., Kotov S.V., Korsunskaya L.L., Kutlubaev M.A., Laskov V.B., Levin O.S., Parfenov V.A.

Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage 4

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Koberskaya N.N., Yakhno N.N., Gridin V.N., Smirnov D.S.

Influence of cardiovascular risk factors on pre-mild cognitive decline at middle and old age 13

Bashlachev M.G., Evzikov G.Yu., Parfenov V.A.

Clinical manifestations, diagnosis, and surgical treatment of compressive common peroneal neuropathy at the level of the fibular head 18

Kulesh A.A., Nurieva Yu.A., Syromyatnikova L.I.

Causes of ischemic stroke in patients younger than 45 years: analysis of data from the regional vascular center 24

Bagirova U.A., Chernukha E.G., Filatova E.G.

Features of pain syndrome in genital endometriosis and migraine. 31

Dadasheva M.N., Zolotovskaya I.A., Gorenkov R.V., Dadasheva K.N., Lebedeva D.I.

Evaluation of the efficacy and tolerability of naftidrofuryl in the therapy of chronic cerebral ischemia 38

Iskra D.A., Kovalchuk V.V., Barantsevich E.R.

Role of pathogenetic therapy for diabetic polyneuropathy 44

Gapeshin R.A., Barantsevich E.R., Rudenko D.I., Stuchevskaya T.R., Gavrilova E.A., Pushkaryov M.S., Yakovlev A.A., Gavrichenko A.V., Smochilin A.G.

Fatigue in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy 51

Kovalchuk V.V.

The role of the new coronavirus infection (COVID-19) in the progression and development of cerebrovascular diseases.

A competent choice of pathogenetic treatment is the key to success in treatment and prevention.

An expert's view from the 'red zone' 57

CLINICAL OBSERVATIONS

Kotsyubinskaya Yu.V., Mikhailov V.A., Stulov I.K., Ananyeva N.I., Sitnik L.I.

The behavioral variant of frontotemporal dementia: a clinical case 67

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Parfenov V.A., Tabeeva G.R., Romanov D.V., Osipova V.V., Katsarava Z.

Cognitive behavioral therapy in the treatment of chronic migraine: a clinical case report 74

Dorozhenok I.Yu.

Depression during the COVID-19 pandemic (analysis of clinical cases). 81

Danilov D.S., Kotik (Matsneva) M.E., Yakovleva I.I.

Food refusal in mentally ill patients and their management tactics 87

REVIEWS

Zhmylyova P.V., Tabeeva G.R., Sergeev A.V.

Pediatric migraine equivalents 94

Zamergrad M.V., Morozova S.V.

Modern approaches to drug treatment for vestibular vertigo 101

Merkin A.G., Akinfieva S.S., Martyushev-Poklad A.V., Beloskurskaya O.P., Dinov E.N., Ostrovsky S.L., Komarov A.N., Zakharova O.Yu., Kazhin V.A., Nikiforov I.A., Glover M.

Anxiety: phenomenology, epidemiology, and risk factors during the novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic 107

Starchina Yu.A., Zakharov V.V.

Cognitive impairment in hypertension 113

Zalyalova Z.A.

Benign essential blepharospasm: epidemiology, clinical manifestations, pathophysiology, botulinum toxin therapy. 119

Ostroumova T.M., Chernousov P.A., Kuznetsov I.V.

Cognitive impairment in COVID-19 survivors 126

Shishkova V.N., Adasheva T.V.

Chronic cerebral ischemia and headache in patients in primary care physician's practice 131

CONSENSUS OF EXPERT MEETING

Kasatkin D.S., Khachanova N.V., Alifirova V.M., Boyko A.N., Bakhtiyarova K.Z., Vlasov Ya.V., Davydovskaya M.V., Evdoshenko E.P., Sivertseva S.A.

New possibilities of siponimod therapy in patients with secondary progressive multiple sclerosis 138

EXPERIMENTAL STUDIES

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Putilina M.V., Sardaryan I.S., Fedotova L.E., Limanova O.A.

Nociception: the roles of vitamin D 145

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Nechaeva G.I., Reier I.A., Zagorodny N.V.

Systematic analysis of molecular biological mechanisms for supporting connective tissue metabolism with chondroitin sulfate 154

JUBILEE

. 163

Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии

Кулеш А.А.¹, Емелин А.Ю.², Боголепова А.Н.³, Доронина О.Б.⁴, Захаров В.В.⁵, Колоколов О.В.⁶, Котов С.В.⁷, Корсунская Л.Л.⁸, Кутлубаев М.А.⁹, Ласков В.Б.¹⁰, Левин О.С.¹¹, Парфенов В.А.⁵

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; ²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁶ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; ⁷ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ⁸Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь; ⁹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ¹⁰ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск; ¹¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 614590, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ⁵Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ⁶Россия, 410000, Саратов, ул. Большая Садовая, 137; ⁷Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ⁸Россия, Республика Крым, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; ⁹Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3; ¹⁰Россия, 305000, Курск, ул. К. Маркса, 3; ¹¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Представлено мнение экспертов по вопросам клинических проявлений и диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга – ХИГМ, дисциркуляторной энцефалопатии – ДЭП) на додементной стадии. Отмечается, что ДЭП/ХИГМ – распространенный диагноз в отечественной неврологической практике, критерии которого давно не обновлялись. Наиболее часто ДЭП/ХИГМ развивается на фоне болезни мелких церебральных артерий (церебральной микроангиопатии – ЦМА), выраженность которой может быть количественно оценена по данным магнитно-резонансной томографии. Основное клиническое проявление ДЭП/ХИГМ – когнитивные нарушения, которые на додементной стадии могут быть субъективными или умеренными. В качестве возможных проявлений поражения ЦМА рассматриваются эмоциональные расстройства (апатия, депрессия, тревожность), неустойчивость. Отмечается, что головная боль, вестибулярное головокружение не вызваны хроническим цереброваскулярным заболеванием, а у пациентов с наличием ЦМА они обычно связаны с другими заболеваниями (первичная головная боль, периферическое вестибулярное головокружение, вестибулярная мигрень). Диагностика ДЭП/ХИГМ должна основываться на наличии когнитивных нарушений, достоверных нейровизуализационных признаков цереброваскулярного заболевания и исключении другой причины когнитивных расстройств.

Ключевые слова: болезнь мелких церебральных артерий; хроническая ишемия головного мозга; дисциркуляторная энцефалопатия; болезнь Альцгеймера; головная боль; вестибулярное головокружение; несистемное головокружение; апатия; депрессия.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):4–12. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12

Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage

Kulesh A.A.¹, Emelin A.Yu.², Bogolepova A.N.³, Doronina O.B.⁴, Zakharov V.V.⁵, Kolokolov O.V.⁶,

Kotov S.V.⁷, Korsunskaya L.L.⁸, Kutlubayev M.A.⁹, Laskov V.B.¹⁰, Levin O.S.¹¹, Parfenov V.A.⁵

¹Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁶V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry

of Health of Russia, Saratov; ⁷M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ⁸S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol; ⁹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ¹⁰Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk; ¹¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614590, Russia; ²6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia; ³1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ⁴52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630091, Russia; ⁵11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ⁶137, Bolshaya Sadovaya St., Saratov 410000, Russia; ⁷61/2, Shchepkin St., Moscow 129110, Russia; ⁸5/7, Lenin Boulevard, Simferopol 295051, Republic of Crimea, Russia; ⁹3, Lenin St., Ufa 450000, Russia; ¹⁰3, K. Marx St., Kursk 305000, Russia; ¹¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

The paper presents experts' opinion on the clinical manifestations and diagnosis of chronic cerebrovascular disease (CVD) (chronic cerebral ischemia (CCI) and dyscirculatory encephalopathy (DEP)) at the pre-dementia stage. It is noted that DEP/CCI is a common diagnosis in Russian neurological practice, the criteria for which have not been updated for a long time. DEP/CCI most often develops in the presence of cerebral small artery (CSA) disease (cerebral microangiopathy (CMA)), the severity of which can be quantified by magnetic resonance imaging. The main clinical manifestation of DEP/CCI is cognitive impairment that may be subjective or moderate at the pre-dementia stage. Emotional disorders (apathy, depression, anxiety) and instability are considered as possible manifestations of CSA disease. It is noted that headache and vestibular vertigo are not caused by chronic CVD; while in patients with CMA, they are usually associated with other diseases (primary headache, peripheral vestibular vertigo, and vestibular migraine). The diagnosis of DEP/CCI should be based on the presence of cognitive impairment, reliable neuroimaging signs of CVD, and the exclusion of another cause of cognitive impairment.

Keywords: cerebral small artery disease; chronic cerebral ischemia; dyscirculatory encephalopathy; Alzheimer's disease; headache; vestibular vertigo; non-systemic dizziness; apathy; depression.

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

For reference: Kulesh AA, Emelin AY, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4–12. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12

Хроническая ишемия головного мозга и сосудистые когнитивные нарушения. Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) / дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) – один из наиболее распространенных диагнозов в отечественной неврологической практике. Однако в большинстве стран эти диагнозы не используются, а выделяются сосудистые когнитивные нарушения (СКН). СКН чаще всего развиваются на фоне патологии мелких церебральных артерий (церебральной микроангиопатии – ЦМА) и расцениваются как основное клиническое проявление хронического цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ) [1–3].

В последней классификации психических синдромов и заболеваний (DSM-5) СКН определяются как легкое сосудистое нейрокогнитивное расстройство (умеренные СКН) и большое сосудистое нейрокогнитивное расстройство (выраженные СКН, сосудистая деменция) [4]. В настоящее время деменцией страдают около 50 млн человек, ее наиболее частая причина – болезнь Альцгеймера (БА), вторая по частоте – сосудистая деменция [5]. Умеренные КН (УКН) встречаются значительно чаще – у 6% населения [6], они нарастают с увеличением возраста и определяются у одного из пяти людей в возрасте старше 65 лет [7].

На основании данных нейровизуализации и патологоанатомических исследований выделяют несколько возможных вариантов развития СКН: множественные инфаркты головного мозга, инфаркт в стратегической для когнитивных функций области мозга, внутричерепное кровоизлияние, гипоперфузия головного мозга и ЦМА, которая признается наиболее частой причиной СКН [8].

В настоящее время известны почти 100 факторов риска развития и прогрессирования КН, среди которых ведущую роль играют увеличение возраста и наследственная предрасположенность. Как минимум десять факторов но-

сят потенциально обратимый характер: артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий, сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, хроническая почечная недостаточность, курение, низкий уровень образования, низкая физическая активность, ожирение, депрессия. Между многими факторами риска существует взаимное влияние, поэтому их сочетание повышает вероятность развития КН [9].

В качестве этиологии СКН выделяются атеросклероз, сердечные, атеросклеротические и системные эмболии, артериолосклероз, липогиалиноз, амилоидная ангиопатия, инфекционные и неинфекционные васкулиты, венозные коллагенозы, дуральная или паренхиматозная артериовенозная фистула, наследственные ангиопатии (CADASIL, CARASIL), гигантоклеточный артериит, мешотчатые аневризмы, фибромаскулярная дисплазия, болезнь мойя-мойя, системные микроангиопатии без воспалительной клеточной инфильтрации, церебральный венозный тромбоз и др. К основным патогенетическим механизмам СКН относятся поражение крупных сосудов или атеротромботическое заболевание (множественные инфаркты, инфаркт в стратегической для когнитивных функций области головного мозга), ЦМА (множественные лакунарные инфаркты в белом веществе и/или подкорковых ядрах, ишемические изменения белого вещества головного мозга, расширение периваскулярных пространств, корковые микроинфаркты, корковые и подкорковые микрокровоизлияния), кровоизлияния (внутричерепное кровоизлияние, корковые и подкорковые микрокровоизлияния, субарахноидальное кровоизлияние), гипоперфузия (гиппокампальный склероз, ламинарный корковый склероз).

Необходимо отметить, что у пациентов с СКН почти в 2/3 случаев отмечаются морфологические проявления

БА, а среди пациентов с БА примерно в 1/3 случаев обнаруживаются существенные сосудистые поражения головного мозга [10].

Нейровизуализационные признаки ДЭП/ХИГМ при ЦМА

Ведущим методом нейровизуализации при ДЭП/ХИГМ является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, благодаря которой возможна качественная и количественная оценка основных проявлений ЦМА: гиперинтенсивности белого вещества сосудистого происхождения, лакун, церебральных микрокровоизлияний, коркового поверхностного сидероза, расширенных периваскулярных пространств и церебральных микроинфарктов [11–16]. В 2013 г. J. Wardlaw и исследовательская группа STRIVE (the STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging) впервые предложили четкие критерии МРТ-оценки и интерпретации проявлений (маркеров) ЦМА, использование которых целесообразно для установления сосудистого генеза КН и соответственно диагностики ДЭП/ХИГМ.

Клиническая значимость отдельных маркеров ЦМА окончательно не установлена. Однако увеличение выраженности каждого из МРТ-признаков ЦМА, а также комбинация различных признаков (суммарное бремя) ассоциированы с увеличением выраженности КН, другими проявлениями ДЭП/ХИГМ, а также конверсией в деменцию и утратой независимости [12–15, 17–22].

Вопрос о минимально достаточной выраженности МРТ-проявлений ЦМА, необходимой для подтверждения сосудистого генеза КН и наличия ДЭП/ХИГМ, остается нерешенным. Тем не менее имеющиеся в литературе данные позволяют предположить, что наличие хотя бы одного из следующих МРТ-признаков может служить основанием для диагноза ДЭП/ХИГМ:

- а) гиперинтенсивность белого вещества 2-й и 3-й степени по шкале Fazekas;
- б) выраженное расширение периваскулярных пространств;
- в) множественные (две и более) лакуны и/или незавершенные лакунарные инфаркты;
- г) множественные (два и более) церебральные микрокровоизлияния.

При кистозно-атрофических изменениях головного мозга, свидетельствующих о перенесенном ишемическом инсульте или внутримозговом кровоизлиянии, следует учитывать, что КН могут быть полностью или частично вызваны перенесенным инсультом, а при наличии положительных биологических маркеров БА — нейродегенеративным заболеванием.

Когнитивные нарушения

Для КН, вызванных ЦМА, характерны нарушения управляющих функций, замедленность умственной деятельности, снижение концентрации внимания при относительно сохранной памяти. В тех случаях, когда ЦВЗ сочетается с БА, в структуре КН часто преобладают нарушения памяти, характерные для БА. УКН при ЦМА обычно имеют мультидоменный характер, однако у каждого пятого больного диагностируется монодоменный (монофункциональный) неамнестический дефицит [23].

Субъективные КН характеризуются жалобами пациентов на снижение памяти и других когнитивных функций без объективного подтверждения (нормальные результаты нейропсихологического тестирования); они отмечаются у 25–50% лиц старческого возраста [2]. При нейропсихологическом обследовании даже высокочувствительные методики не выявляют отклонений от среднестатистических нормативов. Однако пациент предъявляет жалобы когнитивного характера, так как ощущает снижение своих интеллектуальных способностей по сравнению с исходным уровнем. Возможно, при субъективных КН нейропсихологические тесты не позволяют выявить расстройства вследствие исходно высокого когнитивного потенциала пациента. Субъективные КН не влияют на бытовую, профессиональную и социальную деятельность пациента, даже на наиболее сложные ее виды. Следует отметить, что субъективные жалобы пациента и/или его близких на плохую память и другие КН имеют часто не меньшее прогностическое значение, чем результаты нейропсихологических тестов [24].

При субъективных КН целесообразно провести оценку эмоционального статуса, исключить наличие депрессии и/или повышенной тревожности, которые часто проявляются жалобами на плохую память [25]. При наличии депрессии и/или тревожных расстройств следует учитывать, что эмоциональные расстройства могут быть причиной нарушения когнитивных функций.

УКН характеризуются нарушением когнитивных функций, которые, по данным нейропсихологического обследования, значимо выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывают нарушений адаптации в повседневной жизни, хотя могут приводить к трудностям в сложных и непривычных для пациента ситуациях [2]. Пациенту приходится прилагать больше усилий для решения тех задач, с которыми раньше он легко справлялся, что вызывает дискомфорт.

Для СКН характерен «неамнестический» тип, который характеризуется относительной сохранностью памяти и преобладанием в клинической картине нарушений управляющих функций (англ. executive functions) [26]. Наблюдаются проблемы с организацией, планированием и контролем произвольной деятельности, трудности при одновременном выполнении нескольких действий и т. д. Нарушение управляющих функций включает расстройство переключаемости внимания, целенаправленного поведения, способности к инициации и торможению действий, контроля действий, формирования понятий. Для СКН характерны: 1) брадифрения (замедленность темпа когнитивных процессов), трудности концентрации внимания, отвлекаемость, повышенная утомляемость при умственной работе; 2) трудности переключения внимания и смены поведенческого стереотипа, инертность, персеверации; 3) недостаточность когнитивного контроля, импульсивность при принятии решения, снижение критики, бестактное поведение; 4) нарушения памяти по типу недостаточности воспроизведения, при этом пациент испытывает затруднения, когда нужно извлечь из памяти необходимую информацию, несмотря на ее сохранность; облегчить процесс воспроизведения могут подсказки или предоставление множественного выбора; 5) зрительно-пространственные расстройства (обычно при значительной выраженности КН): конструктивная диспраксия, пространственная дизгнозия.

В упрощенном виде критерии недементного СКН могут быть представлены следующим образом (табл. 1).

Вариабельность выраженности СКН при схожем объеме церебрального повреждения может быть связана с наличием сочетанного нейродегенеративного заболевания, метаболических нарушений (сахарный диабет, почечная и печеночная дисфункция) и индивидуальных факторов (образование, пол, факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность) [27].

Данные истории развития заболевания, анамнеза, КТ и МРТ могут быть не характерны для СКН, что заставляет предположить наличие другого заболевания (табл. 2).

Предлагается выделять «вероятные СКН» в тех случаях, когда имеются клинические, анамнестические, КТ- или МРТ-признаки хронического ЦВЗ; «возможные СКН» — когда имеются клинические и анамнестические признаки СКН и ЦВЗ, но КТ или МРТ не проводились либо при их проведении не выявлено признаков существенного ЦВЗ.

Эмоциональные расстройства

Тревожные и депрессивные расстройства могут быть проявлением как хронического ЦВЗ, так и первичного эмоционального нарушения. К сожалению, в нашей стране значительная часть пациентов, страдающих первичными тревожными и депрессивными расстройствами, ошибочно наблюдаются с диагнозом ДЭП или ХИГМ, не получая при этом адекватного лечения.

У пациентов с умеренными СКН обнаруживаются нарушение сна (27%), депрессия (23%), изменение аппетита (15%), тревога (11%), раздражительность (9%) и апатия (9%) [28]. Апатия и депрессия часто наблюдаются у пациентов с ЦМА (73%), но сочетаются лишь у 34% больных, при этом у 18% пациентов нарушение целенаправленного поведения диагностируется в отсутствие депрессии [29]. Апатия, но не депрессия рассматривается в качестве продромального симптома деменции при ЦМА [30] и связана с разобщением корково-подкорковых нейрональных сетей, участвующих в эмоциональной регуляции, положительном эмоциональном подкреплении и целенаправленном поведении [29].

Проблема эмоциональных расстройств при ДЭП/ХИГМ может быть рассмотрена в контексте гипотезы сосудистой депрессии — заболевания, для которого характерны дебют после 65 лет, отсутствие семейного анамнеза депрессии, клиническая картина в виде потери энергии, субъективного чувства грусти, ангедонии, мотивационных проблем и прогрессирующих СКН, наличие сердечно-сосудистых

факторов риска и заболеваний, а также устойчивость к терапии [31, 32].

В недавнем метаанализе 68 исследований подтверждена ассоциация между гиперинтенсивностью белого вещества и развитием депрессии в позднем возрасте [33]. У пациентов старше 50 лет с УКН депрессивные симптомы наблюдаются в 51,4% случаев, а появление новых эпизодов депрессии ассоциировано с выраженной гиперинтенсивностью подкоркового белого вещества [34]. В крупном популяционном исследовании показано, что у пожилых лиц с ЦМА без деменции увеличение выраженности сосудистых МРТ-изменений повышает риск развития депрессии [35].

Нарушения равновесия и вестибулярное (системное) головокружение

Нарушения равновесия не характерны для додементных СКН. Следует учитывать, что неустойчивость, нарушение равновесия у пациентов с хроническим ЦВЗ могут быть следствием сочетанных заболеваний. Многие больные хроническим ЦВЗ предъявляют жалобы на несистемное головокружение, оно может быть вызвано наличием у больного

Таблица 1. *Недементные СКН (ХИГМ или ДЭП I–II стадии)*
Table 1. *Non-dementia vascular cognitive impairment (VCI) (Stages I–II CCI or DEP)*

Показатель	СКН	
	субъективные	умеренные
Жалобы пациента и/или близких ему людей	На нарушения памяти и других когнитивных функций	
Нейропсихологические методы исследования	Отсутствие достоверных изменений	Наличие умеренно выраженных КН
Анамнез, клиническое обследование, компьютерная томография (КТ) или МРТ головного мозга	Наличие факторов риска, признаков и проявлений ЦВЗ; отсутствие данных, свидетельствующих о наличии других заболеваний, которые могут вызвать КН	
Оценка повседневной активности	Отсутствие каких-либо нарушений	Проблемы при выполнении сложных умственных видов деятельности, отсутствие деменции

Таблица 2. *Нехарактерные для СКН признаки*
Table 2. *The signs uncharacteristic of VCI*

Категория	Признаки
История заболевания	Раннее появление нарушений памяти или прогрессирующее ухудшение памяти и других когнитивных функций, а также расстройств речи, двигательных функций (праксиса), восприятия (гнозиса) при отсутствии по данным КТ, МРТ признаков соответствующего инсульта
Данные анамнеза	Наличие другого заболевания, способного вызвать КН (например, БА, нейродегенеративное заболевание, рассеянный склероз, энцефалит, токсическое или метаболическое поражение)
КТ или МРТ	Отсутствие поражения или минимальное сосудистое поражение головного мозга

неврологических расстройств, таких как парезы конечностей, нарушения чувствительности или координации. Для развернутой стадии заболевания (ХИГМ или ДЭП III стадии) характерна лобная дисбазия («апраксия ходьбы», лобная атаксия и др.), но она не наблюдается на его более ранних стадиях.

ЦМА ассоциирована с нарушением баланса и ходьбы, особенно у пожилых пациентов [36]. Скорость ходьбы у здоровых пожилых лиц ассоциирована с полом, возрастом, АГ, гиперинтенсивностью белого вещества (ГБВ) и суммарным бременем ЦМА [37]. В популяционном исследовании у пожилых лиц ГБВ негативно ассоциирована с двигательной функцией верхних (время пронации-супинации) и нижних (скорость ходьбы и время вставания со стула) конечностей [38]. ЦМА может лежать в основе несистемного головокружения (неустойчивости) у пожилых пациентов; она может быть ассоциирована с неустойчивостью за счет разобщения корковых вестибулярных центров, таламо-кортикальных связей, лобных центров ходьбы и базальных ганглиев, несоответствия между планируемым двигательным актом и сенсорной обратной связью [39].

Головокружение в отечественной литературе расценивается как возможное проявление ДЭП/ХИГМ и обычно определяется как вестибуло-атактический синдром или вертебробазиллярная недостаточность. Долгое время в качестве причины нарушений кровообращения в вертебробазиллярной системе предполагались гемодинамические причины, однако работы последних 25 лет, в которых использовались современные методы исследования головного мозга и его сосудов (МРТ, МР-ангиография, спиральная рентгеновская КТ, церебральная ангиография), показали, что в патогенезе нарушений кровообращения в вертебробазиллярной системе роль гемодинамических нарушений (вертебробазиллярной недостаточности) крайне мала. Если вестибулярное головокружение повторяется на протяжении 3 нед и более, не сопровождаясь при этом другими неврологическими нарушениями, то оно практически никогда не вызвано ишемическим поражением

в вертебробазиллярной системе [40]. Поэтому имеющийся в Международной классификации болезней 10-го пересмотра термин «вертебробазиллярная недостаточность» в настоящее время не расценивается как один из вариантов часто встречающейся сосудистой патологии головного мозга.

Наличие вестибулярного головокружения не характерно для хронического ЦВЗ [41]. В тех случаях, когда у пациента с диагнозом ДЭП/ХИГМ имеется вестибулярное головокружение, возможны два варианта. В первом имеется сочетание ХИГМ и вестибулярного заболевания (доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярная мигрень, болезнь Меньера или другая периферическая вестибулопатия). В таких случаях чаще всего вестибулярные заболевания служат поводом для обращения к неврологу, а при обследовании выявляются КН и признаки сосудистой патологии головного мозга по данным КТ или МРТ. При втором варианте у пациента имеется только вестибулярное заболевание, а диагноз ХИГМ поставлен ошибочно. К сожалению, в настоящее время большое число пациентов зрелого или пожилого возраста, страдающих вестибулярным головокружением, ошибочно имеют диагноз хронического ЦВЗ и при этом не получают эффективного лечения [42, 43]. Выявление заболеваний, вызывающих головокружение, и их лечение позволяют помочь многим пациентам, которые длительно и безуспешно лечатся от ДЭП или ХИГМ.

Головная боль

Головная боль в отечественной литературе расценивается как возможное проявление ХИГМ уже на ранних стадиях заболевания. Это предположение возникло давно и остается без изменения во многих отечественных книгах и статьях. Однако в настоящее время не получено каких-либо убедительных данных, его подтверждающих.

В последней Международной классификации головных болей (2013) в разделе «Вторичные головные боли» выделен специальный подраздел, посвященный возможным причинам головной боли при ЦВЗ.

Головная боль вследствие цереброваскулярных или шейных сосудистых причин [44]

- 6.1. Головная боль вследствие ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки
 - 6.1.1. Головная боль вследствие ишемического инсульта
 - 6.1.2. Головная боль вследствие транзиторной ишемической атаки
- 6.2. Головная боль вследствие нетравматического внутричерепного кровоизлияния
 - 6.2.1. Головная боль вследствие нетравматического внутричерепного кровоизлияния
 - 6.2.2. Головная боль вследствие нетравматического субарахноидального кровоизлияния
 - 6.2.3. Головная боль вследствие нетравматического острого субдурального кровоизлияния
- 6.3. Головная боль вследствие неразорвавшейся сосудистой мальформации
 - 6.3.1. Головная боль вследствие неразорвавшейся мешотчатой аневризмы
 - 6.3.2. Головная боль вследствие неразорвавшейся артериовенозной мальформации
 - 6.3.3. Головная боль вследствие неразорвавшейся дуральной артериовенозной фистулы
 - 6.3.4. Головная боль вследствие кавернозной ангиомы
 - 6.3.5. Головная боль вследствие энцефалотригеминального или лептоменингеального ангиоматоза
- 6.4. Головная боль вследствие артериита
 - 6.4.1. Головная боль вследствие гигантоклеточного артериита
 - 6.4.2. Головная боль вследствие первичного ангиита центральной нервной системы
 - 6.4.1. Головная боль вследствие вторичного ангиита центральной нервной системы

- 6.5. Головная боль вследствие поражения сонной или позвоночной артерии
 - 6.5.1. Головная, лицевая или шейная боль вследствие расслоения сонной или позвоночной артерии
 - 6.5.2. Постэндартерэктомическая головная боль
 - 6.5.1. Головная боль вследствие ангиопластики сонной или позвоночной артерии
- 6.6. Головная боль вследствие венозного церебрального тромбоза
- 6.7. Головная боль вследствие другого острого внутричерепного артериального поражения
 - 6.7.1. Головная боль вследствие внутричерепного эндоваскулярного вмешательства
 - 6.7.2. Ангиографическая головная боль
 - 6.7.3. Головная боль вследствие обратимого церебрального вазоконстрикторного синдрома
 - 6.7.4. Головная боль вследствие расслоения внутричерепной артерии
- 6.8. Головная боль вследствие наследственной васкулопатии
 - 6.8.1. Церебральная аутосомно-доминантная васкулопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL)
 - 6.8.2. Митохондриальная миопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS)
 - 6.7.3. Головная боль вследствие другой наследственной васкулопатии
- 6.9. Головная боль вследствие апоплексии гипофиза

Как видно из представленных данных, хронические ЦВЗ не рассматриваются в качестве возможной причины головной боли. Наличие головной боли не характерно для подавляющего большинства случаев СКН, за исключением редко встречающихся случаев наследственной васкулопатии и других заболеваний.

Другие неврологические нарушения

Очаговые неврологические нарушения не характерны для СКН на додементной стадии, но они могут быть вызваны перенесенным инсультом или другим неврологическим заболеванием.

Нарушения функции тазовых органов также не характерны для СКН на додементной стадии, обычно они вызваны сочетанными неврологическими нарушениями. Нарушения мочеиспускания характерны для пациентов с ЦМА, наблюдаются преимущественно на стадии большого нейрокognитивного дефекта и включают никтuriю, недержание, учащение и императивность [45]. Поражение белого вещества в зонах передней таламической лучистости и верхнего продольного пучка может разобщать центры, участвующие в контроле мочеиспускания (такие как передняя поясная извилина, правая островковая кора, дополнительная моторная кора, нижняя, медиальная и дорсолатеральная орбитофронтальная кора), и вызывать недержание мочи у пожилых женщин [46]. В популяционном исследовании в Китае у пожилых лиц (65 лет и старше) с ГБВ (у половины — 1-й степени по Fazekas) не выявлено ассоциаций между патологией белого вещества и жалобами на мочеиспускание [47], что может свидетельствовать о сохранности тазовых функций на начальных стадиях ЦМА.

Вопросы дифференциальной диагностики с БА

БА — самое частое из дегенеративных заболеваний головного мозга, приводящих к развитию КН. При БА на ранних стадиях на первый план обычно выходят нарушения памяти, которые часто служат единственным когнитивным симптомом при сохранности критики, интеллекта и других высших психических функций [48]. В более

редких случаях БА дебютирует неамнестическим синдромом, который проявляется зрительно-пространственными нарушениями, расстройством управляющих функций или речевыми нарушениями с трудностью называния предметов [49]. Для точной диагностики БА наряду с клиническим и нейропсихологическим исследованиями используются инструментальные и лабораторные методы, позволяющие поставить диагноз еще на этапе легких (умеренных) КН. В цереброспинальной жидкости снижается концентрация бета-амилоида из-за его отложения в головном мозге, но повышается содержание тау-протеина, что отражает нейродегенеративный процесс. Информативна позитронно-эмиссионная томография головного мозга с введением в кровь большого количества специального вещества, которое соединяется с бета-амилоидом и делает его видимым. У многих пациентов КН вызваны сочетанием сосудистого и нейродегенеративного поражения головного мозга, преимущественно БА. БА сама по себе повышает риск развития инсульта за счет церебральной амилоидной ангиопатии, характерной для этого заболевания [3, 48].

Клинические проявления хронического ЦВЗ

Клинические проявления хронического ЦВЗ кратко представлены в табл. 3.

Заключение

Только наличие СКН служит клиническим основанием для диагностики хронического ЦВЗ (ДЭП/ХИГМ). Следует отметить, что в Международной классификации болезней 11-го пересмотра [16] в разделе «Болезни нервной системы» выделено «Цереброваскулярное расстройство с нейрокognитивными нарушениями», что во многом соответствует клиническим проявлениям ДЭП/ХИГМ. При хроническом ЦВЗ часто имеется сочетание ЦВЗ и БА. В нашей стране редко диагностируется БА, большинство пациентов с БА наблюдаются с диагнозом ДЭП или ХИГМ. Чрезмерная диагностика ДЭП/ХИГМ во многом связана с тем, что не проводятся как нейропсихологическое исследование, позволяющее диагностировать КН, так и отоневрологическое обследование (диагностика вести-

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ

Таблица 3. Клинические проявления хронического ЦВЗ
Table 3. Clinical manifestations of chronic CVD

Клинические проявления	ДЭП/ХИГМ	
	I стадия	II стадия
КН	Субъективные	Умеренные
Депрессивное расстройство	Возможно, но чаще вызвано первичным эмоциональным расстройством	
Апатия, астения	Возможны, но чаще вызваны первичными эмоциональными нарушениями	
Несистемное головокружение (неустойчивость)	Не характерно, чаще вызвано другими причинами	Возможно в легкой степени, чаще вызвано другими причинами
Головные боли (цефалгический синдром)	Не характерны, за исключением случаев наследственных васкулопатий и других редких заболеваний, чаще вызваны первичными головными болями	
Вестибулярное головокружение	Не характерно, чаще вызвано периферической вестибулопатией, мигренью или другими заболеваниями	
Нарушение сна	Возможно, но чаще вызвано другой причиной	
Нарушение функции тазовых органов	Не характерно, вызвано другой причиной	
Очаговые неврологические нарушения	Не характерны, могут быть вызваны перенесенным инсультом или другим неврологическим заболеванием	

булярных расстройств), специальный опрос на предмет выявления первичных головных болей, диагностика тревожных и/или депрессивных нарушений.

С другой стороны, многие случаи СКН (ДЭП/ХИГМ) не диагностируются, потому что пациенты не обращаются за консультацией в связи с нарушением памяти и других когнитивных функций, считая их «нормальными возрастными изменениями», при этом нейропсихологическое исследование и данные нейровизуализации (КТ или МРТ головного мозга) у этих пациентов выявляют типичные проявления СКН.

В целом, ранняя диагностика и эффективное лечение сосудистых КН (ДЭП/ХИГМ) приобретают все большее значение, поскольку своевременное проведение адекватных лечебных мероприятий способно замедлить прогрессирование заболевания, его отдельных проявлений и привести к снижению частоты развития инсульта и деменции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol.* 2003 Feb;2(2):89-98. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00305-3
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2011;42:2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
- Zhou J, Yu JT, Wang HF, et al. Association between stroke and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(2):479-89. doi: 10.3233/JAD-140666
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013.
- WHO/Dementia (2017). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/> (accessed 3 Mar 2018).
- Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, et al. The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: the COSMIC collaboration. *PLoS One.* 2015 Nov 5;10(11):e0142388. doi: 10.1371/journal.pone.0142388. eCollection 2015.
- Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, et al. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognitive study. *Arch Neurol.* 2007 Mar;64(3):416-20. doi: 10.1001/archneur.64.3.416
- Cuadrado-Godia E, Dwivedi P, Sharma S. Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Pathophysiology, Biomarkers, and Machine Learning Strategies. *J Stroke.* 2018;20(3):302-20. doi: 10.5853/jos.2017.02922. Epub 2018 Sep 30.
- Markus HS, Schmidt R. Genetics of Vascular Cognitive Impairment. *Stroke.* 2019;50(3):765-72. doi: 10.1161/STROKEA-HA.118.020379
- Gong L, Liu XY, Fang M. Recent progress on small vessel disease with cognitive impairment. *Int J Clin Exp Med.* 2015 May 15;8(5):7701-9.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration: a united approach. *Lancet Neurol.* 2013 Aug;12(8):822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
- Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain.* 2015;138(Pt 8):2126-39. doi: 10.1093/brain/awv162
- Van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. *Lancet Neurol.* 2017 Sep;16(9):730-40. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30196-5. Epub 2017 Jul 14.
- Debette S, Schilling S, Duperron MG, et al. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and metaanalysis. *JAMA Neurol.* 2019 Jan 1;76(1):81-94. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3122
- Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(Прил. 3):4-17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17
- Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(Suppl. 3):4-17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17 (In Russ.).
- МКБ-11 (Международная классификация болезней 11-го пересмотра). Доступно по ссылке: <https://icd11.ru> [ICD (International Classification of Diseases 11). Available from: <https://icd11.ru/> (In Russ.).]

17. Charidimou A, Shams S, Romero JR, et al. Clinical significance of cerebral microbleeds on MRI: A comprehensive meta-analysis of risk of intracerebral hemorrhage, ischemic stroke, mortality, and dementia in cohort studies (v1). *Int J Stroke*. 2018;13(5):454-68. doi: 10.1177/1747493017751931
18. Francis F, Ballerini L, Wardlaw JM. Perivascular spaces and their associations with risk factors, clinical disorders and neuroimaging features: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2019 Jun;14(4):359-71. doi: 10.1177/1747493019830321. Epub 2019 Feb 14.
19. Jokinen H, Koikkalainen J, Laakso HM, et al. Global Burden of Small Vessel Disease-Related Brain Changes on MRI Predicts Cognitive and Functional Decline. *Stroke*. 2020 Jan;51(1):170-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026170. Epub 2019 Nov 8.
20. Jie W, Lin G, Liu Z, et al. The Relationship Between Enlarged Perivascular Spaces and Cognitive Function: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Pharmacol*. 2020;11:715. doi: 10.3389/fphar.2020.00715
21. Левин ОС, Дамулин ИВ. Диффузное поражение белого вещества и проблема сосудистой деменции. В кн.: Яхно НН, редактор. Достижения нейрогерiatrics. Ч. 2. Москва; 1995. С. 189-228. [Levin OS, Damulin IV. Diffuse white matter lesion and vascular dementia problem. In: Yakhno NN, editor. *Dostizheniya neyrogeriatrii* [Achievements of neurogeriatrics]. Pt 2. Moscow; 1995. P. 189-228 (In Russ.)].
22. Араблинский АВ, Макотрова ТА, Левин ОС. Церебральные микроовоизлияния при сосудистых и дегенеративных заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(7-2):45-51. [Arablinskiy AV, Makotrova TA, Levin OS. Cerebral microbleeds in vascular and degenerative diseases of the brain. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(7-2):45-51 (In Russ.)].
23. Salvadori E, Poggesi A, Valenti R, et al. Operationalizing mild cognitive impairment criteria in small vessel disease: the VMCI-Tuscany Study. *Alzheimers Dement*. 2016 Apr;12(4):407-18. doi: 10.1016/j.jalz.2015.02.010. Epub 2015 Jun 13.
24. Rabin LA, Smart CM, Crane PK, et al. Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures Used Across 19 International Research Studies. *J Alzheimers Dis*. 2015 Sep 24;48 Suppl 1(0 1):S63-86. doi: 10.3233/JAD-150154
25. Rogne S, Vangberg T, Eldevik P, et al. Magnetic Resonance Volumetry: Prediction of Subjective Memory Complaints and Mild Cognitive Impairment, and Associations with Genetic and Cardiovascular Risk Factors. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2016 Nov 25;6(3):529-40. doi: 10.1159/000450885
26. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Москва: Медпресс-информ; 2011. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii* [Dementia]. Moscow: Medpress-inform; 2011 (In Russ.)].
27. Gurol ME, Sacco RL, McCullough LD. Multiple Faces of Cerebral Small Vessel Diseases. *Stroke*. 2020 Jan;51(1):9-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027969. Epub 2019 Nov 22.
28. Tiel C, Sudo FK, Alves GS, et al. Neuropsychiatric symptoms in Vascular Cognitive Impairment: a systematic review. *Dement Neuropsychol*. Jul-Sep 2015;9(3):230-6. doi: 10.1590/1980-57642015DN93000004
29. Hollocks MJ, Lawrence AJ, Brookes RL, et al. Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural changes and functional outcomes. *Brain*. 2015;138(Pt 12):3803-15. doi: 10.1093/brain/awv304
30. Tay J, Morris RG, Tuladhar AM, et al. Apathy, but not depression, predicts all-cause dementia in cerebral small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Sep;91(9):953-9. doi: 10.1136/jnnp-2020-323092. Epub 2020 Jul 10.
31. Aizenstein HJ, Baskys A, Boldrini M, et al. Vascular depression consensus report – a critical update. *BMC Med*. 2016 Nov 3;14(1):161. doi: 10.1186/s12916-016-0720-5
32. Боголепова АН. Сосудистая депрессия и когнитивная дисфункция. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 3):26-31. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-26-31 [Bogolepova AN. Vascular depression and cognitive dysfunction. *Nevrologiya, neiropsikhia-triya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):26-31. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-26-31 (In Russ.)].
33. Salo KI, Scharfen J, Wilden ID, et al. Confining the Concept of Vascular Depression to Late-Onset Depression: A Meta-Analysis of MRI-Defined Hyperintensity Burden in Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder. *Front Psychol*. 2019;10:1241. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01241
34. Kim S, Woo SY, Kang HS, et al. Factors related to prevalence, persistence, and incidence of depressive symptoms in mild cognitive impairment: vascular depression construct. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(7):818-26. doi: 10.1002/gps.4400
35. Van Sloten TT, Sigurdsson S, van Buchem MA, et al. Cerebral Small Vessel Disease and Association With Higher Incidence of Depressive Symptoms in a General Elderly Population: The AGES-Reykjavik Study. *Am J Psychiatry*. 2015 Jun;172(6):570-8. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14050578. Epub 2015 Mar 3.
36. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
37. Pinter D, Ritchie SJ, Doubal F, et al. Impact of small vessel disease in the brain on gait and balance. *Sci Rep*. 2017 Jan 30;7:41637. doi: 10.1038/srep41637
38. Su N, Zhai FF, Zhou LX, et al. Cerebral Small Vessel Disease Burden Is Associated with Motor Performance of Lower and Upper Extremities in Community-Dwelling Populations. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:313. doi: 10.3389/fnagi.2017.00313
39. Kaski D, Rust HM, Ibitoye R, et al. Theoretical framework for «unexplained» dizziness in the elderly: The role of small vessel disease. *Prog Brain Res*. 2019;248:225-40. doi: 10.1016/bs.pbr.2019.04.009. Epub 2019 May 20.
40. Caplan L. Posterior circulation ischemia: then, now, and tomorrow. The Thomas Willis Lecture-2000. *Stroke*. 2000 Aug;31(8):2011-23. doi: 10.1161/01.str.31.8.2011
41. Brandt T, Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complains. London: Springer; 2004. 208 p.
42. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive Disorders]. Moscow: Remedium; 2014 (In Russ.)].
43. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. [Parfenov VA. *Distsirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistyye kognitivnyye rasstroystva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017 (In Russ.)].
44. Olesen J, Bes A, Kunkel R, et al. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul;33(9):629-808. doi: 10.1177/0333102413485658
45. Li Q, Yang Y, Reis C, et al. Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplant*. 2018 Dec;27(12):1711-22. doi: 10.1177/0963689718795148. Epub 2018 Sep 25.
46. Tadic SD, Griffiths D, Murrin A, et al. Brain activity during bladder filling is related to white matter structural changes in older women with urinary incontinence. *Neuroimage*. 2010;51(4):1294-302. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.03.016
47. Yee CH, Leung C, Wong YY, et al. Lower Urinary Tract Symptoms in Subjects with Subclinical Cerebral White Matter Lesions. *J Aging Res*. 2018 Jul 30;2018:1582092. doi: 10.1155/2018/1582092. eCollection 2018.
48. Chertkow H, Feldman HH, Jacova C, Massoud F. Definitions of dementia and pre-dementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ

Canadian conference on diagnosis of dementia. *Alzheimers Res Ther.* 2013 Jul 8;5(Suppl 1):S2. doi: 10.1186/alzrt198. Epub 2013 Jul 8.

49. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-

Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
1.11.2020/10.12.2020/15.12.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>
Емелин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4723-802X>
Боголепова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>
Доронина О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2865-077X>
Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>
Колоколов О.В. <https://orcid.org/0000-0001-6672-6873>
Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>
Корсунская Л.Л. <https://orcid.org/0000-0003-0958-130X>
Кутлубаев М.А. <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>
Ласков В.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2870-4547>
Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Влияние сердечно-сосудистых факторов риска на доумеренное когнитивное снижение в среднем и пожилом возрасте

Коберская Н.Н.^{1,2}, Яхно Н.Н.^{1,2}, Гридин В.Н.¹, Смирнов Д.С.¹

¹ФГБУН «Центр информационных технологий в проектировании» РАН, Московская обл., Одинцово;
²кафедра 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, 143003, Московская область, Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, 7А;
²Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

В настоящее время большое внимание уделяется недементным когнитивным нарушениям – умеренному когнитивному расстройству и доумеренному когнитивному снижению (ДУКС), поскольку их своевременное выявление и оптимальная коррекция повышают возможности профилактики деменции.

Цель настоящего исследования – анализ нейропсихологических характеристик пациентов с ДУКС в зависимости от наличия или отсутствия сердечно-сосудистых факторов риска (ССФР): артериальной гипертензии, кардиальных расстройств (ишемическая болезнь сердца, нарушение внутрисердечной проводимости), перенесенных инсульта, инфаркта миокарда, а также сахарного диабета.

Пациенты и методы. Обследованы 182 пациента с ДУКС и ССФР (132 женщины, 50 мужчин; средний возраст – 59,32±5,41 года), 101 пациент с ДУКС без ССФР (77 женщин, 24 мужчины; средний возраст – 59,45±7,04 года) и 77 лиц контрольной группы (55 женщин, 22 мужчины; средний возраст – 60,55±5,65 года). Всем проведено общее клиническое, неврологическое и клинико-психологическое обследование с использованием количественных шкал и тестов.

Результаты и обсуждение. Пациенты с ДУКС и ССФР имели более низкие показатели по всем нейропсихологическим тестам, по сравнению с лицами контрольной группы, и по большинству тестов – в сравнении с пациентами с ДУКС без ССФР. Пациенты с ССФР помимо некоторого ухудшения показателей памяти хуже выполняли тесты, оценивающие управляющие функции. Кластерный анализ показал, что на выраженность когнитивного снижения у пациентов с ДУКС значимо влияют артериальная гипертензия, сердечные нарушения и сахарный диабет, причем наиболее значимой была артериальная гипертензия.

Заключение. Связь когнитивного снижения с отягощенностью ССФР указывает на их важную роль в ухудшении когнитивных функций при ДУКС.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; доумеренное когнитивное снижение; сердечно-сосудистые факторы риска.

Контакты: Надежда Николаевна Коберская; koberskaya_n_n@mail.ru

Для ссылки: Коберская НН, Яхно НН, Гридин ВН, Смирнов ДС. Влияние сердечно-сосудистых факторов риска на доумеренное когнитивное снижение в среднем и пожилом возрасте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):13–17.

DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-13-17

Influence of cardiovascular risk factors on pre-mild cognitive decline at middle and old age

Koberskaya N.N.^{1,2}, Yakhno N.N.^{1,2}, Gridin V.N.¹, Smirnov D.S.¹

¹Design Information Technologies Center Russian Academy of Sciences, Odintsovo, Moscow Region;

²Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹7A, Marshal Biryuzov St., Odintsovo, Moscow Region 143003, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Much attention is currently paid to non-dementia cognitive impairment, such as mild cognitive impairment and pre-mild cognitive decline (PMCD), since their timely detection and optimal correction increase the possibility of preventing dementia.

Objective: to analyze the neuropsychological characteristics of patients with PMCD depending on the presence or absence of cardiovascular risk factors (CVRFs): hypertension, cardiac disorders (ischemic heart disease, intracardiac conduction disturbance), and prior stroke and myocardial infarction, as well as diabetes mellitus.

Patients and methods. Examinations were made in 182 patients (132 women, 50 men; mean age, 59.32±5.41 years) with PMCD and CVRFs, 101 patients (77 women, 24 men; mean age, 59.45±7.04 years) with PMCD without CVRFs, and 77 control persons (55 women, 22 men; mean age, 60.55±5.65 years). All underwent general clinical, neurological, and clinical psychological studies using rating scales and tests.

Results and discussion. The patients with PMCD and CVRFs had lower scores on all neuropsychological tests than the control group and on most tests than the patients with PMCD without CVRFs. In addition to some deterioration in memory indicators, the patients with CVRFs performed worse executive function tests. Cluster analysis showed that in the patients with PMCD, the severity of cognitive decline was considerably affected by hypertension, cardiac disorders, and diabetes mellitus; among them, hypertension was of the most significance.

Conclusion. *The association of cognitive decline with the burden of CVRFs indicates their important role in the deterioration of cognitive functions in PMCD.*

Keywords: *cognitive impairment; pre-mild cognitive decline; cardiovascular risk factors.*

Contact: *Nadezhda Nikolaevna Koberskaya; koberskaya_n_n@mail.ru*

For reference: *Koberskaya NN, Yakhno NN, Gridin VN, Smirnov DS. Influence of cardiovascular risk factors on pre-mild cognitive decline at middle and old age. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(1):13–17.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2021-1-13-17*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются важными факторами риска развития когнитивных нарушений (КН), в том числе болезни Альцгеймера (БА) [1–5]. Данные многочисленных исследований указывают на связь между БА и такими ССЗ, как мерцательная аритмия, тромботические поражения, артериальная гипертензия (АГ) и гипотензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1–8]. В пожилом возрасте происходит снижение церебральной перфузии, а дополнительное уменьшение церебрального кровотока, возникающее из-за сердечно-сосудистых нарушений, увеличивает вероятность развития КН [6, 9–14]. Проведенные поперечные и продольные эпидемиологические исследования, в которых участвовали пожилые люди, показали множество факторов риска (ФР) КН, связанных с ССЗ. К ним относятся высокие уровни липидов/холестерина, гомоцистеина в сыворотке, повышенный индекс массы тела, курение, низкая физическая активность, нездоровое питание, АГ и артериальная гипотензия, метаболический синдром [7, 8, 15, 16]. Наличие двух или более таких ФР, как правило, увеличивает вероятность развития БА [17]. В последнее время большое внимание уделяется додементным стадиям КН – умеренному когнитивному расстройству и доумеренному (легкому и субъективному) когнитивному снижению (ДУКС), поскольку их выявление и оптимальная коррекция повышают возможности профилактики деменции. В ряде исследований показано значение сердечно-сосудистых ФР (ССФР) в развитии ДУКС [18, 19]. В наших предыдущих публикациях [20, 21] мы показали влияние ССФР на нейропсихологические характеристики отдельных групп пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением.

Целью исследования явился анализ нейропсихологических характеристик пациентов с ДУКС (включавшей пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением) в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе или актуальном статусе ССФР: АГ, кардиальных расстройств (ИБС, нарушение внутрисердечной проводимости), сахарного диабета (СД), перенесенных инсульта, инфаркта миокарда (ИМ).

Пациенты и методы. Выделение пациентов с ДУКС осуществлялось в соответствии с общепринятыми критериями на основании нейропсихологического исследования лиц, обратившихся по поводу снижения памяти или других когнитивных функций (при котором показатели тестов и шкал не отличались больше чем на 1,5 сигмы от средних показателей контрольной группы здоровых испытуемых) и не имевших клинических критериев умеренного когнитивного расстройства. В исследование вошли 182 пациента с ДУКС с ССФР (132 женщины и 50 муж-

чин; средний возраст – $59,32 \pm 5,41$ года): АГ отмечалась у 180 человек, кардиальные расстройства (ИБС, нарушение внутрисердечной проводимости) – у 55, СД – у 33, наличие инсульта в анамнезе – у 15, наличие ИМ в анамнезе – у 7 человек; 101 пациент с ДУКС без ССФР (77 женщин и 24 мужчины; средний возраст – $59,45 \pm 7,04$ года) и 77 лиц контрольной группы (55 женщин и 22 мужчины; средний возраст – $60,55 \pm 5,65$ года), не предъявлявших жалоб на ухудшение когнитивных функций. По возрасту, гендерному соотношению и уровню образования группы пациентов и контрольная группа значимо не различались.

Обследование включало общее клиническое, неврологическое и клиничко-психологическое исследования с использованием количественных шкал и тестов: Краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), Шкалы оценки лобной дисфункции (ШОЛД), теста на запоминание 12 слов с оценкой непосредственного и отсроченного воспроизведения, исследования литеральных и категориальных ассоциаций, теста последовательного соединения цифр (ТПСЦ) и теста последовательного соединения цифр и букв (ТПСЦБ; Trail making test, parts A, B), теста рисования часов, теста повторения цифр в прямом и обратном порядке и оценки зрительной памяти по тесту Бентона. Статистическая обработка осуществлялась с использованием стандартного пакета SPSS v.17.

Для анализа значимых различий между показателями пациентов и контрольной группы использовался непараметрический критерий Манна–Уитни, для исследования влияния независимых переменных – кластерный анализ К-средних.

Результаты. Сравнение данных нейропсихологического исследования в группах пациентов с ДУКС в зависимости от наличия или отсутствия ССФР и показателей контрольной группы приведено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, пациенты с ССФР по сравнению с контрольной группой имели статистически значимо более низкие показатели почти по всем шкалам и тестам, за исключением количества категориальных ассоциаций. Пациенты без ССФР отличались от группы контроля по результатам тестов на повторение цифр, количеству литеральных ассоциаций и количеству слов при непосредственном воспроизведении теста на запоминание 12 слов. Сравнение групп пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ССФР показало, что они различаются по всем шкалам и тестам, за исключением категориальных ассоциаций, тестов Бентона и повторения цифр.

Кластерный анализ (метод К-средних) показал, что на выраженность когнитивного снижения у пациентов с ДУКС значимо влияют АГ, сердечные нарушения (нару-

шения ритма и проводимости сердца) и СД. По критерию Фишера наиболее значимой оказалась АГ (табл. 2). Наличие ИМ и инсульта в анамнезе (21 пациент) не имело статистически значимой связи с когнитивным снижением.

Обсуждение. При сравнении нейропсихологических показателей групп пациентов с ДУКС и контрольной группы было выявлено, что показатели пациентов с ДУКС и ССФР статистически значимо отличались от показателей контрольной группы практически по всем тестам. Наличие связи когнитивного снижения с отягощенностью ССФР указывает на роль последних в ухудшении когнитивных функций при ДУКС. Показатели пациентов без ССФР отличались от характеристик контрольной группы по результатам тестов на повторение цифр, количеству литеральных ассоциаций и количеству слов при непосредственном воспроизведении в тесте на запоминание 12 слов, что согласуется с полученными нами результатами при анализе когнитивных функций пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением по отдельности [20–23].

Пациенты с ССФР, помимо некоторого ухудшения показателей памяти, хуже выполняли тесты, оценивающие управляющие функции (тест литеральных ассоциаций), набрали меньше баллов по ШОЛД, имели более низкие показатели в тестах последовательного соединения цифр, цифр и букв, что указывает на повреждение лобно-подкорковых связей. Это согласуется с имеющимися данными о характере когнитивной дисфункции при цереброваскулярных расстройствах [6–8, 18, 19]. В частности, в нашем предыдущем исследовании было выявлено влияние сопутствующих ССФР на показатели лобных управляющих функций у пациентов с легким когнитивным снижением [21]. Эти данные подтверждаются и в работе В.А. Парфенова и соавт. [24], где были выявлены изменения управляющих функций уже на начальном этапе АГ у лиц среднего возраста.

Кластерный анализ показал, что наибольшее значение среди ФР имеет АГ. Полученные нами данные согласуются с данными других исследователей. В работе S.T. Chen и соавт. [19], включившей данные 18 614 респондентов в возрасте 18 лет и старше, сравнивалось влияние различных факторов (курение, высокий уровень холестерина, наличие АГ и др.) на риск развития ДУКС

и ССЗ. Авторы выявили, что на высокий популяционный риск развития ДУКС влияли курение и малоподвижный образ жизни, а наличие АГ являлось ФР только среди участников, имеющих ДУКС и ССЗ. В аналогичной работе M.L. Adams и соавт. [18] (302 008 респондентов в возрасте 45 лет и старше) сравнивалось влияние тех же факторов на риск развития ДУКС и ССЗ. Авторы выяснили, что наличие АГ являлось ФР у участников, страдающих ССЗ. В когортном исследовании 6327 участников в возрасте 50 лет и старше было выявлено, что лица с высоким уровнем артериального давления и наличием депрессии

Таблица 1. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов разных групп

Table 1. Comparison of neuropsychological parameters in patients of different groups

Показатели	Группы		
	пациенты без ФР	пациенты с ФР	контроль
Возраст, годы	59,45±7,04	59,40±6,96	60,55±5,65
КШОПС, общий балл	29,08±1,02	28,84±0,94***	29,35±0,78
ШОЛД, общий балл	17,12±1,04	16,73±1,54***	17,34±0,75
Литеральные ассоциации, количество слов	14,53±4,48*	12,75±4,71***	15,75±2,88
Категориальные ассоциации, количество слов	17,24±4,71	16,36±4,36	17,01±3,00
Тест рисования часов, баллы	9,44±1,22	9,25±1,32***	9,71±0,46
Тест на запоминание 12 слов, общее количество названных слов:			
НВ	11,71±0,63*	11,44±0,85***	11,92±0,27
ОВ	11,81±0,47	11,55±1,12***	11,94±0,25
ТПСЦ, с	44,35±17,87*	63,24±40,56***	47,54±9,85
ТПСЦБ, с	110,19±24,67*	137,43±46,59**	132,34±28,17
Тест Бентона, количество правильных ответов	11,0±1,41	11,46±1,76*	12,89±1,76
Тест повторения цифр в прямом и обратном порядке, общее количество	10,86±2,59*	10,42±2,03*	14,54±1,85

Примечание. НВ – непосредственное воспроизведение, ОВ – отсроченное воспроизведение.

* – p<0,05 при сравнении показателей групп пациентов и контрольной группы; ** – p<0,05 при сравнении показателей групп пациентов с наличием или отсутствием ССФР.

Note. IR – immediate recall; DR – delayed recall; * – p<0.05 when comparing the indicators of the patient groups and the control group; ** – p<0.05 when comparing the indicators of the groups of patients with the presence or absence of CVRFs.

Таблица 2. Значимые ФР ДУКС по результатам кластерного анализа методом К-средних

Table 2. Significant RF for PMCD according to the results of K-means clustering

ФР	Средний квадрат	Критерий Фишера, F	Значимость
Кардиальные расстройства	2,249	11,482	p<0,001
АГ	201,129	1603,072	p<0,000
СД	3,436	11,326	p<0,001

имели высокий риск развития КН в дальнейшем [25]. Отсутствие, по нашим данным, связи снижения когнитивных функций с наличием ИМ и инсульта в анамнезе обусловлено малым числом этих состояний в анализируемой группе.

Заключение. Наше исследование подтвердило роль СД в развитии когнитивного дефицита по данным кластерного анализа. В настоящее время СД рассматривается в качестве важнейшей нозологической причины КН. Установлено, что

гипергликемия и длительность СД ассоциированы с КН различной степени выраженности [26, 27].

Важно, что показанное в работе большее снижение когнитивных функций у пациентов с ДУКС при наличии ССФР касается преимущественно людей среднего возраста. Устранение или возможная коррекция ССФР могут быть важным компонентом профилактики более выраженных КН – умеренного когнитивного расстройства и деменции – в старших возрастных группах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА. Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии. *Медицинский Совет*. 2019;(9):8-13. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-8-13
[Parfenov VA. Combination and mutual effect of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2019;(9):8-13. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-8-13 (In Russ.)].
2. Левин ОС, Трусова НА. Сосудистые факторы риска болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013;113(7):3-12.
[Levin OS, Trusova NA. Vascular risk factors for Alzheimer's disease. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvyypuski = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Special Issues)*. 2013;113(7-2):3-12 (In Russ.)].
3. Cermakova P, Eriksdotter M, Lund LH, et al. Heart failure and Alzheimer's disease. *J Intern Med*. 2015 Apr;277(4):406-25. doi: 10.1111/joim.12287. Epub 2014 Aug 1.
4. Broce IJ, Tan CH, Fan CC, et al. Dissecting the genetic relationship between cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2019 Feb;137(2):209-26. doi: 10.1007/s00401-018-1928-6. Epub 2018 Nov 9.
5. Bergmann C, Sano M. Cardiac risk factors and potential treatments in Alzheimer's disease. *Neurol Res*. 2006 Sep;28(6):595-604. doi: 10.1179/016164106X130498
6. Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore longitudinal study of aging. *Hypertension*. 2005 Mar;45(3):374-9. doi: 10.1161/01.HYP.0000156744.44218.74. Epub 2005 Feb 7.
7. Paradise MB, Glozier NS, Naismith SL, et al. Subjective memory complaints, vascular risk factors and psychological distress in the middle-aged: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2011 Jul 1;11:108. doi: 10.1186/1471-244X-11-108
8. Taylor CA, Bouldin ED, Greenlund KJ, McGuire LC. Comorbid Chronic Conditions Among Older Adults with Subjective Cognitive Decline, United States, 2015–2017. *Innov Aging*. 2020;4(1):igz045. doi: 10.1093/geroni/igz045. Epub 2020 Jan 1.
9. Duschek S, Matthias E, Schandry R. Essential hypotension is accompanied by deficits in attention and working memory. *Behav Med*. Winter 2005;30(4):149-58. doi: 10.3200/BMED.30.4.149-160
10. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2003 Feb;60(2):223-8. doi: 10.1001/archneur.60.2.223
11. Hebert LE, Scherr PA, Bennett DA, et al. Blood pressure and late-life cognitive function change: a biracial longitudinal population study. *Neurology*. 2004;62(11):2021-4. doi: 10.1212/01.WNL.0000129258.93137.4B
12. Duschek S, Schandry R. Reduced brain perfusion and cognitive performance due to constitutional hypotension. *Clin Auton Res*. 2007 Apr;17(2):69-76. doi: 10.1007/s10286-006-0379-7. Epub 2006 Nov 14.
13. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005 Aug;4(8):487-99. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70141-1
14. Feldstein CA. Association between chronic blood pressure changes and development of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2012;32(3):753-63. doi: 10.3233/JAD-2012-120613
15. Villeneuve S, Belleville S, Massoud F, et al. Impact of vascular risk factors and diseases on cognition in persons with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(4):375-81. doi: 10.1159/000209965. Epub 2009 Mar 26.
16. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, et al. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(1):75-80. doi: 10.1159/000231980. Epub 2009 Aug 4.
17. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, et al. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. 2005 Aug 23;65(4):545-51. doi: 10.1212/01.wnl.0000172914.08967.d
18. Adams ML, Grandpre J, Katz DL, Shenson D. Cognitive Impairment and Cardiovascular Disease: A Comparison of Risk Factors, Disability, Quality of Life, and Access to Health Care. *Public Health Rep*. 2020 Jan;135(1):132-40. doi: 10.1177/0033354919893030
19. Chen ST, Siddarth P, Ercoli LM, et al. Modifiable risk factors for Alzheimer disease and subjective memory impairment across age groups. *PLoS One*. 2014 Jun 4;9(6):e98630. doi: 10.1371/journal.pone.0098630. eCollection 2014.
20. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных, сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение. *Неврологический журнал*. 2018;23(4):184-90. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-3-184-189
[Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. The Influence of Age, Gender, Comorbide Cardiovascular And Emotional Factors On Subjective Cognitive Decline. *Neurologicheskii zhurnal = Neurological Journal*. 2018;23(4):184-89. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-3-184-189 (In Russ.)].
21. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Неврологический журнал*. 2018;23(6):309-15. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315
[Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. The influence of age, comorbide cardiovascular and emotional factors on subtle cognitive decline in average, elderly and old age. *Neurologicheskii zhurnal = Neurological Journal*. 2018;23(6):309-15. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315 (In Russ.)].
22. Яхно НН, Захаров ВВ, Коберская НН и др. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. *Неврологический журнал*. 2017;22(4):198-204.
[Yakhno NN, Zakharov VV, Koberskaya NN, et al. «Pre-moderate» (subjective and light) cognitive disorders. *Neurologicheskii zhurnal = Neurological Journal*. 2017;22(4):198-204 (In Russ.)].
23. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возрастного фактора на «доумеренное» когнитивное снижение. *Российский неврологический журнал*. 2019;24(5):32-7. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-5-32-37
[Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. Influence of the age factor on pre-mild

cognitive impairment. *Rossiyskiy nevrologicheskii zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2019;24(5):32-7. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-5-32-37 (In Russ.).

24. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Перепелова ЕМ и др. Перфузия головного мозга, когнитивные функции и сосудистый возраст у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2018;58(5):23-31. doi: 10.18087/cardio.2018.5.10117

[Parfenov VA, Ostroumova TM, Perepelova EM, et al. Brain Perfusion, Cognitive Functions, and Vascular Age in Middle Aged Patients With Essential Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2018;58(5):23-31 (In Russ.)].

25. Borda MG, Santacruz JM, Aarsland D, et al. Association of depressive symptoms and subjective memory complaints with the incidence of cognitive impairment in older adults with high blood pressure. *Eur Geriatr Med*. 2019

Jun;10(3):413-20. doi: 10.1007/s41999-019-00185-1. Epub 2019 Apr 3.

26. Gregg EW, Venkat Narayan KM. Type 2 diabetes and cognitive function: are cognitive impairment and dementia complications of type 2 diabetes? *Clin Geriatr*. 2000;8:1070-389.

27. Whitmer RA. Type 2 diabetes and risk of cognitive impairment and dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007 Sep;7(5):373-80. doi: 10.1007/s11910-007-0058-7

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.12.2020/29.01.2021/1.02.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01112мк. 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 been supported by the Russian Foundation for Basic Research under Scientific Project No. 19-29-01112мк. 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.

Яхно Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8255-5645>

Коберская Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3110-4764>

Гридин В.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6361-9113>

Смирнов Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-8683-4430>

Клинические проявления, диагностика и хирургическое лечение компрессионной невропатии общего малоберцового нерва на уровне головки малоберцовой кости

Башлачев М.Г.¹, Евзиков Г.Ю.^{1,2}, Парфенов В.А.²

¹Отделение нейрохирургии Клиники нервных болезней им А.Я. Кожневникова Университетской больницы №3 и ²кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

^{1,2}Россия, 119991, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Невропатия общего малоберцового нерва (ОМН) — самая распространенная туннельная невропатия нижних конечностей, многие вопросы диагностики и лечения которой требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования — анализ клинических проявлений невропатии ОМН, способов ее диагностики и результатов лечения.

Пациенты и методы. В течение 2012–2018 гг. под наблюдением находились 80 пациентов (31 женщина и 49 мужчин) в возрасте от 18 до 82 лет (средний возраст — 51 год) с компрессионной невропатией ОМН. У 76 пациентов установлено одностороннее поражение ОМН, у 4 пациентов — двустороннее. Выполнено 84 операции декомпрессии ОМН.

Результаты и обсуждение. Паралитическая форма невропатии ОМН выявлена в 73 (87%) случаях оперативных вмешательств, болевая — в 8 (9,5%), перемежающаяся — в 3 (3,5%). Ошибки в диагностике (когда невропатия ОМН расценивалась как дискогенная радикулопатия или поясничный стеноз) отмечены при болевой и перемежающейся формах заболевания. После хирургического лечения полное восстановление функции ОМН отмечено в 61 из 84 (72,6%) случаев оперативных вмешательств, частичное восстановление — в 15 (17,9%). Положительные результаты наблюдались во всех случаях болевой и перемежающейся форм ОМН, а при паралитической форме они отмечались чаще, если операция проводилась в ранние сроки (до 12 мес) от начала заболевания.

Заключение. Декомпрессия ОМН — эффективный и безопасный метод терапии, который при болевой и перемежающейся форме приводит к полному регрессу симптомов, а при паралитической форме заболевания наиболее эффективен в ранние сроки с момента заболевания.

Ключевые слова: невропатия общего малоберцового нерва; паралитическая форма невропатии общего малоберцового нерва; болевая форма невропатии общего малоберцового нерва; перемежающаяся форма невропатии общего малоберцового нерва; декомпрессия общего малоберцового нерва; неврелиз общего малоберцового нерва

Контакты: Михаил Григорьевич Башлачев; bashlachev.m@gmail.com

Для ссылки: Башлачев МГ, Евзиков ГЮ, Парфенов ВА. Клинические проявления, диагностика и хирургическое лечение компрессионной невропатии общего малоберцового нерва на уровне головки малоберцовой кости. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):18–23. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-18-23

Clinical manifestations, diagnosis, and surgical treatment of compressive common peroneal neuropathy at the level of the fibular head

Bashlachev M.G.¹, Evzikov G. Yu.^{1,2}, Parfenov V.A.²

¹Department of Neurosurgery, A. Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, University Hospital Three and ²Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

^{1,2}11, Rossolimo St., Build 1, Moscow 119991, Russia

Common peroneal neuropathy (CPN) is the most common tunnel neuropathy in the lower extremities, many issues of diagnosis and treatment of which require further study.

Objective: to analyze the clinical manifestations of CPN, methods of its diagnosis and treatment results.

Patients and methods. Eighty patients (31 women and 49 men) aged 18 to 82 years (mean age, 51 years) with compressive CPN were followed up during 2012–2018. Unilateral CPN and bilateral CPN were found in 76 and 4 patients, respectively. Eighty-four common peroneal nerve decompression operations were performed.

Results and discussion. There was paralytic CPN in 73 (87%) surgical cases, painful CPN in 8 (9.5%), and intermittent CPN in 3 (3.5%). Diagnostic errors (when CPN was regarded as discogenic radiculopathy or lumbar stenosis) were noted in the painful and intermittent forms of the disease. After surgical treatment, complete recovery of peroneal nerve function was observed in 61 (72.6%) of the 84 surgical cases; its partial recovery in 15 (17.9%). Positive results were seen in all cases of painful and intermittent CPN, whereas they were more often observed in paralytic CPN if the operation was performed early (up to 12 months) after the onset of the disease.

Conclusion. Common peroneal nerve decompression is an effective and safe therapeutic method that, in painful and intermittent CPN, leads to complete reversal of symptoms and, in the paralytic form of the disease, it is most effective in the early stages of the disease.

Keywords: *common peroneal neuropathy; paralytic common peroneal neuropathy; painful common peroneal neuropathy; intermittent common peroneal neuropathy; common peroneal nerve decompression; common peroneal neurolysis.*

Contact: *Mikhail Grigoryevich Bashlachev; bashlachev.m@gmail.com*

For reference: *Bashlachev MG, Evzikov GYu, Parfenov VA. Clinical manifestations, diagnosis, and surgical treatment of compressive common peroneal neuropathy at the level of the fibular head. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(1):18–23. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-18-23*

Невропатия общего малоберцового нерва (ОМН) – самый распространенный вид невропатии нижних конечностей; часто ее не могут диагностировать из-за того, что нет выраженных проявлений и/или не использовались электронейромиография (ЭНМГ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) ОМН [1]. Невропатия ОМН в области головки малоберцовой кости может быть вызвана сдавлением нерва различными субстратами: уплотненной фасцией, отломками кости при травме, неправильно наложенной гипсовой лонгетой и др. [2, 3]. Для поражения ОМН характерны парез тыльных разгибателей стопы и возникающий вследствие этого ступняж, который грубо нарушает ходьбу. Даже субклиническая компрессионная невропатия ОМН с минимальным снижением силы тыльного сгибания стопы приводит к частым падениям пациентов, что может быть причиной травм и переломов [4].

Многие вопросы проявлений, диагностики, результата хирургического лечения остаются спорными.

Цель настоящего исследования – анализ клинических проявлений невропатии ОМН, оптимизация способов его диагностики и анализ результатов лечения в зависимости от клинических проявлений компрессионной невропатии ОМН и сроков проведения операции.

Пациенты и методы. В нейрохирургическом отделении Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова в период с 2012 по 2018 г. находились на лечении 80 пациентов с невропатией ОМН на уровне головки малоберцовой кости. Возраст пациентов составлял от 18 до 82 лет, в среднем – 51 год. Среди них была 31 женщина (39%) и 49 мужчин (61%). У 76 пациентов поражение было односторонним, у четырех больных обнаружилось двустороннее поражение ОМН.

Были выполнены 84 декомпрессивные операции (в четырех наблюдениях операция проведена с двух сторон). Всем пациентам для верификации диагноза производилось ЭНМГ и УЗИ нерва. Сроки от момента появления симптомов до оперативного вмешательства варьировали от 2 нед до 2 лет (в среднем – 7 мес). Исходя из продолжительности заболевания на момент проведения операции, все клинические случаи мы разделили на две группы: вмешательство в срок до 12 мес с момента начала клинических проявлений – 68 (81%) больных и свыше 12 мес – 16 (19%).

Для верификации перемежающейся формы невропатии ОМН использовали тест повторного подошвенного сгибания [5]. При проведении теста пациент занимал положение сидя, при этом его коленный сустав был разогнут. После этого испытуемый выполнял подошвенное сгибание и разгибание голеностопного сустава как можно большей амплитуды. Если в области иннервации исследуемого нерва возникали онемение, парестезия или боль, то тест считали положительным.

При выполнении операции мы проводили разрез кожи длиной 8–12 см от проекции нижней части сухожилия двуглавой мышцы бедра до области проекции верхних отде-

лов длинной малоберцовой мышцы. Обнаруживали ОМН под сухожилием двуглавой мышцы и, двигаясь дистально, проводили декомпрессию нерва (невролиз). Типичными причинами компрессии ОМН были: уплотненная поверхностная фасция, покрывающая нерв в проекции головки малоберцовой кости, и уплотненная фасция длинной малоберцовой мышцы в месте входа нерва в толщу данной мышцы. Эти структуры последовательно рассекали с целью полной декомпрессии нерва. Этапы оперативного вмешательства представлены на рис. 1.

Результаты хирургического лечения оценивали через 6 мес после операции. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты. В наблюдаемой группе пациентов установлены следующие причины компрессии ОМН: 19 (23,75%) пациентов длительно пребывали в позе, приводящей к сдавлению нерва; 16 (20%) пациентов перенесли травму (тупая травма в области головки малоберцовой кости, вывих коленного сустава, растяжение голеностопного сустава). У 4 (5%) пациентов симптомы поражения ОМН развились после иммобилизации голени вследствие травмы, у 2 (2,5%) – после длительного наркоза, у 4 (5%) – после эндопротезирования коленного сустава (без прямого поражения ОМН во время операции). У 3 (3,75%) пациентов причиной невропатии ОМН был интраневральный ганглион малоберцового нерва, у 1 (1,25%) – десмоидная опухоль. У 7 (8,75%) пациентов поражение ОМН развилось на фоне резкого снижения массы тела, у остальных 24 (30%) не найдено возможных причин невропатии ОМН (идиопатическое поражение).

Паралитическая форма невропатии ОМН наблюдалась в 73 (87%) случаев. Выявлялись грубый парез или парез тыльного сгибания и отведения стопы, гипестезия в зоне иннервации ОМН. Для паралитической формы невропатии было характерно острое начало заболевания. В качестве причины установлено длительное пребывание в неблагоприятной для нерва позе (19 пациентов) или травма (16 пациентов). У 15 (17,9%) пациентов симптомы возникли после сна. Боль отмечали только 8 пациентов (менее 10% пациентов данной группы). Признаки поражения ОМН были подтверждены результатами ЭНМГ и УЗИ. У всех пациентов диагноз поражения ОМН был установлен сразу, проводилось консервативное лечение, которое не было эффективно. Средний срок от момента постановки диагноза до оперативного вмешательства составил 6,5 мес.

У 8 (9,5%) пациентов ведущим проявлением невропатии ОМН была боль в зоне иннервации ОМН, при этом парез тыльного сгибания стопы был выражен негрубо (до 3–4 баллов), определялось снижение поверхностной чувствительности разной степени выраженности. В большинстве наблюдений у пациентов в анамнезе не было данных о длительном пребывании в позе, провоцирующей пора-

жение ОМН. Диагноз подтверждался характерными изменениями, выявляемыми при ЭНМГ. В этой группе большинство пациентов длительно ошибочно наблюдались с дискогенной радикулопатией V поясничного корешка (L_V). Средний срок от момента постановки диагноза до оперативного вмешательства составил 9,9 мес.

В трех случаях (3,5%) установлена перемежающаяся форма невропатии ОМН, при которой боль и/или дизестезии

возникали в зоне иннервации ОМН при ходьбе, что вынуждало пациентов останавливаться, ждать, пока не регрессируют неприятные ощущения, и лишь затем продолжать движение. В покое у пациентов отсутствовала клиническая картина поражения ОМН. У двух больных перемежающаяся форма невропатии ОМН была ошибочно расценена как поясничный стеноз (наличие признаков перемежающейся хромоты), при этом у одного пациента выполнена без эффекта хирургическая операция на позвоночнике. Средний срок от момента первого обращения к врачу до оперативного вмешательства у пациентов с перемежающейся формой невропатии ОМН составил 11,7 мес.

Общие данные, касающиеся клинической и инструментальной диагностики различных форм невропатии ОМН, представлены в табл. 1.

После хирургического лечения полное восстановление функции ОМН отмечено в 61 из 84 наблюдений (72,6%), частичное восстановление — в 15 (17,9%), в остальных 8 случаях (9,5%) не наблюдалось положительных изменений (табл. 2). Хирургическое лечение не сопровождалось существенными послеоперационными осложнениями. У 3 (3,6%) пациентов развилось скопление серозной жидкости в зоне операционного доступа, что потребовало пункционной аспирации секрета с дальнейшим тугим бинтованием; после этого у всех пациентов наблюдался регресс симптомов. В представленной серии наблюдений не отмечалось нагноения ран и клинически значимых кровоизлияний в мягких тканях.

При анализе исходов операций у больных с различными клиническими формами невропатии ОМН неудовлетворительные результаты операций обнаружены только при паралитической форме заболевания. Полный регресс клинических проявлений отмечен у всех больных с болевой и перемежающейся формами заболевания (см. табл. 2), различия результатов операции в зависимости от формы заболевания статистически незначимы ($p > 0,05$). Средняя продолжительность болевого синдрома в этих группах до операции составила 10 и 12 мес соответственно.

Среди пациентов, оперированных в течение первого года с момента начала заболевания, число случаев полного восстановления функции нерва постепенно уменьшалось по мере возрастания срока от дебюта клинических проявлений до момента операции, но полученная разница не носит

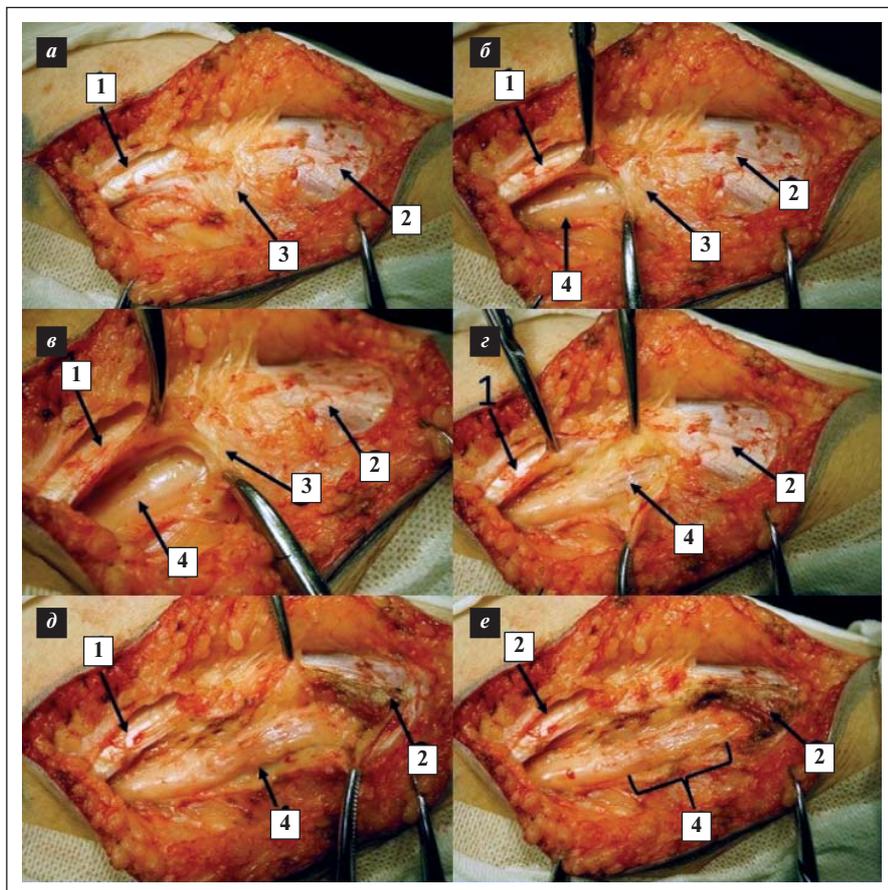


Рис. 1. Этапы операции декомпрессии ОМН¹.

a — сразу после рассечения подкожной жировой клетчатки: визуализируется сухожилие двуглавой мышцы бедра (1), хорошо видна утолщенная поверхностная фасция (3), перекидывающаяся с головки малоберцовой кости на латеральную головку икроножной мышцы. Цифрой 2 обозначена длинная малоберцовая мышца; *b* — выделение ОМН (4) в месте, где его проще всего найти, — под сухожилием двуглавой мышцы бедра; *в* — визуализирована толщина фасции, компримирующая нерв; *г* — фасция рассечена; *д* — вскрыт вход в длинную малоберцовую мышцу; *е* — вид операционной раны после декомпрессии ОМН, визуализируется изменение структуры нерва на уровне компрессии (отмечено фигурной скобкой)

Fig. 1. Stages of common peroneal nerve decompression surgery (intraoperative photos). *a* — immediately after subcutaneous adipose tissue dissection: biceps femoris tendon (1) is visualized; thickened superficial fascia (3) that travels from the head of the fibula to the lateral head of the gastrocnemius muscle is clearly visible. Cypher 2 indicates the long peroneal muscle; *b* — harvest of the common peroneal nerve (4) in the place where it is easiest to find — under the biceps femoris tendon; *c* — the fascia thickness that compresses the nerve is visualized; *d* — fascia is dissected; *e* — dissection of the entrance to the long peroneal muscle; *f* — view of the surgical wound after common peroneal nerve decompression; the change in the nerve structure is visualized at the level of compression (denoted by a curly bracket)

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

статистически значимого характера. В целом, после операций, проведенных в течение первых 12 мес, доля пациентов с полным восстановлением функции нерва составила 82%. Частичное восстановление отмечено в 16% наблюдений. У пациентов, оперированных в сроки более года с момента начала заболевания, полное восстановление отмечено менее чем в трети всех вмешательств (31%), частичное восстановление – в 25% случаев (рис. 2).

Анализ результатов лечения пациентов с паралитической формой невропатии ОМН в зависимости от срока заболевания к моменту проведения операции представлен в табл. 3. Различия результатов операции у пациентов с паралитической формой невропатии ОМН при сравнении сроков анамнеза до 12 мес и более статистически значимы ($p < 0,05$).

Как видно из данных, представленных в табл. 3, эффективность лечения существенно снижалась при увеличении длительности заболевания к моменту операции. Полное восстановление отмечено в большинстве случаев (92%) при операции в ранние сроки (до 3 мес) и редко (8,3%) – при операциях, проведенных через год с момента начала заболевания.

В качестве предиктора функционального восстановления нерва отмечено состояние ОМН во время операции. У шести пациентов с длительностью заболевания более 12 мес во время операции макроскопически наблюдалось жировое перерождение нерва (рис. 3). Ни у одного из таких пациентов не отмечено полного восстановления функции ОМН.

Обсуждение. У пациентов с невропатией ОМН можно выделить паралитическую, болевую и перемежающуюся формы заболевания. Результаты проведенного исследования показывают, что болевая и перемежающаяся формы невропатии ОМН наиболее трудны для диагностики. Болевая форма невропатии ОМН часто ошибочно расценивается как радикулопатия V поясничного корешка (L_5), а перемежающаяся форма – как поясничный стеноз. Трудности в диагностике приводят к тому, что невропатия ОМН не диагностируется, пациенты получают неэффективное лечение, включая и хирургическое лечение по поводу предполагаемого поясничного стеноза, при этом эффективная декомпрессия ОМН откладывается на более поздние сроки.

Результаты проведенного исследования показывают высокую эффективность оперативного лечения паралитической формы компрессионной невропатии ОМН в ранние сроки с момента заболевания. При сохранении грубой неврологической симптоматики (выраженный парез тыльного сгибания стопы и гипестезия в зоне иннервации ОМН) необходимо раннее (до 3 мес) хирургическое лечение, проведение которого не сопряжено с риском существенных осложнений.

Полученные данные соответствуют выводам других авторов, согласно которым положительный результат хи-

Таблица 1. *Клинические проявления и данные инструментальных исследований при различных клинических формах невропатии ОМН, n (%)*

Table 1. *Clinical manifestations and data of instrumental studies in different clinical forms of CPN, n (%)*

Клиническая форма невропатии	Неврологические расстройства		Изменения при ЭНМГ	УЗИ-картина компрессии нерва
	двигательные нарушения	расстройства чувствительности		
Паралитическая (n=73)	73 (100)	70 (96)	73 (100)	73 (100)
Болевая (n=8)	6 (75)	5 (62,5)	8 (100)	8 (100)
Перемежающаяся (n=3)	0	0	0	1 (33,3)
Всего (n=84)	79 (94)	75 (89)	81 (96)	82 (97,6)

Таблица 2. *Результаты операций в зависимости от клинической формы невропатии ОМН, n (%)*

Table 2. *Surgical results according to the clinical form of CPN, n (%)*

Клиническая форма невропатии	Полное восстановление	Уменьшение неврологического дефицита	Без изменений
Паралитическая (n=73)	50 (68,5)	15 (20,5)	8 (11)
Болевая (n=8)	8 (100)	0	0
Перемежающаяся (n=3)	3 (100)	0	0
Всего (n=84)	61 (72,6)	15 (17,9)	8 (9,5)

рургической декомпрессии ОМН отмечается в большинстве (68–100%) случаев в виде регресса двигательных расстройств, прекращения боли или снижения ее интенсивности, восстановления чувствительности [6, 7].

Результаты проведенного исследования показали, что эффективность хирургической декомпрессии существенно выше в первые 3 мес заболевания, далее ее эффективность постепенно снижается и становится незначительной через

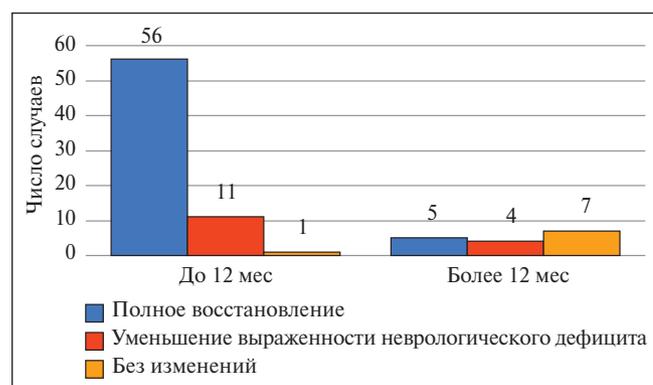


Рис. 2. *Степень восстановления пациентов в зависимости от сроков проведения операции. Различия результатов операции в зависимости от сроков от начала заболевания статистически значимы ($p < 0,05$)*

Fig. 2. *The extent of recovery in patients according to the timing of surgery. The differences in surgical outcomes according to the time after the onset of the disease are statistically significant ($p < 0.05$)*

Таблица 3. *Результаты лечения пациентов с паралитической формой невропатии ОМН, n (%)*

Table 3. *Treatment results in patients with paralytic CPN, n (%)*

Продолжительность заболевания до операции	Полное восстановление	Уменьшение выраженности неврологического дефицита	Без изменений
До 3 мес (n=25)	23 (92)	2 (8)	0
3–6 мес (n=20)	16 (80)	4 (20)	0
6–12 мес (n=16)	10 (62,5)	5 (31,25)	1 (6,25)
До 12 мес (n=61)	49 (80,3)	11 (18)	1 (1,6)
Более 12 мес (n=12)	1 (8,3)	4 (33,3)	7 (58,3)
Всего (n=73)	50 (68,5)	15 (20,5)	8 (11)

год после начала заболевания. М. Ramanan и K.N. Chandran в 2011 г. [8] также показали, что результаты вмешательств в срок свыше 12 мес от начала заболевания хуже, чем при операциях в более ранние сроки. Согласно общепринятому мнению, хирургическое вмешательство следует проводить (не учитывая случаи острой травмы по типу разрыва нерва или сдавления нерва гематомой) при неэффективности консервативной терапии в течение 3–6 мес [9–11]. Однако ряд исследований [8, 12, 13] показывают, что наиболее благоприятные результаты лечения выявлялись при проведении операции в течение 4 мес с момента появления первых симптомов. R. Maalla и соавт. [10] демонстрируют наиболее радикальный подход к лечению данной патологии. Они предлагают выполнять декомпрессию ОМН в максимально короткие сроки (сразу после установления диагноза), так как это уменьшает срок восстановления нерва и позволяет большинству пациентов быстрее вернуться к активной жизни. Наши наблюдения также подтверждают высокую эффективность ранних операций. Большинство (свыше 90%) пациентов, оперированных нами в первые 3 мес с момента начала заболевания, отметили полное восстановление функций ОМН после операции. Учитывая относительную простоту вмешательства и низкий риск осложнений после операций, мы считаем оправданным проведение декомпрессий в ранние сроки (первые 3 мес с момента начала заболева-

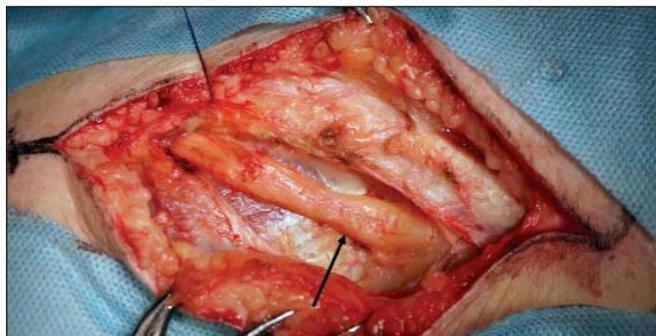


Рис. 3. *Интраоперационная фотография: подвергшийся жировой дегенерации ОМН (стрелка) после выполненного невролиза*

Fig. 3. *Intraoperative photo: the common peroneal nerve is subjected to fatty degeneration (arrow) after neurolysis*

ния) при неэффективности консервативной терапии и отсутствии признаков регресса неврологической симптоматики у больных с паралитической формой невропатии ОМН.

При анализе исходов операций у больных с различными клиническими формами невропатии ОМН (см. табл. 2) неудовлетворительные результаты операций обнаружены только при паралитической форме заболевания (11%). Полный регресс клинических проявлений отмечен у всех пациентов с болевой и перемежающейся формами заболевания.

Результаты нашего исследования показывают, что ошибки в диагностике невропатии ОМН наблюдаются

преимущественно при болевой и перемежающейся формах заболевания. Отмечена высокая информативность провокационного теста (повторного подошвенного сгибания стопы) в диагностике перемежающейся формы ОМН, что демонстрируют и другие авторы [5, 14, 15]. Как уже отмечалось, пациенты с болевой и перемежающейся формами заболевания нередко подвергаются необоснованному хирургическому вмешательству по поводу предполагаемой дискогенной радикулопатии или поясничного стеноза. Поэтому среди больных, которые не имеют положительного эффекта от хирургического лечения дискогенной патологии, относительно часто встречаются пациенты с неустановленной болевой или перемежающейся формой невропатии ОМН [15].

В настоящее время не существует эффективной консервативной терапии компрессионной невропатии ОМН, поэтому, если не происходит естественного восстановления функций ОМН после его повреждения в течение 1–3 мес, только хирургическое лечение с декомпрессией ОМН может привести к положительному результату [16]. Операция должна рассматриваться как метод выбора в лечении пациентов с невропатией ОМН вне зависимости от сроков с момента появления симптомов поражения нерва. В качестве консервативных методов коррекции пареза разгибателей стопы и улучшения походки могут быть эффективны ортезы и лечебная гимнастика, а также чрескожная электрическая стимуляция паретичных мышц [17].

Актуальность проблемы диагностики и лечения невропатии ОМН подчеркивают данные регистра травм в Германии, согласно которому в 1,8% случаев травм нижних конечностей развивается поражение периферических нервов, при этом более половины случаев (56%) составляет невропатия ОМН [18].

Ограничением данного исследования служит относительно короткий (6 мес) период наблюдения пациентов после операции. Однако следует отметить, что положительный эффект через 6 мес после операции позволяет предполагать и более отдаленный положительный прогноз.

В нашем исследовании представлены результаты лечения в течение 6 лет 80 пациентов, при этом в одном из центров США за 33 года были оперированы 62 пациента [19], а в одном из центров Германии за 9 лет – 15 пациентов [20]. Относительно большое число пациентов, которые были оперированы в нашем центре, обусловлено его специализа-

цией на лечении пациентов с туннельными невропатиями, а также направлением в него пациентов из многих регионов Российской Федерации.

Заклучение. Таким образом, ошибки в диагностике отмечаются при болевой и перемежающейся формах невропатии ОМН. Декомпрессионная операция при невропатии ОМН – эффективный и безопасный метод лечения, кото-

рый следует проводить в ранние сроки заболевания. У пациентов с болевой и перемежающейся формами невропатии ОМН операция приводит к полному регрессу симптоматики. При паралитической форме заболевания полное восстановление функции ОМН наблюдается более чем в половине наблюдений и возникает чаще, если операция проводилась в ранние сроки от начала заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Myers RJ, Murdock EE, Farooqi M, et al. A Unique Case of Common Peroneal Nerve Entrapment. *Orthopedics*. 2015 Jul 1;38(7):e644-6. doi: 10.3928/01477447-20150701-91
2. Anderson JC. Common Fibular Nerve Compression: Anatomy, Symptoms, Clinical Evaluation, and Surgical Decompression. *Clin Podiatr Med Surg*. 2016 Apr;33(2):283-91. doi: 10.1016/j.cpm.2015.12.005. Epub 2016 Feb 18.
3. Aurich M. [Long Term Complications Due to Polyethylene Wear in Total Knee Arthroplasty: a Case Report]. *Z Orthop Unfall*. 2017 Apr;155(2):226-8. doi: 10.1055/s-0042-121490. Epub 2017 Jan 10 (In Germ.).
4. Poppler LH, Groves AP, Sacks G, et al. Subclinical Peroneal Neuropathy: A Common, Unrecognized, and Preventable Finding Associated With a Recent History of Falling in Hospitalized Patients. *Ann Fam Med*. 2016;14(6):526-33. doi: 10.1370/afm.1973
5. Iwamoto N, Kim K, Isu T, et al. Repetitive plantar flexion test as an adjunct tool for the diagnosis of common peroneal nerve entrapment neuropathy. *World Neurosurg*. 2016 Feb;86:484-9. doi: 10.1016/j.wneu.2015.09.080. Epub 2015 Dec 18.
6. George SC, Boyce DE. An evidence-based structured review to assess the results of common peroneal nerve repair. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Aug;134(2):302e-311e. doi: 10.1097/PRS.0000000000000318
7. Valdivia VJM, Weinand M, Maloney CT Jr, et al. Surgical treatment of superimposed, lower extremity, peripheral nerve entrapments with diabetic and idiopathic neuropathy. *Ann Plast Surg*. 2013 Jun;70(6):675-9.
8. Ramanan M, Chandran KN. Common peroneal nerve decompression. *ANZ J Surg*. 2011 Oct;81(10):707-12. doi: 10.1111/j.1445-2197.2010.05607.x
9. Swong K, Freeman D, McCoy M, et al. Common Peroneal Nerve Neuroplasty at Lateral Fibular Neck: Part I – Anatomy, Clinical Presentation, and Electrophysiology. *Contemporary Neurosurg*. doi: 10.1097/01.CNE.0000524413.97885.76
10. Maalla R, Youssef M, Ben Lassoued N, et al. Peroneal nerve entrapment at the fibular head: Outcomes of neurolysis. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2013 Oct;99(6):719-22. doi: 10.1016/j.otsr.2013.05.004. Epub 2013 Aug 27.
11. Schmidt I. Common peroneal nerve palsy caused by an initially misdiagnosed extraneural and intraneural benign ganglion cyst of the peroneal nerve in a 11-year-old child: A rare but severe condition. *Int J Case Rep Images*. 2017;8(9):623-6. doi: 10.5348/ijcri-201712-LE-10028
12. Levy BA, Giuseffi SA, Bishop AT, et al. Surgical treatment of peroneal nerve palsy after knee dislocation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010 Nov;18(11):1583-6. doi: 10.1007/s00167-010-1204-3. Epub 2010 Jul 17.
13. Poage C, Roth C, Scott B. Peroneal Nerve Palsy: Evaluation and Management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016 Jan;24(1):1-10. doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00420
14. Morimoto D, Isu T, Kim K, et al. Microsurgical decompression for peroneal nerve entrapment neuropathy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(8):669-73. doi: 10.2176/nmc.oa.2014-0454. Epub 2015 Jul 31.
15. Yamauchi T, Kim K, Iwamoto N, et al. Undiagnosed Peripheral Nerve Disease in Patients with Failed Lumbar Disc Surger. *Asian Spine J*. 2018 Aug;12(4):720-5. doi: 10.31616/asj.2018.12.4.720. Epub 2018 Jul 27.
16. Carolus AE, Becker M, Cuny J, et al. The interdisciplinary management of foot drop. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 May 17;116(20):347-54. doi: 10.3238/arztebl.2019.0347
17. Gil-Castillo J, Alnajjar F, Koutsou A, et al. Advances in neuroprosthetic management of foot drop: a review. *J Neuroeng Rehabil*. 2020 Mar 25;17(1):46. doi: 10.1186/s12984-020-00668-4
18. Huckhagel T, Nüchtern J, Regelsberger J, et al; TraumaRegister DGU®. Nerve trauma of the lower extremity: evaluation of 60,422 leg injured patients from the TraumaRegister DGU® between 2002 and 2015. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018 May 15;26(1):40. doi: 10.1186/s13049-018-0502-5
19. Terzis JK, Kostas IJ. Outcomes with microsurgery of common peroneal nerve lesions. *Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020 Jan;73(1):72-80. doi: 10.1016/j.bjps.2019.02.031. Epub 2019 Apr 11.
20. Heinrich K, Pumberger P, Schwaiger K, et al. [Surgical decompression of the peroneal nerve at the level of the fibular head]. *Oper Orthop Traumatol*. 2020 Oct;32(5):467-74. doi: 10.1007/s00064-020-00648-w. Epub 2020 Feb 25 (In Germ.).

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.11.2020/31.12.2020/5.01.2020

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.

Башлачев М.Г. <https://orcid.org/0000-0002-0442-4770>

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

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

Причины ишемического инсульта у пациентов моложе 45 лет: анализ данных регионального сосудистого центра

Кулеш А.А.^{1,2}, Нуриева Ю.А.^{1,2}, Сыромятникова Л.И.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь; ²ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь
¹Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²Россия, 614107, Пермь, ул. КИМ, 2

У пациентов молодого возраста причины ишемического инсульта (ИИ) значительно отличаются от таковых в старших возрастных группах. Понимание причин заболевания у пациентов моложе 45 лет необходимо для формирования алгоритмов обследования, применимых в сосудистых отделениях страны.

Цель исследования — представить нозологическую характеристику ИИ у пациентов моложе 45 лет по данным госпитального регистра регионального сосудистого центра.

Пациенты и методы. Проанализированы данные госпитального регистра неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, находившихся в региональном сосудистом центре Пермского края «Городская клиническая больница №4» за период с 2014 по 2020 г. В анализ включено 126 пациентов в возрасте до 45 лет с верифицированным по данным магнитно-резонансной томографии ИИ.

Результаты и обсуждение. Патогенетические подтипы ИИ по критериям TOAST: атеросклероз крупных артерий — 10 (7,9%), кардиоэмболия — 27 (21,4%), патология мелких сосудов — 15 (11,9%), ИИ другой установленной этиологии — 23 (18,3%), ИИ неустановленной этиологии — 51 (40,5%). После исключения случаев с неполным исследованием (n=29) наиболее частыми причинами ИИ явились: кардиальная эмболия (открытое овальное окно, дефект межпредсердной перегородки, протезированные клапаны, острый инфекционный эндокардит и хроническая аневризма сердца) — 27,8%, патология крупных артерий (атеросклероз и неуточненная артериопатия) — 21,6%, патология мелких артерий — 15,5%, а также цервикальная и церебральная диссекция — 10,3%. Криптогенный инсульт наблюдался у 13% пациентов. В подгруппе 21–25 лет доминировал криптогенный ИИ, в подгруппе 26–35 лет — кардиальная эмболия (преимущественно открытое овальное окно), в подгруппе 36–40 лет были сопоставимы доли кардиальной эмболии, патологии крупных артерий, патологии мелких артерий и диссекции, в подгруппе 41–44 лет преобладала патология крупных и мелких артерий.

Заключение. Наиболее частыми причинами ИИ у пациентов в возрасте 18–44 лет являются кардиальная эмболия (преимущественно по механизму парадоксальной эмболии) и патология крупных артерий, в том числе диссекция. Этиология ИИ зависела от возраста: в младшем возрастном диапазоне превалировала кардиальная эмболия, тогда как в старшем — патология крупных и мелких артерий.

Ключевые слова: инсульт; молодые пациенты; этиология; открытое овальное окно; диссекция.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Нуриева ЮА, Сыромятникова ЛИ. Причины ишемического инсульта у пациентов моложе 45 лет: анализ данных регионального сосудистого центра. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):24–30. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-24-30

Causes of ischemic stroke in patients younger than 45 years: analysis of data from the regional vascular center

Kulesh A.A.^{1,2}, Nuriyeva Yu.A.^{1,2}, Syromyatnikova L.I.^{1,2}

¹Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ²City Clinical Hospital Four, Perm
¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ²2, KIM St., Perm 614107, Russia

In young patients, the causes of ischemic stroke (IS) are substantially different from those in older patients. Understanding the causes of the disease in patients younger than 45 years is needed to elaborate examination algorithms used in the country's vascular departments.

Objective: to present the nosological characteristics of IS in patients younger than 45 years according to the hospital register of the regional vascular center.

Patients and methods. The data of the hospital register of the neurological unit for patients with acute cerebral circulatory disorders, who were in the Perm Territorial Vascular Center, City Clinical Hospital Four, in 2014 to 2020, were analyzed. The analysis included 126 patients under the age of 45 years with IS verified by magnetic resonance imaging.

Results and discussion. The pathogenetic subtypes of IS according to the TOAST criteria were large artery atherosclerosis [n=10 (7.9%)], cardioembolism [n=27 (21.4%)], small vessel disease [n=15 (11.9%)], IS of other determined etiology [n=23 (18.3%)], and IS of undetermined etiology [n=51 (40.5%)]. After excluding incomplete examination cases (n=29), the most common causes of IS were cardiac embolism (patent foramen ovale, atrial septal defect, prosthetic valves, acute infective endocarditis, and chronic cardiac aneurysm) (27.8%), large artery disease (atherosclerosis and unspecified arteriopathy) (21.6%), small artery disease (15.5%), as well as cervical and cerebral artery dissection

(10.3%). Cryptogenic stroke was observed in 13% of patients. There was a preponderance of cryptogenic IS in the age subgroup of 21–25 years, cardiac embolism (mainly patent foramen ovale) in the subgroup of 26–35 years; the proportions of cardiac embolism, large and small artery diseases, and dissections were comparable in the subgroup of 36–40 years; large and small artery diseases prevailed in the subgroup of 41–44 years.

Conclusion. The most common causes of IS in 18–44-year-old patients are cardiac embolism (mainly through the mechanism of paradoxical embolism) and large artery disease, including dissection. The etiology of IS depended on age: cardiac embolism prevailed in the younger age range, whereas large and small artery diseases were dominant in the older age range.

Keywords: stroke; young patients; etiology; patent foramen ovale; dissection.

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

For reference: Kulesh AA, Nurieva YuA, Syromyatnikova LI. Causes of ischemic stroke in patients younger than 45 years: analysis of data from the regional vascular center. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):24–30. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-24-30

В последние десятилетия заболеваемость ишемическим инсультом (ИИ) в молодом возрасте возросла примерно на 40%, что не в последнюю очередь связано с совершенствованием подходов к диагностике [1, 2]. Этиологическая структура ИИ у молодых пациентов остается противоречивой по причине различий в объемах обследования и алгоритмах диагностического поиска, применяемых в разных центрах. В отличие от инсульта в старших возрастных группах, с развитием мозговой катастрофы в молодом возрасте ассоциированы множество специфических, зачастую редких причин и факторов риска (ФР), в том числе употребление наркотиков, беременность, диссекция цервикальных и церебральных артерий, а также открытое овальное окно (ООО) [3, 4].

В отечественной литературе работ, посвященных проблеме ИИ в молодом возрасте, немного. В их числе наиболее крупным и глубоким является проведенное на базе Научного центра неврологии исследование Л.А. Калашниковой и соавт. [5], которое включало более 600 пациентов в возрасте 18–45 лет. Авторами показано, что наиболее частыми причинами ИИ являются: диссекция артерий, кровоснабжающих головной мозг (28%), кардиогенные эмболии (12%), антифосфолипидный синдром (11%), коагулопатии неуточненного генеза (6%) и изолированный церебральный артериит (5%). Криптогенный инсульт был диагностирован у 25% больных, причем у половины из них клинические проявления были типичны для диссекции. Следует отметить, что временной диапазон включения в исследование варьировал от 1 нед до 14 мес после мозговой катастрофы [6]. Нами не обнаружено отечественных работ, в которых бы проводился систематический анализ этиологии ИИ в молодом возрасте у пациентов, поступающих с одной территории в региональный сосудистый центр или первичное сосудистое отделение. На наш взгляд, представление об этиологической структуре заболевания у данной категории больных необходимо для формирования алгоритмов обследования, применимых в сосудистых отделениях страны.

Цель исследования – представить нозологическую характеристику ИИ у пациентов моложе 45 лет по данным госпитального регистра регионального сосудистого центра.

Пациенты и методы. Проанализированы данные госпитального регистра неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) регионального сосудистого центра Пермского края «Городская клиническая больница №4» за период

с 2014 по 2020 г. В анализ включались пациенты в возрасте до 45 лет с верифицированным по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) ИИ. В случае наличия сомнений в диагнозе пациента не включали в исследование. Для получения реальной клинической и нозологической картины ИИ никакие иные ограничения для включения в исследование не использовались. Пациенты поступали из Мотовилихинского района г. Перми с численностью прикреплённого населения 373 627 человек.

В анализ включены данные 126 пациентов, из которых было 79 мужчин (63%) и 47 женщин (37%). Возраст больных варьировал от 18 до 44 лет и составил в среднем $36,9 \pm 5,8$ года. Пациенты были распределены по возрастным группам следующим образом: <20 лет – 1 (1%), 20–25 лет – 5 (4%), 26–30 лет – 13 (10%), 31–35 лет – 26 (21%), 36–40 лет – 42 (33%), 41–44 года – 39 (31%). Как и в общей группе, среди мужчин наиболее многочисленной оказалась подгруппа 36–40 лет, тогда как среди женщин – 41–44 года. Общая характеристика группы представлена в табл. 1.

Всем пациентам проводилось обследование, предусмотренное порядком и стандартом оказания медицинской помощи. Объем дополнительного обследования, направленного на выявление причины ИИ, варьировал и зависел от ряда индивидуальных факторов, а также менялся в ходе развития медицинской помощи. Спектр использованных дополнительных диагностических методов включал суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы, транскраниальную доплерографию с пузырьковой пробой, чреспищеводную эхокардиографию (ЧП ЭхоКГ), МРТ с последовательностью T1 FS, МР-ангиографию, КТ-ангиографию, селективную дигитальную ангиографию и анализ цереброспинальной жидкости.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью критерия Манна–Уитни, по качественному признаку – с использованием критерия χ^2 . В таблицах данные представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей].

Результаты. Обследованные пациенты характеризовались как традиционными сердечно-сосудистыми ФР инсульта (избыточная масса тела, курение, гипертоническая болезнь), так и специфическими ФР (злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков, недавно перенесенное инфекционное заболевание, прием гормональных контра-

цептивов). У одной больной инсульт развился в раннем послеродовом периоде, пять пациентов страдали ВИЧ-инфекцией. У большинства больных при поступлении в стационар наблюдался легкий неврологический дефицит, тяжелый инсульт имел место у 8% обследованных. В большинстве случаев диагностирован ИИ в каротидном бассейне, у каждого четвертого больного очаг поражения располагался в вертебробазилярной системе. У шести пациентов верифицирован тромбоз мозговых синусов. Большинство пациентов характеризовались хорошим функциональным исходом инсульта через 1 мес.

Таблица 1. *Общая характеристика пациентов (n=126)*

Table 1. *General characteristics of patients (n=126)*

Показатель	Число пациентов, n (%)
<i>Анамнестические данные</i>	
Женщины/мужчины	47 (37) / 79 (63)
Индекс массы тела >25 кг/м ²	67 (53)
Курение	52 (41)
Злоупотребление алкоголем	26 (21)
Употребление наркотиков	10 (8)
Недавно перенесенное инфекционное заболевание	14 (11)
Прием гормональных контрацептивов	6 (5)
Беременность и роды	1 (0,8)
ОНМК в анамнезе	29 (23)
Ишемическая болезнь сердца	14 (11)
Гипертоническая болезнь	70 (56)
Сахарный диабет	9 (0,7)
Протезированные клапаны	6 (0,5)
Острый инфекционный эндокардит	4 (0,3)
ВИЧ-инфекция	5 (0,4)
<i>Клиническая характеристика инсульта при поступлении</i>	
NIHSS при поступлении, баллы:	
0–4	70 (55)
5–14	46 (37)
>15	10 (8)
Каротидный инсульт	84 (67)
Вертебробазилярный инсульт	32 (25)
Инсульт в обоих артериальных бассейнах	4 (3)
Тромбоз мозговых синусов	6 (5)
<i>Функциональный исход острого периода заболевания</i>	
Результат шкалы Рэнкин 0–2 балла	91 (72)

Таблица 2. *Причины ИИ (n=126)*

Table 2. *Causes of IS in patients (n=126)*

Причина	Число пациентов, n (%)
<i>Артериальные причины</i>	
Атеросклероз:	10 (8)
экстракраниальный	6 (5)
тандемный	4 (3)
Диссекция:	10 (8)
каротидная	5 (4)
вертебральная	5 (4)
цервикальная	8 (6)
церебральная	1 (0,8)
тандемная	1 (0,8)
Васкулит (нейросифилис)	1 (0,8)
Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции	1 (0,8)
Артериопатия неизвестного генеза:	9 (7)
экстракраниальная (тромбоз внутренней сонной артерии)	2 (1,6)
интракраниальная	4 (3)
тандемная	3 (2)
Ранение сонной артерии	2 (1,6)
<i>Кардиальные причины</i>	
Аномалии развития МПП:	16 (13)
ООО	9 (7)
ООО в сочетании с аневризмой МПП	1 (0,8)
ООО в сочетании с тромбом в правом желудочке	1 (0,8)
дефект МПП	1 (0,8)
дефект МПП в сочетании с аневризмой МПП	1 (0,8)
право-левый шунт при нормальной ЧП ЭхоКГ	3 (2)
Протезированные клапаны:	6 (5)
аортальный	2 (1,6)
митральный	3 (2)
несколько клапанов	1 (0,8)
Острый инфекционный эндокардит:	4 (3)
аортальный	2 (1,6)
митральный	1 (0,8)
несколько клапанов	1 (0,8)
Хроническая аневризма сердца с тромбом	1 (0,8)
<i>Лакунарный инсульт</i>	
Церебральная спорадическая микроангиопатия	7 (5,6)
Неуточненная микроангиопатия	8 (6)
<i>Венозный инфаркт</i>	
Тромбоз мозговых синусов	5 (4)
Венозная ангиома моста	1 (0,8)
<i>Другие причины</i>	
Антифосфолипидный синдром	2 (1,6)
Легочные артериовенозные мальформации, болезнь Ослера–Рандю	1 (0,8)
<i>Криптогенный инсульт</i>	
Неизвестной этиологии (неполное обследование)	29 (23)
<i>Примечание.</i> МПП – межпредсердная перегородка. <i>Note.</i> AS – atrial septum.	

Патогенетические подтипы ИИ по критериям TOAST: атеросклероз крупных артерий – у 10 (7,9%) пациентов, кардиальная эмболия (включая источники среднего риска) – у 27 (21,4%), поражение мелких сосудов – у 15 (11,9%), другая установленная этиология – у 23 (18,3%), неустановленная этиология – 51 (40,5%). Детальная нозологическая структура ИИ представлена в табл. 2.

Почти у четверти пациентов основной группы причина ИИ осталась неизвестна вследствие неполного обследования. Эти больные были исключены из дальнейшего анализа; таким образом, финальный размер когорты составил 97 пациентов. В итоговой выборке тремя наиболее частыми причинами ИИ были: аномалии МПП (16,5%), поражение мелких артерий (15,5%) и неуточненная артериопатия (11,3%). Атеротромбоз и диссекция занимали в структуре причин ИИ по 10,3% (рис. 1).

Для удобства дальнейшего анализа все причины ИИ были объединены в 7 подгрупп: патология крупных артерий (атеросклероз и неуточненная артериопатия) – 21,6%, кардиальная эмболия (ООО, дефект МПП, протезированные клапаны, острый инфекционный эндокардит и хроническая аневризма сердца) – 27,8%, цервикальная и церебральная диссекция – 10,3%, лакунарный ИИ – 15,5%, венозный ИИ – 6,2%, другой уточненный ИИ – 5,2% и криптогенный ИИ – 13,4%.

При анализе причин ИИ в зависимости от возраста выявлено, что в возрастной подгруппе 21–25 лет преобладает криптогенный ИИ (60%); 26–30 лет – кардиальная эмболия (40%; поровну на фоне аномалии МПП и патологии клапанов); 31–35 лет – кардиальная эмболия (41%; почти поровну на фоне аномалии МПП и патологии клапанов); 36–40 лет – в равной степени доминируют кардиальная эмболия (преобладает аномалия МПП) и связанный с патологией крупных артерий ИИ (по 24%), велика доля диссекции (18%) и поражения мелких ар-

терий (21%); 41–44 года – преобладают патология крупных артерий (31%) и поражения мелких артерий (26%). При этом у пациентов в возрасте до 30 лет не встречалась диссекция, а у больных до 25 лет – венозный инсульт и поражение мелких артерий (рис. 2). Статистически значимых различий в пропорции представленных причин ИИ в данных возрастных подгруппах не выявлено.

Анализ данных 75 пациентов с четырьмя основными патогенетическими подтипами ИИ (патология крупных артерий, включая диссекцию; кардиальная эмболия; поражение мелких артерий и криптогенный ИИ) старше 30 лет (три возрастные подгруппы) показал, что доля артериального и криптогенного ИИ стабильна (примерно 40 и 10% соответственно), доля пациентов с кардиальной эмболией сни-

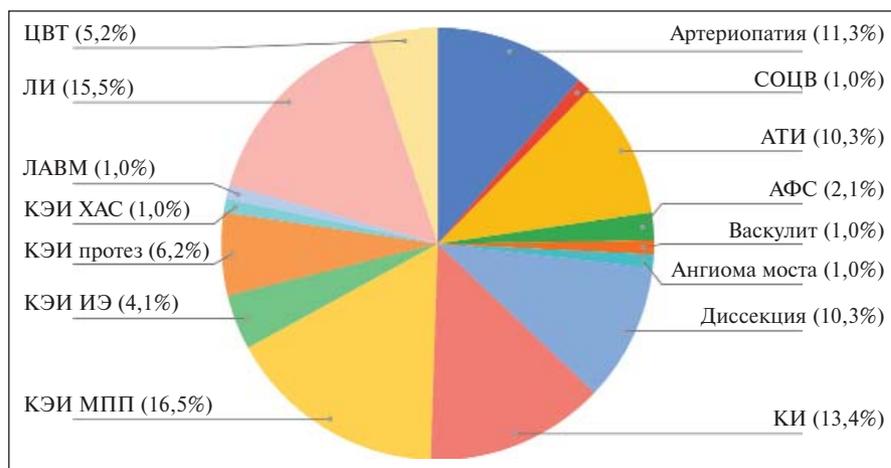


Рис. 1. Нозологическая структура ИИ после исключения пациентов с неполным обследованием (n=97)¹.

ЦВТ – церебральный венозный тромбоз; ЛИ – лакунарный инсульт; ЛАВМ – легочная артериовенозная мальформация; КЭИ – кардиоэмболический инсульт; ХАС – хроническая аневризма сердца; ИЭ – инфекционный эндокардит; СОЦВ – синдром обратимой церебральной вазоконстрикции; АТИ – атеротромботический инсульт; АФС – антифосфолипидный синдром; КИ – криптогенный инсульт

Fig. 1. Nosological pattern of IS after exclusion of incompletely examined patients (n=97). CVT – cerebral venous thrombosis; LS – lacunar stroke; PAVM – pulmonary arteriovenous malformation; CES – cardioembolic stroke; CCA – chronic cardiac aneurysm; IE – infective endocarditis; RCVS – reversible cerebral vasoconstriction syndrome; ATS – atherothrombotic stroke; APS – antiphospholipid syndrome; CS – cryptogenic stroke

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

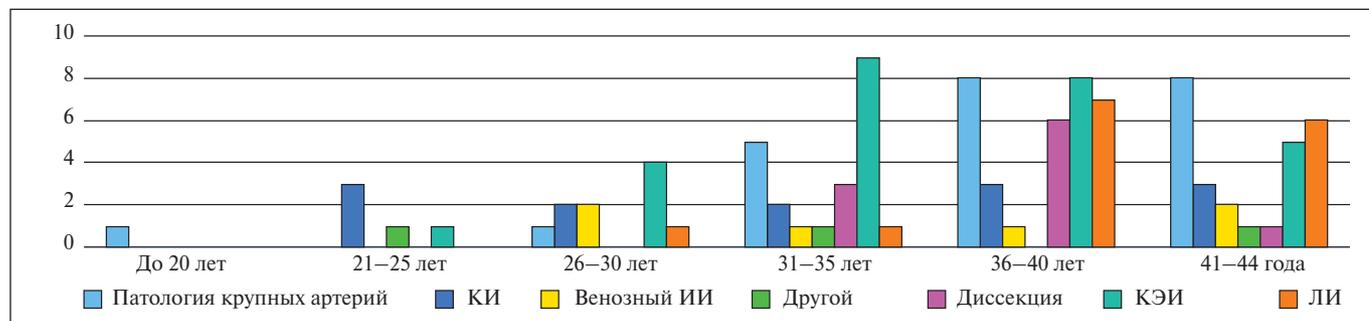


Рис. 2. Нозологическая структура ИИ в зависимости от возраста (n=97)

Fig. 2. Age-dependent nosological pattern of IS (n=97)

жается с возрастом с 45 до 22%, тогда как процент больных с поражением мелких артерий возрастает с 5 до 26%.

Анализ варибельности причин ИИ в зависимости от пола продемонстрировал, что среди женщин преобладает кардиальная эмболия (32%), тогда как у мужчин – поражение крупных артерий (без учета диссекции; 27%) и кардиальная эмболия (25%). Доля поражения мелких артерий также была заметно выше у мужчин (19% vs 9%), хотя различия не достигли уровня статистической значимости (рис. 3).

Обсуждение. В исследовании проведен анализ причин ИИ у пациентов в возрасте 18–44 лет, проживающих в крупном городском районе, напрямую прикрепленном к региональному сосудистому центру. При использовании классификации TOAST у 40,5% пациентов этиология ИИ осталась неизвестна, что абсолютно соответствует данным E. Göksal и соавт. [7]. После исключения случаев с неполным исследованием наиболее частыми причинами ИИ явились: кардиальная эмболия (ООО, дефект МПП, протезированные клапаны, острый инфекционный эндокардит и хроническая аневризма сердца) – 27,8%, патология крупных артерий (атеросклероз и неуточненная артериопатия) – 21,6%, патология мелких артерий – 15,5%, а также цервикальная и церебральная диссекция – 10,3%. При суммировании артериопатий и диссекции доля артериальных причин достигает 31,9%. Криптогенный инсульт наблюдался у 13% пациентов.

В целом результаты исследования соответствуют данным R. Renna и соавт. [8] (Рим, инсультное отделение, пациенты моложе 50 лет, n=150) согласно которым структура ИИ по TOAST была представлена кардиальной эмболией (36%, преимущественно на фоне ООО); атеросклерозом крупных артерий (11,3%); поражением мелких артерий (8%); другой уточненной этиологией (27,3%), в том числе наиболее часто – диссекция (n=21), васкулит (n=6) и АФС (n=4), и неизвестной этиологией (29,3%). Примечательно, что ни у одного пациента не было протезированных клапанов сердца и острого инфекционного эндокардита.

В сравнении с результатами исследований Л.А. Калашниковой и Л.А. Добрыниной [5, 6], обращает на себя внимание меньшая частота диссекции (10,3% vs 28%). Считается, что цервикальная диссекция служит причиной каждого пятого инсульта у молодых пациентов [9, 10] и является основной причиной ИИ в молодом возрасте [11, 12]. По данным анализа госпитальных регистров в Цюрихе и Берне, цервикальная диссекция выступает причиной 24%

ИИ у пациентов в возрасте 18–44 лет [13]. Более низкая частота диссекции в настоящем исследовании может быть связана как с особенностями популяции (меньшая селекция выборки за счет прямого поступления пациентов с прикрепленной территории, высокая распространенность сердечно-сосудистых ФР), так и с тем, что не всем пациентам проводилась МРТ с последовательностями T1/T2 FS. Если допустить, что у 11,3% пациентов могла быть недиагностированная диссекция, то общий вклад данной причины достигает 21,6%, что больше соответствует обсуждаемым работам.

В проведенном исследовании наблюдалась более высокая, в сравнении с данными Л.А. Калашниковой и Л.А. Добрыниной, частота кардиогенных эмболий (27,8% vs 12%), которые преимущественно (16,5%) были связаны с аномалиями МПП. По мнению J.L. Saver и соавт. [14], примерно у половины пациентов молодого и среднего возраста с криптогенным ИИ имеется ООО, и у 2/3 из них аномалия служит причиной мозговой катастрофы. ООО выявлено у 1/3 пациентов в популяции сосудистого отделения в работе R. Renna и соавт. [8]. Патогенетическая роль ООО возрастает при его сочетании с врожденной и приобретенной тромбофилией, включая мутацию фактора Лейдена и мутацию гена протромбина G20210A, встречаемость которых в европейской популяции, однако, не превышает 6% [11]. Другие причины кардиальной эмболии, выявленные нами у 9 пациентов, были представлены протезированными клапанами (6,2%), инфекционным эндокардитом (4,1%) и тромбом в сердце (1%). Для сравнения, при анализе данных 741 пациента с ИИ в возрасте 18–54 лет в Эстонии доля острого инфекционного эндокардита составила 1%, а протезированные клапаны имели место лишь у 0,5% больных [15].

Традиционные причины инсульта встречались в обследованной нами выборке значительно реже, чем в общей популяции [16]. Атеротромботический инсульт диагностирован у 10,3% пациентов, а лакунарный инсульт на фоне церебральной микроангиопатии – у 15,5% больных. Таким образом, у четверти обследованных в основе развития мозговой катастрофы лежала приобретенная ангиопатия (атеросклеротическая, гипертензионная). Это соответствует данным исследований, согласно которым в последние десятилетия среди молодых пациентов возросло бремя традиционных сердечно-сосудистых ФР: гиподинамии, курения, алкогольных эксцессов, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, сахарного диабета и ожирения, на долю первых четырех из которых приходится около 80% добавочного популяционного риска развития ИИ [17, 18]. В популяции двух крупных европейских сосудистых центров (Лиссабон, n=156, и Инсбрук, n=110; 18–55 лет) патология крупных артерий наблюдалась соответственно у 12,3 и 13,6%, а церебральная микроангиопатия – у 11 и 5,5% больных [6].

Антифосфолипидный синдром (АФС) послужил причиной развития инсульта лишь у 2% пациентов, что значительно меньше, чем в работах других авторов [19, 20]. N.A. Maaijwee и соавт. [20] показано, что 10–20% пациентов с ИИ моложе 50 лет страдают АФС. АФС встречается у женщин в 5 раз чаще, чем у мужчин, и, как правило, диагностируется в возрасте 30–40 лет [11]. Низкая встречаемость АФС в настоящем исследовании, вероятно, обусловлена тем, что скрининг на тромбофилию не входил в протокол обследова-

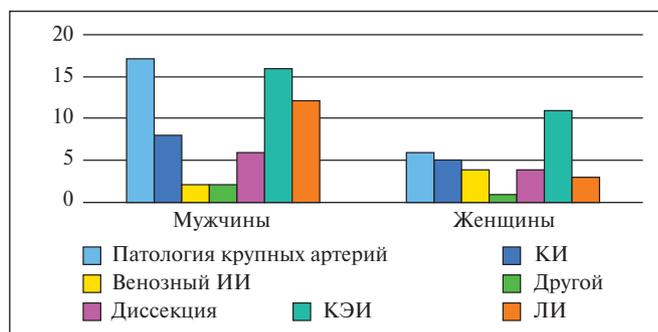


Рис. 3. Патогенетические подтипы ИИ в зависимости от пола (n=97)

Fig. 3. Gender-dependent pathogenetic subtypes of IS (n=97)

ния. Целесообразность данного скрининга неоднозначна: в работе S.S. Omran и соавт. [21] (США, n=196) показано, что у двух из пяти пациентов с ИИ в возрасте 18–65 лет при проведении скрининга на тромбофилию обнаруживается по крайней мере один положительный тест, однако лишь у каждого двенадцатого больного это приводит к изменению тактики лечения, что свидетельствует не в пользу рутинного скрининга у всех пациентов молодого возраста с ИИ. Кроме того, в исследовании В. Crespo Pimentel и соавт. [19] интенсивный лабораторный скрининг (поиск тромбофилии и аутоиммунных заболеваний) не оказывал значимого влияния на определение причины ИИ, что подтверждает правильность клинически ориентированного подхода.

В настоящем исследовании показаны следующие особенности причин ИИ в зависимости от возраста пациентов: в наиболее молодой подгруппе (21–25 лет) доминирует криптогенный ИИ, в подгруппе 26–35 лет – кардиоэмболический инсульт (преимущественно на фоне ОО), в подгруппе 36–40 лет примерно равны доли кардиоэмболического инсульта, патологии крупных артерий, патологии мелких артерий и диссекции, в подгруппе 41–44 лет преобладают патология крупных артерий и лакунарный инсульт. Таким образом, парадоксальная эмболия и патология клапанов играют более значимую роль у пациентов более молодого возраста, тогда как поражение крупных и мелких артерий приобретает большую актуальность в верхней части возрастного диапазона. Полученные результаты соответствуют данным обзора M.S. Ekker и соавт. [4] и ряда других авторов [9, 22–24]: атеросклеротическая ангиопатия обычно

развивается в 40–49 лет, спорадическая церебральная микроангиопатия приобретает клиническое значение у пациентов старше 35 лет, тогда как значимость ОО в этиологии ИИ снижается с возрастом, являясь наибольшей у пациентов 18–29 лет, а криптогенный ИИ чаще имеет место у пациентов моложе 35 лет.

Анализ половых различий в причинах ИИ продемонстрировал, что у мужчин выше доля поражения крупных и мелких артерий, что косвенно свидетельствует о более высокой распространенности сосудистых ФР.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование показало, что в качестве наиболее частых причин ИИ у пациентов в возрасте 18–44 лет выступают кардиальная эмболия (преимущественно по механизму парадоксальной эмболии) и патология крупных артерий, в том числе диссекция. Трудность верификации диссекции заключается в необходимости повсеместного внедрения протокола нейровизуализации, включающего МРТ с последовательностями T1/T2 FS. Роль тромбофилии в развитии ИИ у молодых пациентов также может быть недооцененной по причине того, что рутинный диагностический процесс в сосудистых отделениях не подразумевает проведения соответствующего скрининга. Причина ИИ у обследованных пациентов зависит от возраста: в младшем возрастном диапазоне превалировала кардиальная эмболия, тогда как в старшем – патология крупных и мелких артерий. Выявленные особенности обосновывают различные направления вторичной профилактики – эндоваскулярное закрытие ОО и коррекцию сосудистых ФР соответственно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bejot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med.* 2016 Dec;45(12 Pt 2):e391-e398. doi: 10.1016/j.lpm.2016.10.003. Epub 2016 Nov 2.
- Bejot Y, Daubail B, Jacquin A, et al. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 May;85(5):509-13. doi: 10.1136/jnnp-2013-306203. Epub 2013 Nov 18.
- Ferro JM, Massaro AR, Mas J-L. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 2010 Nov;9(11):1085-96. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70251-9
- Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 2018 Sep;17(9):790-801. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3
- Калашникова ЛА, Добрынина ЛА. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2017;117(8):3-12. doi: 10.17116/jnevro2017117823-12 [Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Ischemic stroke in young age. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvyypuski.* 2017;117(8):3-12. doi: 10.17116/jnevro2017117823-12 (In Russ.)].
- Добрынина ЛА, Калашникова ЛА, Павлова ЛН. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(3):4-8. [Dobrynina LA, Kalashnikova LA, Pavlova LN. Ischemic stroke in young age. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011;111(3):4-8 (In Russ.)].
- Gökcal E, Niftaliyev E, Asil T. Etiological classification of ischemic stroke in young patients: a comparative study of TOAST, CCS, and ASCO. *Acta Neurol Belg.* 2017 Sep;117(3):643-8. doi: 10.1007/s13760-017-0813-8. Epub 2017 Jul 8.
- Renna R, Pilato F, Profice P, et al. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 Mar;23(3):e221-7. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2013.10.008. Epub 2014 Jan 11.
- Putaal J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke.* 2009 Apr;40(4):1195-203. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.529883. Epub 2009 Feb 26.
- Debette S. Pathophysiology and risk factors of cervical artery dissection: what have we learnt from large hospital-based cohorts? *Curr Opin Neurol.* 2014 Feb;27(1):20-8. doi: 10.1097/WCO.0000000000000056
- George MG. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults: A Focused Update. *Stroke.* 2020 Mar;51(3):729-35. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024156. Epub 2020 Feb 12.
- Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol.* 2009 Jul;8(7):668-78. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70084-5
- Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D, et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Feb;76(2):191-5. doi: 10.1136/jnnp.2004.040543
- Saver JL, Mattle HP, Thaler D. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke: A Topical Review. *Stroke.* 2018 Jun;49(6):1541-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018153. Epub 2018 May 14.
- Schneider S, Kornejeva A, Vibo R, Korv J. Risk Factors and Etiology of Young Ischemic Stroke Patients in Estonia. *Stroke Res Treat.* 2017;2017:8075697. doi: 10.1155/2017/8075697.

16. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429-38. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70197-8
17. George MG, Tong X, Bowman BA. Prevalence of cardiovascular risk factors and strokes in younger adults. *JAMA Neurol*. 2017 Jun 1;74(6):695-703. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0020
18. Aigner A, Grittner U, Rolfs A, et al. Contribution of established stroke risk factors to the burden of stroke in young adults. *Stroke*. 2017 Jul;48(7):1744-51. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016599. Epub 2017 Jun 15.
19. Crespo Pimentel B, Willeit J, Töll T, et al. Etiologic Evaluation of Ischemic Stroke in Young Adults: A Comparative Study between Two European Centers. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 May;28(5):1261-6. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2019.01.019. Epub 2019 Feb 13.
20. Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, Schaapsmeeders P, et al. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nat Rev Neurol*. 2014 Jun;10(6):315-25. doi: 10.1038/nrneuro.2014.72. Epub 2014 Apr 29.
21. Omran SS, Lerario MP, Gialdini G, et al. Clinical Impact of Thrombophilia Screening in Young Adults with Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Apr;28(4):882-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.006. Epub 2018 Dec 27.
22. Singhal AB, Biller J, Elkind MS, et al. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *Neurology*. 2013 Sep 17;81(12):1089-97. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a451. Epub 2013 Aug 14.
23. Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, Singhal AB. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurol*. 2013 Jan;70(1):51-7. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.575
24. Goeggel Simonetti B, Mono ML, Huynh-Do U, et al. Risk factors, aetiology and outcome of ischaemic stroke in young adults: the Swiss Young Stroke Study (SYSS). *J Neurol*. 2015 Sep;262(9):2025-32. doi: 10.1007/s00415-015-7805-5. Epub 2015 Jun 12.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

7.10.2020/19.11.2020/21.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

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

Сыромятникова Л.И. <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>

Особенности болевого синдрома при генитальном эндометриозе и мигрени

Багирова У.А.¹, Чернуха Е.Г.², Филатова Е.Г.¹

¹Кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 107150, Москва, ул. Лосиноостровская, 43; ²Россия, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4

Мигрень часто сочетается с эндометриозом, однако механизмы коморбидности этих состояний недостаточно изучены. Боль рассматривается в качестве наиболее значимого клинического симптома и дезадаптирующего проявления как мигрени, так и эндометриоза. Исследование взаимосвязи клинических проявлений болевого синдрома у пациенток с эндометриозом и мигренью представляется важным, поскольку будет способствовать пониманию механизмов коморбидности данных заболеваний.

Цель исследования — анализ особенностей болевого синдрома у пациенток с мигренью и генитальным эндометриозом для уточнения нейрогенных механизмов их коморбидной связи.

Пациенты и методы. Всего на наличие мигрени было обследовано 125 пациенток, обратившихся к гинекологу по поводу эндометриоза. В соответствии с критериями включения в дальнейшее исследование приняли участие 79 пациенток (средний возраст — $34,68 \pm 7,11$ года) с лапароскопически подтвержденным диагнозом «генитальный эндометриоз». Сформированы две сопоставимые по возрасту группы: основную составили 38 пациенток с эндометриозом и сопутствующей мигренью, группу сравнения — 41 пациентка с эндометриозом без мигрени. Всем пациенткам проводилось клиническое неврологическое исследование, анкетирование, УЗИ органов малого таза, оценка выраженности тазовой боли по индексу тазовой боли и определение уровня центральной сенситизации (ЦС) по опроснику CSI.

Результаты и обсуждение. Из 125 пациенток, обратившихся к гинекологу по поводу эндометриоза, 42,4% страдали сопутствующей мигренью, что подтверждает коморбидность данных заболеваний. Хроническая тазовая боль (ХТБ), дисменорея, диспареуния, дисхезия чаще встречались у пациенток с эндометриозом, страдающих мигренью; в группе сравнения было больше пациенток с бессимптомным течением эндометриоза. Пациентки двух групп не различались по представленности различных форм эндометриоза, что свидетельствует в пользу ведущей роли центральных механизмов в патогенезе болевого синдрома при коморбидности данных заболеваний. Кроме того, было показано статистически значимое увеличение представленности ХТБ и дисменореи у пациенток с хронической мигренью по сравнению с эпизодической мигренью и пациентками без мигрени. Обнаружены значимо более высокие уровни ЦС по опроснику CSI и индекс тазовой боли у пациенток с хронической мигренью и эндометриозом, что свидетельствует о ключевой роли ЦС при коморбидности данных заболеваний.

Заключение. Феномен ЦС является одним из механизмов коморбидности мигрени и эндометриоза, способствует как усилению различных болевых проявлений эндометриоза, так и учащению приступов мигрени, тем самым вызывая выраженную дезадаптацию пациенток. Роль ЦС в коморбидности мигрени и эндометриоза открывает возможности для разработки комплексного междисциплинарного подхода в лечении данных заболеваний.

Ключевые слова: мигрень; эндометриоз; коморбидность; боль; центральная сенситизация; дисменорея; диспареуния; болевой синдром; менархе; тазовая боль.

Контакты: Елена Глебовна Филатова; eg-filatova@mail.ru

Для ссылки: Багирова УА, Чернуха ЕГ, Филатова ЕГ. Особенности болевого синдрома при генитальном эндометриозе и мигрени. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):31–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-31-37

Features of pain syndrome in genital endometriosis and migraine

Bagirova U.A.¹, Chernukha E.G.², Filatova E.G.¹

¹Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Academician V.I. Kulakov National Medical

Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Moscow

¹43, Losinoostrovskaya St., Moscow 107150, Russia; ²4, Academician Oparin St., Moscow 117997, Russia

Migraine is often concurrent with endometriosis; however, the mechanisms of comorbidity of these conditions are inadequately studied. Pain is considered as the most significant clinical symptom and maladaptive manifestation of both migraine and endometriosis. Studying the relationship between the clinical manifestations of pain syndrome in patients with endometriosis and migraine is important, since it will contribute to the understanding of the mechanisms of comorbidity of these diseases.

Objective: to analyze the features of pain syndrome in patients with migraine and genital endometriosis to clarify the neurogenic mechanisms of their comorbid relationship.

Patients and methods. A total of 125 patients who had gone to a gynecologist for endometriosis were examined for the presence of migraine. In accordance with the inclusion criteria, 79 patients (mean age, 34.68 ± 7.11 years) with genital endometriosis confirmed by diagnostic laparoscopy participated in the further study. Two age-matched groups were formed: a study group consisted of 38 patients with endometriosis and concomitant migraine; a comparison group included 41 patients with endometriosis without migraine. All the patients underwent clinical neurological examination, questionnaire survey, pelvic ultrasound, assessment of the severity of pelvic pain according to the pelvic pain index, and determination of the level of central sensitization (CS) using the CS Inventory.

Results and discussion. 42% out of the 125 patients who had visited their gynecologist for endometriosis suffered from concomitant migraine, which confirms the comorbidity of these diseases. Chronic pelvic pain (CPP), dysmenorrhea, dyspareunia, and dyschesia were more common in patients with endometriosis and migraine; there were more patients with asymptomatic endometriosis in the comparison group. The patients of the two groups did not differ in the presentation of different forms of endometriosis, which favors the leading role of central mechanisms in the pathogenesis of pain syndrome in comorbidity of these diseases.

In addition, there was a statistically significant increase in the presentation of CPP and dysmenorrhea in patients with chronic migraine compared to those with episodic migraine and to those without migraine. Significantly higher levels of CS according to CSI and pelvic pain index were found in patients with chronic migraine and endometriosis, which suggests that CS plays a key role in the comorbidity of these diseases.

Conclusion. The phenomenon of CS is one of the mechanisms of comorbidity of migraine and endometriosis, contributes to both the worsening of various painful manifestations of endometriosis and the increase in migraine attacks, thereby causing obvious maladaptation in patients. The role of CS in the comorbidity of migraine and endometriosis opens up possibilities for the elaboration of a comprehensive interdisciplinary approach to treating these diseases.

Keywords: migraine; endometriosis; comorbidity; pain; central sensitization; dysmenorrhea; dyspareunia; pain syndrome; menarche; pelvic pain.

Contact: Elena Glebovna Filatova; eg-filatova@mail.ru

For reference: Bagirova UA, Chernukha EG, Filatova EG. Features of pain syndrome in genital endometriosis and migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):31–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-31-37

Мигрень и эндометриоз являются хроническими заболеваниями, от которых страдают преимущественно женщины репродуктивного возраста. На сегодняшний день проведен ряд крупных исследований, доказывающих высокую распространенность мигрени среди пациенток с эндометриозом [1–6].

В исследовании случай-контроль, проведенном L. Maitrot-Mantelet и соавт. в 2019 г. [1], на выборке из 314 пациенток, которым была выполнена лапароскопия, установлено, что при эндометриозе частота мигрени была в два раза выше, чем без него (35,2% vs 17,4%; $p=0,003$). При этом мигрень чаще выявлялась при глубоком инфилтративном эндометриозе и эндометриодных кистах яичников, чем при поверхностном перитонеальном эндометриозе.

Однако в исследовании S. Ferrero и соавт. [2] при более высокой распространенности мигрени у женщин с эндометриозом не было обнаружено связи со степенью тяжести эндометриоза. Авторам также не удалось установить различий в представленности эпизодической и хронической мигрени и в степени тяжести менструально-зависимых приступов мигрени у пациенток с эндометриозом по сравнению с пациентками без эндометриоза. Это противоречит результатам, полученным в другом исследовании [3], где частота эндометриоза была выше у женщин, страдающих хронической мигренью, по сравнению с пациентками с мигренью эпизодической.

В исследованиях G.E. Tietjen и соавт. [4, 5] распространенность эндометриоза также была значительно выше у женщин, страдающих мигренью (35% vs 8%; $p=0,003$), они чаще предъявляли жалобы на болезненные, дезадаптирующие менструации, чем пациентки,

страдающие только эндометриозом. Похожие результаты были получены в крупномасштабном исследовании, включавшем 20 220 пациенток с диагностированным эндометриозом и 263 767 здоровых женщин. Распространенность мигрени была в 1,7 раза выше среди пациенток с эндометриозом, при сочетании данных заболеваний женщины чаще предъявляли жалобы на хроническую тазовую боль (ХТБ) [6].

Несмотря на достаточно большое число исследований, установивших коморбидность мигрени и эндометриоза, получены противоречивые данные относительно взаимосвязи различных клинических проявлений этих состояний, а также остаются недостаточно изученными механизмы их взаимосвязи.

Наиболее важным клиническим симптомом как мигрени, так и эндометриоза является боль. Именно болевой синдром служит ведущей причиной обращения женщин за медицинской помощью, поскольку он оказывает негативное влияние на качество жизни пациенток с мигренью и эндометриозом. Следует отметить, что в патогенезе боли при обоих заболеваниях принимают участие как периферические, так и центральные нейрогенные механизмы. В качестве одного из периферических механизмов рассматривают участие в развитии болевого синдрома малых сенсорных волокон (нейрогенез) в эндометриодных очагах в совокупности с воспалительным процессом [7, 8]. С помощью функциональной магнитно-резонансной томографии получены убедительные данные, подтверждающие значение центральных механизмов в патогенезе тазовой боли (ТБ) при эндометриозе: выявлена большая связь передних отделов островка (одной из ключевых областей обработки боли) с другими областями мозга по сравнению

со здоровыми женщинами и пациентками с бессимптомным эндометриозом [9]. Также в переднем островке пациенток с клинически выраженным эндометриозом обнаружен более высокий, по сравнению со здоровыми пациентками и пациентками с бессимптомным эндометриозом, уровень возбуждающих нейротрансмиттеров, способствующих усилению связи между передним островком и медиальной префронтальной корой – ключевой областью модуляции боли, потенциально играющей роль в развитии гипералгезии [9].

При мигрени с коморбидными болевыми синдромами в области головы и шеи было показано, что боль другой локализации нарушает функционирование центральных отделов систем модуляции боли и усиливает сенситизацию тригеминальных структур; в итоге это приводит к переходу эпизодической мигрени в стабильное и самоподдерживающееся состояние – хроническую мигрень [10]. Исследований по влиянию ассоциированной с эндометриозом боли на течение мигрени до сих пор проведено не было. Таким образом, изучение особенностей болевого синдрома при коморбидности мигрени и эндометриоза может улучшить понимание механизмов их взаимосвязи, что будет способствовать разработке комплексного междисциплинарного подхода в лечении данных заболеваний.

Целью нашего исследования был анализ особенностей болевого синдрома у пациенток с мигренью и генитальным эндометриозом для уточнения нейрогенных механизмов их коморбидной связи.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 125 пациенток, обратившихся в отделение гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» по поводу генитального эндометриоза.

Всем пациенткам с целью подтверждения наличия эндометриоза проводили гинекологическое исследование, УЗИ органов малого таза, лапароскопия.

Пациенткам также было проведено клиническое неврологическое исследование. Диагноз мигрени устанавливали в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) 2018 г. [11]. Интенсивность мигренозных приступов и ТБ оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Для анализа клинических проявлений эндометриоза использовалась анкета, включающая анамнестические данные и вопросы о характере течения заболевания (возраст менархе, семейный анамнез по эндометриозу, репродуктивный анамнез, результаты ранее проведенного обследования и лечения), а также клинических симптомах эндометриоза в настоящее время.

Для оценки выраженности ТБ использовали индекс ТБ, а для определения уровня центральной сенситизации (ЦС) – опросник Central Sensitization Inventory (CSI).

Индекс ТБ рассчитывался по формуле – как отношение суммы по-

казателей интенсивности основных типов боли по ВАШ (ХТБ, дисменорея, диспареуния, дисхезия и дизурия) к числу показателей:

$$\text{Индекс ТБ} = \frac{\text{ВАШ (ХТБ} + D_1 + D_2 + D_3 + D_4)}{5},$$

где D_1 – дисменорея, D_2 – диспареуния, D_3 – дисхезия, D_4 – дизурия, 5 – число показателей.

Опросник CSI позволяет оценить тяжесть феномена ЦС. Точка отсечения, определяющая наличие симптомов ЦС, – 40 баллов и более. Шкала CSI обладает высокими чувствительностью (81%) и специфичностью (75%) [10, 12].

Для статистического анализа использовалась программа SPSS Statistics. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. Из 125 пациенток с подтвержденным генитальным эндометриозом у 53 (42,4%) имелось сочетание мигрени и эндометриоза, соответственно у 72 (57,6%) пациенток эндометриоз был представлен изолированно.

В дальнейшее исследование не были включены 46 пациенток в возрасте младше 18 лет и старше 45 лет, с неврологическими и психическими заболеваниями, затрудняющими самооценку и заполнение опросников, а также не подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены 79 пациенток (средний возраст – $34,68 \pm 7,11$ года) с лапароскопически подтвержденным диагнозом «генитальный эндометриоз». Были сформированы две сопоставимые по возрасту группы: основная – 38 пациенток с эндометриозом и сопутствующей мигренью и группа сравнения – 41 пациентка с эндометриозом без мигрени.

Клинические характеристики пациенток представлены в табл. 1.

Группы не различались по возрасту: средний возраст пациенток в основной группе составил 35,39 года, в группе сравнения – 33,97 года ($p=0,297$).

Были обнаружены различия по частоте первичного бесплодия, которая была значимо выше у пациенток группы сравнения (8,1% vs 36,4%; $p=0,005$).

Из сопутствующих гинекологических заболеваний миома значимо чаще выявлялась в основной группе (31,6% vs 12,19%; $p=0,05$).

Таблица 1. Клинические характеристики пациенток с эндометриозом

Table 1. Clinical characteristics of patients with endometriosis

Показатель	Основная группа (n=38)	Группа сравнения (n=41)	P
Возраст, годы, $M \pm m$	35,39 \pm 1,16	33,97 \pm 1,07	0,297
Возраст менархе, годы, $M \pm m$	13,1 \pm 0,223	13,69 \pm 0,206	0,055
Бесплодие первичное, %	8,1	36,4	0,005
Другие гинекологические заболевания, %:			
миома матки	31,6	12,19	0,05
гиперплазия и/или полип	7,9	7,3	0,394
хронический эндометрит	10,5	4,9	0,168

Обращает на себя также внимание тенденция к значимости различий по возрасту менархе, который был меньше в основной группе ($p=0,055$).

В исследовании проводился анализ распространенности разных форм эндометриоза. Все пациентки в зависимости от локализации эндометриоза были разделены на подгруппы: внутренний эндометриоз (аденомиоз), наружный генитальный эндометриоз и сочетанный эндометриоз, объединяющий внутренний и наружный типы. Однако статистически значимых различий по представленности различных форм эндометриоза в сравниваемых группах выявлено не было (рис. 1).

Существует несколько типов боли, формирующих характерную клиническую картину эндометриоза: дисменорея – боль внизу живота, возникающая в дни менструации; диспареуния – боль при половом акте; дисхезия – боль, иррадиирующая во влагалище, прямую кишку, усиливающаяся в положении сидя и при дефекации; дизурия – боль при мочеиспускании, а также ХТБ, усиливающаяся в дни менструации. При эндометриозе, особенно при его распространенных формах, чаще встречается сочетание перечислен-

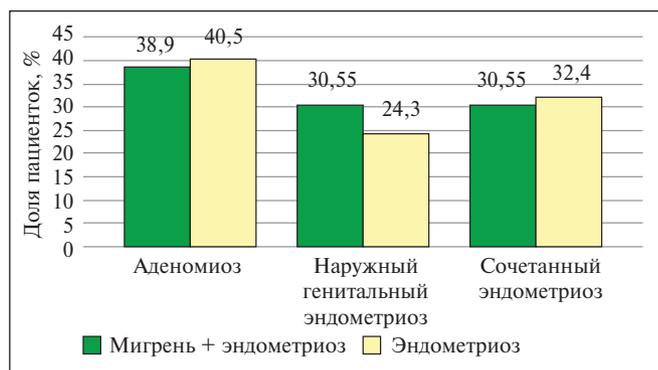


Рис. 1. Частота представленности разных форм эндометриоза. Различия незначимы ($p=0,496$)

Fig. 1. Frequency of presentation of different forms of endometriosis. The differences are insignificant ($p=0,496$)

Таблица 2. Сравнительный анализ болевого синдрома у пациенток с эндометриозом

Table 2. Comparative analysis of pain syndrome in patients with endometriosis

Признак	Основная группа (n=38)	Группа сравнения (n=41)	p
Дисменорея, %:			
первичная	97,3	65,86	0,001
вторичная	64,9	31,71	0,002
сочетанная	32,4	34,15	0,31
Диспареуния, %	51,4	29,3	0,056
Дизурия, %	13,9	7,31	0,302
Дисхезия, %	25	2,44	0,005
ХТБ, %	13,88	2,44	0,001
Индекс ТБ, М±m	3,0054±1,19	1,17±1,03	0,03
ЦС, М±m	39,49± 2,096	26,21±1,872	0,001

ных болевых симптомов. При проведении сравнительного анализа болевого синдрома у пациенток с эндометриозом и мигренью и у больных с изолированным эндометриозом было выявлено, что ХТБ, дисменорея, диспареуния и дисхезия значимо чаще встречаются у пациенток с эндометриозом, страдающих мигренью (табл. 2). Так, доля пациенток с болью во время менструации (дисменорея) в основной группе составила 97,36%, в группе сравнения – 68,3% ($p<0,001$). Диспареуния различной интенсивности встречались у половины пациенток основной группы и у 29,3% пациенток группы сравнения ($p=0,056$). Дисхезия встречалась относительно редко, но значимо чаще у пациенток с сопутствующей мигренью (25% vs 2,44%; $p=0,005$).

Несмотря на очевидную тенденцию к усилению клинических проявлений эндометриоза (дисменореи, диспареунии, дисхезии) у пациенток с сопутствующей мигренью, отсутствовали значимые различия между группами по числу пациенток с дизурией ($p=0,302$).

Обращает на себя внимание в два раза большая частота первичной дисменореи в основной группе (64,9% vs 31,71%; $p<0,002$), что косвенно может свидетельствовать в пользу более выраженной чувствительности к боли у пациенток с коморбидностью мигрени и эндометриоза. Число пациенток с вторичной дисменореей в основной группе и группе сравнения было почти одинаковым (32,4% vs 34,15%; $p=0,31$).

Обнаружены статистически значимые различия по уровню ЦС и индексу ТБ в данных группах. Средний индекс ТБ в основной группе составил 3,005, в группе сравнения – 1,17 ($p=0,03$). Уровень ЦС по опроснику CSI у пациенток, страдающих коморбидной мигренью, был значимо выше, чем в группе сравнения ($39,49\pm 2,096$ vs $26,21\pm 1,872$; $p<0,001$).

Проведенный анализ показал, что болевой синдром у пациенток с эндометриозом и мигренью был значительно более выражен, чем у пациенток, страдающих только эндометриозом.

В дальнейшем пациентки были разделены на три подгруппы: в первую были включены пациентки с эндометриозом без мигрени, во вторую – пациентки, страдающие эндометриозом и эпизодической мигренью, и в третью – пациентки с эндометриозом и хронической мигренью. Было обнаружено, что с нарастанием частоты мигрени у пациенток с эндометриозом увеличивается представленность ХТБ и дисменореи (рис. 2), а также выше индекс ТБ и уровень ЦС (рис. 3).

Обсуждение. В настоящем исследовании было показано, что чуть менее половины (42,4%) пациенток, обратившихся к гинекологу по поводу эндометриоза, страдали сопутствующей мигренью, что подтверждает данные предыдущих исследований о коморбидности этих заболеваний [1–6]. В литературе обсуждается несколько возможных механизмов коморбидности.

Мигрень и эндометриоз относятся к гормонально-зависимым заболеваниям, пик их распространенности приходится на репродуктивный возраст. Эстрогены участвуют в модуляции боли: воздействуя на периферические и центральные сигнальные пути посредством нейромедиаторов, они изменяют восприятие боли и, таким образом, играют роль в коморбидности этих заболеваний [13].

Мигрень и эндометриоз являются генетически детерминированными заболеваниями, что подтверждено крупными полногеномными ассоциативными исследованиями [14–16]. Также предполагается, что важную роль в коморбидности мигрени и эндометриоза играет ген рецептора эстрогена 1 (ESR1), который отвечает за восприимчивость к мигрени и эндометриозу [17, 18].

Коморбидность мигрени и эндометриоза может быть обусловлена общими медиаторами воспаления, участвующими в генезе данных заболеваний. Простагландины участвуют в передаче боли при мигрени за счет sensibilization ноцицепторов и развития нейрогенного воспаления. Было обнаружено увеличение уровня простагландина E₂ в плазме крови и слюне женщин в болевую фазу менструальной мигрени [19]. Также известно, что при эндометриозе происходит увеличение синтеза простагландинов [20].

Интерферон γ (ИФН γ) играет роль в восприимчивости к мигрени и ТБ у женщин с эндометриозом посредством увеличения количества кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP) через сигнальные пути митоген-активированной протеинкиназы (МАРК). ИФН γ активирует МАРК, которая регулирует синтез и высвобождение CGRP, играющего ключевую роль в патогенезе как мигрени, так и ТБ, ассоциированной с эндометриозом [21].

В результате проведенного нами сравнительного анализа характера болевого синдрома у пациенток с эндометриозом и мигренью и больных с изолированным эндометриозом было показано, что ХТБ и такие клинические проявления эндометриоза, как дисменорея, диспареуния, дисхезия, чаще встречаются у пациенток с эндометриозом и сопутствующей мигренью.

Эндометриоз является наиболее частой причиной ХТБ. По данным Всемирной организации здравоохранения, ХТБ наблюдается примерно у 15% женщин репродуктивного возраста, а у 70% женщин, страдающих ХТБ, обнаруживается эндометриоз [22]. S. As-Sanie и соавт. [23] обнаружили уменьшение объема серого вещества в областях мозга, участвующих в восприятии боли у пациенток с бессимптомным эндометриозом не было снижения объема серого вещества и определялся увеличенный объем околводопроводного серого вещества, участвующего в нисходящем контроле боли, который коррелировал с порогом давления, необходимым для индуцирования боли [23]. Эти данные позволили авторам обсуждать роль центральных механизмов в генезе болевого синдрома при эндометриозе.

Полученные нами результаты позволили выдвинуть гипотезу о ведущей роли ЦС в развитии коморбидности мигрени и эндометриоза. ЦС – патологический процесс, вследствие которого происходит снижение порога чувствительности к болевым и неболевым стимулам и распространение болевых ощущений за границы тканевого поврежде-

ния. ЦС является важным условием хронизации мигрени и развития синдрома ХТБ, при которых восприятие боли теряет прямую связь с периферической ноцицептивной импульсацией и в большей степени зависит от психосоциальных и когнитивных факторов.

Биологические основы феномена ЦС достаточно хорошо изучены и включают в себя нарушение регуляции вос-

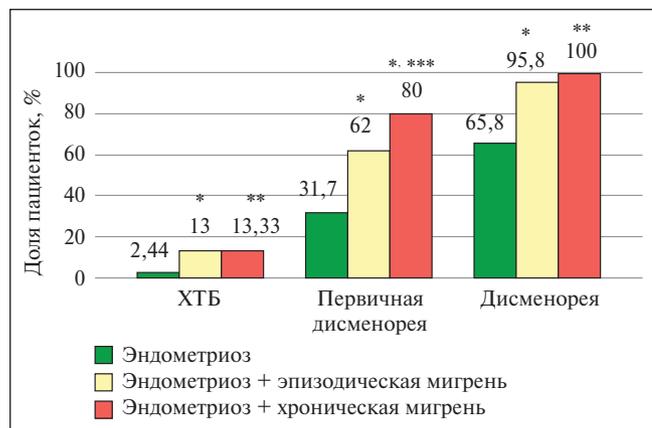


Рис. 2. Показатели болевого синдрома у пациенток с эндометриозом при разных формах мигрени.

Здесь и на рис. 3: * – значимые различия между группой сравнения («Эндометриоз») и подгруппой «Эндометриоз + эпизодическая мигрень», $p < 0,05$; ** – значимые различия между группой сравнения («Эндометриоз») и подгруппой «Эндометриоз + хроническая мигрень» ($p < 0,05$); *** – значимые различия между подгруппами «Эндометриоз + эпизодическая мигрень» и «Эндометриоз + хроническая мигрень» ($p < 0,05$)

Fig. 2. Indicators of pain syndrome in patients with endometriosis in different forms of migraine.

Here and in Fig. 3: * – significant differences between the endometriosis comparison group and the Endometriosis + episodic migraine subgroup of ($p < 0.05$); ** – significant differences between the endometriosis comparison group and the endometriosis + chronic migraine subgroup ($p < 0.05$); *** – significant differences between the endometriosis + episodic migraine and endometriosis + chronic migraine subgroups ($p < 0.05$)

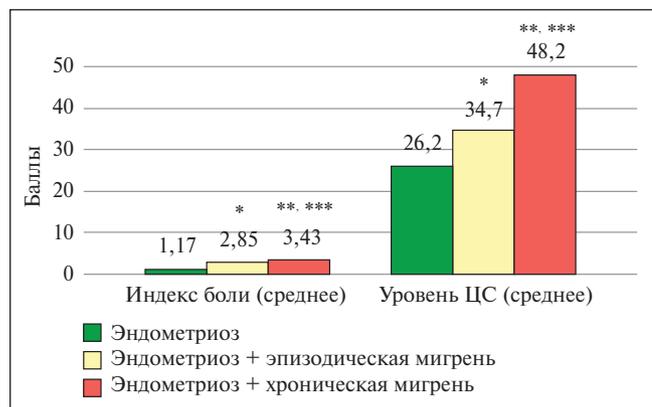


Рис. 3. Значения индекса боли и шкала CSI у пациенток с эндометриозом при разных формах мигрени

Fig. 3. Pain index values and CSI scores in patients with endometriosis in different forms of migraine

ходящих и нисходящих путей в центральной нервной системе; гиперактивацию глиальных клеток с выделением провоспалительных медиаторов, включая CGRP; дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; снижение синтеза противоболевых медиаторов и повышение продукции ноцицептивных веществ [10, 24].

Доказательством роли ЦС в коморбидности мигрени и эндометриоза может служить выявленный нами факт, что пациентки двух групп не различались по представленности различных форм эндометриоза, т. е. степень и локализация поражения периферических тканей не оказывают существенного влияния на выраженность болевого синдрома. Полученные нами данные о том, что дисменорея, диспареуния, дисхезия и ХТБ чаще встречаются у пациенток с эндометриозом и сопутствующей мигренью, чем при изолированном эндометриозе, также могут свидетельствовать в пользу феномена ЦС. Более высокий уровень ЦС и индекс ТБ у пациенток с мигренью и эндометриозом также могут отражать ключевую роль центральных механизмов в патогенезе болевого синдрома при коморбидности данных заболеваний. Так, медиана среднего балла в группе пациенток с эндометриозом и мигренью по шкале CSI составила 40 баллов, что свидетельствует о наличии у них симптомов ЦС; у пациенток с изолированным эндометриозом этот показатель составил лишь 26 баллов, что доказывает отсутствие ЦС.

Роль ЦС также была показана в работе А.С. Зенкевич и соавт. [25], в которой изучалась патогенетическая связь мигрени и коморбидных болевых синдромов. Авторы пришли к выводу, что с нарастанием частоты приступов мигрени увеличивается число коморбидных болевых синдромов (вероятность возникновения как минимум двух болевых синдромов при хронической мигрени более чем десятикратно превышает такую вероятность при эпизодической мигрени).

Результаты проведенного исследования также свидетельствуют о том, что с нарастанием частоты мигрени увеличивается представленность ТБ, чаще присутствует дисменорея, выше индекс ТБ и уровень ЦС. Вероятно, это связано с влиянием частоты мигренозных приступов на дисфункциональные изменения в болевой системе и изменением активности антиноцицептивной системы.

Кроме того, была выявлена тенденция к более раннему возрасту менархе и болезненным менструациям в подростковом возрасте (первичная дисменорея) у пациенток с эндометриозом и сопутствующей мигренью, что подтверждает результаты зарубежных исследований, в которых у пациенток с эндометриозом ранний возраст менархе был обратно пропорционален вероятности возникновения мигрени [26]. Это, вероятно, связано с тем, что ранний возраст менархе ассоциирован с увеличением уровня эстрогена и/или чувствительности к нему, что также может служить возможной причиной коморбидности мигрени и эндометриоза.

Проведенный нами сравнительный анализ показал, что клинические проявления эндометриоза в виде дисменореи, ХТБ, диспареунии, дисхезии значимо чаще встречаются у пациенток с эндометриозом и сопутствующей мигренью. При том что пациентки с эндометриозом и сопутствующей мигренью имели более распространенный болевой синдром и более высокий индекс ТБ, они не отличались по разновидности эндометриоза от пациенток с изолированным эндометриозом, что свидетельствует о важной роли центральных нейрогенных механизмов в патогенезе боли при коморбидности заболеваний.

Было также установлено, что увеличение частоты приступов мигрени ассоциировано с усилением болевых синдромов в области таза: увеличивается представленность ХТБ, чаще встречается дисменорея, выше индекс ТБ. Кроме того, уровень ЦС (по опроснику CSI) выше у пациенток с мигренью и эндометриозом, что подтверждает ведущую роль феномена ЦС в патогенезе болевого синдрома и коморбидности этих заболеваний.

Заключение. На основании полученных нами данных можно сделать вывод, что выраженная ТБ у пациенток с эндометриозом свидетельствует о необходимости проведения скрининга мигрени и, наоборот, что жалобы на частые головные боли в свою очередь являются причиной для настоятельной по поводу эндометриоза во избежание лечебных ошибок и запоздалой диагностики, которые представляют собой основные проблемы при данных заболеваниях.

Понимание роли ЦС в коморбидности мигрени и эндометриоза открывает возможности в разработке комплексного междисциплинарного подхода в лечении данных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Vatel M, et al. Migraine in relation with endometriosis phenotypes: Results from a French case-control study. *Cephalalgia*. 2020 May;40(6):606-13. doi: 10.1177/0333102419893965. Epub 2019 Dec 6.
- Ferrero S, Pretta S, Bertoldi S, et al. Increased frequency of migraine among women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2004 Dec;19(12):2927-32. doi: 10.1093/humrep/deh537. Epub 2004 Oct 28.
- Spierings EL, Padamsee A. Menstrual-Cycle and Menstruation Disorders in Episodic vs Chronic Migraine: An Exploratory Study. *Pain Med*. 2015 Jul;16(7):1426-32. doi: 10.1111/pme.12788. Epub 2015 Apr 30.
- Tietjen GE, Conway A, Utley C, et al. Migraine is associated with menorrhagia and endometriosis. *Headache*. 2006 Mar;46(3):422-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00290.x
- Tietjen GE, Bushnell CD, Herial NA, et al. Endometriosis is associated with prevalence of comorbid conditions in migraine. *Headache*. Jul-Aug 2007;47(7):1069-78. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00784.x
- Yang MH, Wang PH, Wang SJ, et al. Women with endometriosis are more likely to suffer from migraines: a population-based study. *PLoS One*. 2012;7(3):e33941. doi: 10.1371/journal.pone.0033941. Epub 2012 Mar 19.
- Mechsner S, Kaiser A, Kopf A, et al. A pilot study to evaluate the clinical relevance of endometriosis-associated nerve fibers in peritoneal endometriotic lesions. *Fertil Steril*. 2009;92(6):1856-61. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.006
- Kajitani T, Maruyama T, Asada H, et al. Possible involvement of nerve growth factor in dysmenorrhea and dyspareunia associated with endometriosis. *Endocr J*. 2013;60(10):1155-64. doi: 10.1507/endocrj.ej13-0027. Epub 2013 Jul 24.

9. As-Sanie S, Kim J, Schmidt-Wilcke T, et al. Functional Connectivity Is Associated with Altered Brain Chemistry in Women with Endometriosis-Associated Chronic Pelvic Pain. *J Pain*. 2016 Jan;17(1):1-13. doi: 10.1016/j.jpain.2015.09.008. Epub 2015 Oct 9.
10. Латышева НВ. Коморбидные заболевания у пациентов с хронической мигренью: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2020. 31 с.
[Latysheva NV. *Komorbidnyye zabolevaniya u patsiyentov s khroniche-skoy migren'yu: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk* [Comorbid diseases in patients with chronic migraine: Abstract of the thesis. diss. ... Dr. med. sci.]. Moscow; 2020. 31 p. (In Russ.)].
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
12. Neblett R, Hartzell M, Mayer T, et al. Establishing clinically relevant severity levels for the central sensitization inventory. *Pain Pract*. 2017 Feb;17(2):166-75. doi: 10.1111/papr.12440. Epub 2016 Mar 15.
13. Hassan S, Muere A, Einstein G. Ovarian hormones and chronic pain: A comprehensive review. *Pain*. 2014 Dec;155(12):2448-60. doi: 10.1016/j.pain.2014.08.027. Epub 2014 Aug 27.
14. Adewuyi E, Sapkota Y, Auta A, et al. Shared Molecular Genetic Mechanisms Underlie Endometriosis and Migraine Comorbidity. *Genes*. 2020;11(3):268. doi: 10.3390/genes11030268
15. Sapkota Y, Steinhorsdottir V, Morris P, et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nat Commun*. 2017 May 24;8:15539. doi: 10.1038/ncomms15539
16. Gormley P, Anttila V, Winsvold S, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*. 2016 Aug;48(8):856-66. doi: 10.1038/ng.3598. Epub 2016 Jun 20.
17. Oterino A, Pascual J, Ruiz de Alegria C, et al. Association of migraine and ESR1 G325C polymorphism. *Neuroreport*. 2006 Jan 23;17(1):61-4. doi: 10.1097/01.wnr.0000192735.85287.f4
18. Georgiou I, Syrrou M, Bouba I, et al. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with endometriosis. *Fertil Steril*. 1999 Jul;72(1):164-6. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00198-3
19. Nattero G, Allais G, De Lorenzo C, et al. Relevance of prostaglandins in true menstrual migraine. *Headache*. 1989 Apr;29(4):233-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.1989.hed22904233.x
20. De Leon FD, Vijayakumar R, Rao CV, et al. Prostaglandin F2 alpha and E2 release by peritoneum with and without endometriosis. *Int J Fertil*. Jan-Feb 1988;33(1):48-51.
21. Mormile R, Vittori G. Endometriosis and migraine: what is there behind the scenes? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014 Mar;27(3-4):389-90. doi: 10.1515/jpem-2013-0384
22. Latthe P, Latthe M, Say L, et al. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health*. 2006 Jul 6;6:177. doi: 10.1186/1471-2458-6-177
23. As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study. *Pain*. 2012 May;153(5):1006-14. doi: 10.1016/j.pain.2012.01.032. Epub 2012 Mar 2.
24. Tamburro S, Canis M, Albuissou E, et al. Expression of transforming growth factor beta1 in nerve fibers is related to dysmenorrhea and laparoscopic appearance of endometriotic implants. *Fertil Steril*. 2003 Nov;80(5):1131-6. doi: 10.1016/s0015-0282(03)01182-8
25. Зенкевич АС, Филатова ЕГ, Латышева НВ. Мигрень и боль в шее: механизмы коморбидности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(1):29-34. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-29-34
[Zenkevich AS, Filatova EG, Latysheva NV. Migraine and neck pain: Mechanisms of comorbidity. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):29-34. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-29-34 (In Russ.)].
26. Miller JA, Missmer SA, Vitonis AF, et al. Prevalence of migraines in adolescents with endometriosis. *Fertil Steril*. 2018 Apr;109(4):685-90. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.016. Epub 2018 Mar 28.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.11.2020/21.12.2020/29.12.2020

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.

Багирова У.А. <https://orcid.org/0000-0003-1027-1499>

Чернуха Г.Е. <https://orcid.org/0000-0002-9065-5689>

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

Оценка эффективности и переносимости нафтидрофурила в терапии хронической ишемии головного мозга

Дадашева М.Н.¹, Золотовская И.А.², Горенков Р.В.^{3,4}, Дадашева К.Н.¹, Лебедева Д.И.⁵

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ³ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва; ⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень
¹Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, стр. 1; ²Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;
³Россия, 105064, Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1; ⁴Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁵Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

Цель исследования — изучение клинической эффективности и переносимости препарата нафтидрофурил (Дузофарм®) у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ).

Пациенты и методы. В открытом проспективном мультицентровом наблюдательном исследовании оценивали клиническую эффективность и переносимость лечения нафтидрофурилом у пациентов с ХИГМ. Для статистической оценки эффективности и переносимости нафтидрофурила были использованы данные 200 амбулаторных пациентов с ХИГМ I–II стадии, которые были включены в программу и получили полный курс лечения. Пациентам назначали нафтидрофурил в дозе 100 мг (2 таблетки) 3 раза в день. Базисная терапия, которую пациенты принимали до включения в наблюдательную программу, не отменялась. Оценка состояния пациентов проводилась по специально составленной анкете. Было запланировано четыре визита. Всем больным было проведено неврологическое обследование. Для изучения когнитивных функций и эмоционального состояния пациентов использовали следующие тесты и шкалы: тест Mini-cog, Краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС; Mini-Mental State Examination, MMSE), Шкалу самооценки тревоги Цунга, Шкалу субъективной оценки астении, Модифицированную балльную шкалу субъективных характеристик сна. Для оценки переносимости терапии регистрировались нежелательные реакции.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии нафтидрофурилом отмечались значительное улучшение самочувствия и регресс жалоб пациентов. К концу курса лечения наблюдалось значимое улучшение по всем шкалам, что свидетельствовало об уменьшении выраженности нарушений когнитивных функций, астенических и легких тревожных расстройств. При выполнении теста Mini-cog доля пациентов, которые смогли запомнить и воспроизвести три слова без ошибок, увеличилась с 43 до 86%, задание «Рисование часов» — на 65%. Отмечено статистически значимое улучшение когнитивных функций по КШОПС на 1,2 балла. По Шкале самооценки тревоги Цунга количество пациентов с тревожностью уменьшилось на 24%, число пациентов с инсомнией значительно уменьшилось на 31% по сравнению с исходным уровнем.

Заключение. Полученные результаты показали высокую эффективность и целесообразность назначения нафтидрофурила пациентам с ХИГМ I–II стадии и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; терапия; нафтидрофурил; когнитивные нарушения; астенические расстройства; диссомнические расстройства.

Контакты: Марина Николаевна Дадашева; donveles777@inbox.ru

Для ссылки: Дадашева МН, Золотовская ИА, Горенков РВ и др. Оценка эффективности и переносимости нафтидрофурила в терапии хронической ишемии головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):38–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-38-43

Evaluation of the efficacy and tolerability of naftidrofuryl in the therapy of chronic cerebral ischemia

Dadasheva M.N.¹, Zolotovskaya I.A.², Gorenkov R.V.^{3,4}, Dadasheva K.N.¹, Lebedeva D.I.⁵

¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ²Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; ³N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow; ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tyumen
¹61/2, Shchepkin St., Build. 1, Moscow 129110, Russia; ²89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia; ³12, Vorontsovo Pole St., Build. 1, Moscow 105064, Russia; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁵54, Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia

Objective: to study the clinical efficacy and tolerability of naftidrofuryl (Duzofarm®) in patients with chronic cerebral ischemia (CCI).

Patients and methods. A prospective open-label multicenter observational study evaluated the clinical efficiency and tolerability of naftidrofuryl treatment in patients with CCI. To statistically evaluate the efficacy and tolerability of naftidrofuryl, the investigators used data from 200 outpatients with Stages I–II CCI who were included in the program of treatment and received its full cycle. The patients were prescribed naftidro-

furyl at a dose of 100 mg (2 tablets) thrice daily. Basic therapy that the patients had received before their inclusion in the observation program was not discontinued. The patients' status was evaluated using a specially designed questionnaire. Four visits were scheduled. All the patients underwent neurological examination. To study the patients' cognitive functions and emotional state, the investigators used the following tests and scales: the Mini-Cog test, the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Zung Self-Rating Anxiety Scale, the Asthenia Subjective Assessment Scale, and the Modified Scoring Scale for Subjective Sleep Characteristics. Adverse reactions were recorded to evaluate the tolerability of therapy.

Results and discussion. Naftidrofuryl therapy significantly improved health and reversed complaints in the patients. By the end of the treatment cycle, there was a significant improvement on all scales, which suggested a decrease in the severity of cognitive impairment and asthenic and mild anxiety disorders. When performing the Mini-Cog test, the proportion of patients who were able to remember and recall three words without errors increased from 43 to 86%, and when doing the clock drawing test, the proportion increased by 65%. Cognitive functions on the MMSE were observed to statistically significantly improve by 1.2 scores. According to the Zung Anxiety Self-Rating Scale, the number of patients with anxiety disorders decreased by 24%, those with insomnia significantly declined by 31% compared with the baseline level.

Conclusion. The findings showed the high efficiency and appropriateness of naftidrofuryl administration to patients with Stages I–II CCI and hypertension.

Keywords: chronic cerebral ischemia; therapy; naftidrofuryl; cognitive impairment; asthenic disorders; dyssomnia disorders.

Contact: Marina Nikolaevna Dadasheva; donveles777@inbox.ru

For reference: Dadasheva MN, Zolotovskaya IA, Gorenkov RV, et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of naftidrofuryl in the therapy of chronic cerebral ischemia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):38–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-38-43

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) остается одной из важнейших медико-социальных и экономических проблем. Высокая распространенность, субсиндромальный характер жалоб и неврологических нарушений на начальном этапе, а также непрерывный прогрессивный характер течения заболевания усложняют своевременную диагностику и определяют важность изучения особенностей возникновения и течения ХИГМ. Выявление, контроль и коррекция факторов риска развития ХИГМ, выработка стратегий лечения и профилактики являются наиболее актуальными задачами в условиях реальной клинической практики.

Известно, что значимый вклад в развитие ишемии головного мозга вносит болезнь мелких сосудов — нарушения на уровне микроциркуляции. Маркерами патологического повреждения служат выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) лакунарные инфаркты, кровоизлияния, гиперинтенсивность белого вещества, расширенные периваскулярные пространства, атрофия головного мозга [1, 2]. При длительном процессе на фоне нейромедиаторного дисбаланса дисфункция эндотелия сосудов приводит к тому, что блокируется синтез вазодилататоров, снижается антитромботический потенциал, нарушается сосудистый тонус, повышается проницаемость сосудов.

Постановка диагноза проводится на основании определенных диагностических критериев — устанавливается связь между имеющимися клиническими, анамнестическими, инструментальными данными и нарушениями гемодинамики, признаками прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности. Клинические проявления при ХИГМ в виде когнитивных, моторных нарушений, аффективных расстройств многими авторами рассматриваются как результат именно нарушений на уровне мелких сосудов головного мозга.

Заболевания, являющиеся факторами риска ХИГМ, такие как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), влияют на степень выраженности повреждения микроциркуляторного

русла [3, 4]. При дисфункции эндотелия вазоконстрикцию и ишемию вызывают в том числе и 5HT₂-рецепторы. Антагонистом серотониновых 5HT₂-рецепторов является нафтидрофурил (Дузофарм®), который избирательно блокирует 5HT₂-рецепторы поврежденных участков сосудистой стенки и проявляет себя не только как препарат с эндотелиопротективными свойствами, но и как мощный антивазоконстриктор, цитопротектор, ангиопротектор, антиагрегант [5, 6]. В алгоритм лечения ХИГМ включены улучшающие мозговое кровообращение и обменные процессы в головном мозге вазоактивные, ноотропные и нейропротективные препараты. Тем не менее выбор наиболее эффективной с точки зрения развития патофизиологических реакций терапии, позволяющей отсрочить развитие ХИГМ, замедлить ее прогрессирующее течение, является сложной задачей. В связи с этим важно дальнейшее изучение эффективности лекарственных средств (ЛС), оказывающих системный эффект, влияющих на улучшение кровообращения в ишемизированных зонах головного мозга и улучшающих реологические свойства крови. Ввиду этих данных, как и возрастающей значимости ХИГМ, дальнейшее изучение возможностей применения нафтидрофурила у пациентов с хронической церебральной патологией представляется целесообразным и определяет актуальность проведенной нами наблюдательной программы.

Целью нашего исследования было изучение клинической эффективности и переносимости нафтидрофурила у пациентов с ХИГМ.

Пациенты и методы. В открытом проспективном мультицентровом наблюдательном исследовании оценивали клиническую эффективность и переносимость лечения нафтидрофурилом у пациентов с диагнозом ХИГМ I–II стадии. В исследование включено 200 пациентов (66 мужчин и 134 женщины; средний возраст — 57,5 [50,0; 64,5] года).

Критерии включения: возраст пациентов старше 40 лет, верифицированный диагноз ХИГМ, отсутствие противопоказаний к назначению препарата нафтидрофурил, подписанная форма информированного согласия.

Критерии невключения: некомплаентность, тяжелые хронические соматические и психические заболевания, хроническая сердечная недостаточность, тахикардия, непереносимость препарата, наличие в анамнезе обмороков, эпизодов потери сознания, падения, злоупотребление психотропными препаратами и алкоголем, деменция [значение по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС; Mini-Mental State Examination, MMSE) <20 баллов], прием вазоактивных и ноотропных препаратов в течение последних 3 мес, участие в других клинических исследованиях, беременность, лактация.

Длительность наблюдения составила 2 мес, в течение которых выполнены четыре визита (V): V₁ – период скрининга, V₂ – через 5 дней, V₃ – через 30 дней и V₄ – через 60 дней. Во время V₁ проводили процедуру тщательного последовательного ознакомления пациентов с дизайном исследования, пациенты подписывали добровольное информированное согласие на использование и обработку персональных данных, на участие в исследовании, а также получали информацию, что в любой момент и по любой причине могут выйти из исследования. Далее всем пациентам назначали нафтидрофурил в дозе 100 мг (2 таблетки) 3 раза в день в течение 2 мес, при этом базисную терапию, которую пациенты принимали до включения в наблюдательную программу, не отменяли.

В индивидуальные карты заносили демографические данные, жалобы, анамнез с указанием сопутствующих, перенесенных заболеваний и принимаемой терапии, а также результаты проведенных исследований. Во время всех визитов проводили неврологическое и соматическое обследование с измерением артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Оценка когнитивных функций и эмоционального состояния пациентов проводили во время V₁, V₃ и V₄ с помощью следующих тестов и шкал: 1) тест Mini-cog – для скрининга когнитивных нарушений, слухоречевой памяти, зрительно-пространственных навыков; 2) КШОПС – для оценки психического статуса и выявления возможных когнитивных нарушений; 3) Шкала самооценки тревоги Цунга – для диагностики тревожности, фобий; 4) Шкала субъективной оценки астении – для определения степени выраженности общей астении, пониженной активности, снижения мотивации, физической и психической астении; 5) Модифицированная балльная шкала субъективных характеристик сна – для оценки сна и диссомнических расстройств. Во время каждого визита оценивали переносимость препарата, регистрировали нежелательные реакции (НР), анализировали динамику жалоб, данные неврологического и соматического статуса.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). В качестве критерия значимости использовали статистический критерий Манна–Уитни для двух несвязанных групп. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку применяли классический критерий χ^2 Пирсона. Во всех случаях значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты. Следует отметить выявленную коморбидность у включенных в исследование пациентов, которая представлена рядом заболеваний, существенным образом влияющих на соматический и неврологический профиль пациентов. Во избежание неверного толкования термина

«коморбидность» мы используем его как характеристику общего статуса пациента, имеющего более двух заболеваний (помимо ХИГМ), существующих самостоятельно и взаимно отягощающих состояние больного [7]. Выявлены следующие заболевания: АГ – в 100,0% случаев, нарушения липидного спектра, дислипидемия и атеросклероз средних и крупных мозговых сосудов – у 35,5%, ИБС – у 20%, СД 2-го типа – у 24,5%, гиподинамия – у 71,0%, курение – у 35,5%, ожирение и повышенный индекс массы тела – у 30,0%. У 6,0% больных в анамнезе был инсульт или транзиторная ишемическая атака, у 1,5% – инфаркт миокарда.

Во время V₁ у всех пациентов имелись когнитивные, эмоциональные и диссомнические нарушения разной степени выраженности. Большинство пациентов предъявляли жалобы на головную боль, головокружение, шум в ушах, неустойчивость (пошатывание) при ходьбе, общую слабость, раздражительность, повышенную утомляемость, нарушение концентрации внимания, рассеянность. У 112 (56,0%) больных отмечены легкие когнитивные нарушения и астенические симптомы. При осмотре выявлялась неврологическая симптоматика в виде легкой асимметрии носогубных складок, девиации языка, анизорефлексии, нарушений координации и равновесия. У 88 (44,0%) пациентов с ХИГМ II стадии были жалобы на затруднение при подборе слов, забывчивость, трудности переключения с одной деятельности на другую, снижение умственной и физической работоспособности, сложности в профессиональной деятельности. Тревожные расстройства в виде подавленного настроения и чувства тревоги не достигали степени выраженных психических нарушений.

У 138 (69,0%) наблюдаемых пациентов отмечались разные виды диссомнических расстройств: трудность засыпания, неглубокий, непродолжительный сон с яркими сновидениями и частыми пробуждениями, чувство вялости, отсутствие ощущения отдыха после ночи, дневная сонливость. Некачественный сон мешал привычной деятельности, приводил к ухудшению когнитивных функций и эмоционального состояния. Через 30 дней приема нафтидрофурила пациенты отмечали значительное улучшение самочувствия по сравнению с исходным состоянием в виде снижения интенсивности и частоты головной боли, уменьшения головокружения и шума в ушах. Отмечена также положительная динамика неврологической симптоматики преимущественно в координаторной сфере в виде уменьшения пошатываний при ходьбе, устойчивости в позе Ромберга, уверенности при выполнении пальценосовой и пяточно-коленной проб (табл. 1).

При выполнении теста Mini-cog во время V₁ только 43% пациентов смогли запомнить и воспроизвести три слова без ошибок, через 30 дней приема нафтидрофурила количество таких пациентов увеличилось на 36%, через 60 дней – еще на 7%. В конце курса лечения 86% пациентов смогли запомнить и правильно повторить три слова. Задание «Рисование часов» в ходе V₁ выполнили без ошибок 12% пациентов, через 30 дней приема нафтидрофурила количество таких пациентов увеличилось на 31%, через 60 дней – на 34%. Таким образом, к V₄ уже 77% пациентов выполняли задание «Рисование часов» без ошибок. По КШОПС отмечено статистически значимое улучшение когнитивных функций на каждом из этапов курса терапии: до лечения – 27,6 [26,0; 30,0] балла, на 30-й день – 28,1 [27,0; 30,0],

на 60-й — 28,8 [28,0; 30,0]. Изначально (V_1) у 100% наблюдаемых пациентов имелись постоянные или проходящие после отдыха астенические симптомы разной степени выраженности. При заполнении «Субъективной шкалы оценки астении» во время V_4 отмечалась значимая положительная динамика по всем субшкалам астении по сравнению с исходным уровнем (см. рисунок). По Шкале самооценки тревоги Цунга в начале исследования (V_1) у 62,5% пациентов была выявлена легкая тревожность, у 37,5% — высокая тревожность. Через 30 дней лечения число пациентов с легкой тревожностью уменьшилось на 10,5%, к окончанию курса лечения — еще на 13,5%. Таким образом, количество пациентов с легкой тревожностью за курс лечения уменьшилось на 24,0% ($p < 0,05$). При анализе результатов модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна была выявлена значимая положительная динамика. Во время V_1 у 81,5% пациентов отмечались разной степени выраженности нарушения сна, к V_3 количество пациентов с инсомнией значимо уменьшилось на 12,5% по сравнению с исходным уровнем, на V_4 — еще на 18,5%. При анализе результатов модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна была выявлена значимая положительная динамика в виде улучшения показателей у 31% пациентов.

Одним из главных критериев эффективности терапии является удовлетворенность пациента лечением. Все наблюдаемые пациенты хорошо переносили терапию нафтидрофурилом. Оценка эффективности лечения пациентом и врачом проводилась по следующим критериям: отлично, хорошо, удовлетворительно, неудовлетворительно. И врачи, и пациенты дали высокую оценку эффективности нафтидрофурила (табл. 2). Переносимость терапии оценивали как очень

хорошую при отсутствии НР, как удовлетворительную — при легких НР, которые не требовали отмены препарата, как плохую — при умеренно выраженных НР, когда необходимо было отменить препарат. Вариант ответа «невозможно оценить» выбирали при потере контакта с пациентом (табл. 3). В целом отмечались хорошая переносимость препарата, отсутствие НР. Колебания АД в начале курса лечения были незначительны и не вызывали изменения состояния пациентов.

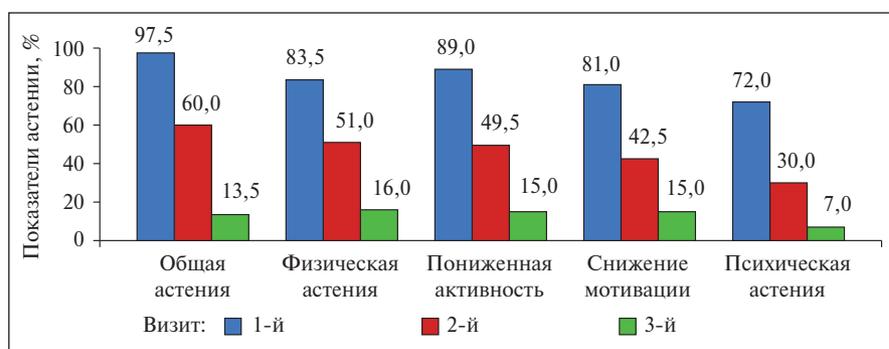
Таблица 1. *Динамика показателей функции сердечно-сосудистой системы и некоторых клинических симптомов в процессе терапии*

Table 1. *Time course of changes in the indicators of cardiovascular system function and some clinical symptoms during therapy*

Признак	V_1	V_3	V_4
АД систолическое, мм рт. ст.	132,5 [125,0; 140,0]	127,5 [120,0; 135,0]	129,0 [120,0; 138,0]
АД диастолическое, мм рт. ст.	85,0 [80,0; 90,0]	80,4 [70,8; 90,0]	85,3 [80,5; 90,0]
ЧСС, уд/мин	73,0 [69,0; 77,0]	69,5 [61,0; 78,0]	73,5 [59,0; 88,0]
Шум в ушах, п (%)	115 (57,5)	85 (42,5)	42 (21,0)
Координаторные нарушения, п (%)	74 (37,0)	44 (22,0)	8 (4,0)*

Примечание. Количественные признаки представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей] и n (%). * — значимость различий ($p < 0,05$) между показателями во время 1-го и 3-го визитов.

Note. Quantitative variables are expressed as median values [25th; 75th percentiles] and n (%). * — the significance of differences ($p < 0.05$) between the values at Visits 1 and 3.



Динамика всех видов астении в процессе лечения
Dynamics of all types of asthenia during treatment

Таблица 2. *Оценка эффективности лечения нафтидрофурилом*

Table 2. *Evaluation of the efficiency of naftidrofuryl treatment*

Оценка	Число оценок, данных врачами, n (%)	Число оценок, данных пациентами, n (%)
Отлично	117 (58,5)	100 (50,0)
Хорошо	75 (37,5)	93 (46,5)
Удовлетворительно	8 (4,0)	7 (3,5)
Неудовлетворительно	0	0

Таблица 3. *Оценка переносимости лечения нафтидрофурилом*

Table 3. *Evaluation of the tolerability of naftidrofuryl treatment*

Оценка	Число оценок, данных врачами, n (%)	Число оценок, данных пациентами, n (%)
Очень хорошая	164 (82,0)	142 (71,0)
Удовлетворительная	36 (18,0)	58 (29,0)
Плохая	0	0
Невозможно оценить	0	0

Обсуждение. Анализируя результаты нашего исследования, считаем необходимым остановиться на проблеме коморбидности, которая в целом определяет характеристику пациентов. Обращает на себя внимание не столько возраст включенных в исследование пациентов, сколько длительный анамнез соматической патологии. Главным и значимым фактором развития ХИГМ у наблюдаемых пациентов оказалась АГ. Ее тяжесть и продолжительность влияли на течение цереброваскулярной патологии. Среди других факторов отмечались нарушения липидного спектра, дислипидемия, атеросклероз средних и крупных мозговых сосудов, ИБС, СД, гиподинамия, курение, метаболический синдром, наличие в анамнезе инсульта, транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда. Для клинической картины были характерны когнитивные нарушения, астенические, диссомнические, тревожные расстройства, очаговые неврологические симптомы [8, 9].

В ряде международных и российских клинических исследований проводилось изучение фармакологических свойств, оценка эффективности, выявление нежелательных последствий и побочных эффектов при применении нафтидрофурила. Известно, что нафтидрофурил оказывает антивазоконстрикторное, антитромботическое и нейропротективное действие. Улучшая микроциркуляцию и обмен веществ в головном мозге, а также оказывая косвенное влияние на нейромедиаторные процессы, нафтидрофурил демонстрирует положительный эффект в отношении нормализации когнитивных функций и стабилизации эмоционального состояния [9, 10]. Отличительной особенностью нафтидрофурила среди множества нейропротекторов с преобладанием вазодилатирующего компонента воздействия является, с одной стороны, его тропность к участкам сосудистого русла, имеющим несостоятельность барьерной функции эндотелия — эндотелиальную дисфункцию, а с другой — отсутствие влияния на интактные сосуды. Селективность сосудистого воздействия — отличительное качество нафтидрофурила, предопределяющее в целом большую безопасность лечения и таргетность его лекарственного воздействия в участках микроангиопатии и ишемии [11, 12]. Такой эффект препарата обусловлен механизмом действия препарата: 5HT₂-рецепторы, посредством которых нафтидрофурил оказывает сосудистый эффект, экспрессируются только в участках, где есть нарушения эндотелиальной выстилки сосуда, так как в норме они располагаются субэндотелиально и для контакта не доступны [13]. В участ-

ках ангиопатии 5HT₂-рецепторы сосудов и тромбоцитов, активно скапливаясь в зонах повреждения эндотелия, взаимодействуя с серотонином, высвобождающимся при дегрануляции тромбоцитов, потенцируют локальную вазоконстрикцию и микротромбозы. Поэтому воздействие на активность сосудистых 5HT₂-рецепторов 2-го типа имеет целью купирование локальных тромбоцитарно-вазоспастических реакций без влияния на системную гемодинамику, что представляет собой обоснованную терапевтическую стратегию в рамках терапии микроангиопатий, в частности церебральных [14, 15].

Полученные результаты на достаточно репрезентативной выборке пациентов в очередной раз подтвердили данные зарубежных и отечественных исследований [16–18], показавших высокую эффективность и целесообразность назначения нафтидрофурила пациентам с ХИГМ I–II стадии и АГ. Была также отмечена его хорошая переносимость, что повышает приверженность пациентов терапии. При приеме нафтидрофурила максимальный эффект отмечался при коррекции когнитивных, астенических, легких тревожных и диссомнических расстройств, которые и составляют «ядро» клинической симптоматики ХИГМ, определяют качество жизни больного. Несомненный интерес вызывают результаты нашего исследования, подтвердившие данные о повышении эффективности препарата при длительном приеме, об отсутствии у препарата лекарственного взаимодействия [19, 20]. Наступление клинически значимого эффекта наблюдалось к концу первого месяца терапии препаратом Дузофарм® в суточной дозе 300 мг, которая не оказывала значимого снижения АД, ЧСС, не провоцировала усиление головокружения, общей слабости. Более выраженный эффект отмечался у пациентов с ХИГМ I стадии, что позволяет сделать вывод о максимальных терапевтических возможностях в данный период заболевания и, соответственно, о необходимости как можно более ранних диагностики и начала лечения. Следует отметить, что продолжительность приема препарата может быть увеличена в зависимости от состояния пациента и выраженности неврологической симптоматики.

Заключение. На основании анализа результатов проведенного нами исследования можно сделать вывод, что при приеме препарата Дузофарм® отмечаются уменьшение степени выраженности когнитивных нарушений, нормализация инсомнических расстройств и улучшение эмоционального состояния пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Гудкова ВВ, Алехин АВ. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. В кн.: Гусев ЕИ, Коновалов АН, Скворцова ВИ. Неврология. Национальное руководство. 2-е изд., перераб и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Gudkova VV, Alekhin AV. Chronic insufficiency of cerebral circulation. In: Gusev EI, Kononov AN, Skvortsova VI. *Neurologiya. Natsional'noye rukovodstvo* [Neurology. The National Guidelance]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
2. Nour M, Scalzo F, Liebeskind DS. Ischemia-reperfusion injury in stroke. *Interv Neurol*. 2013 Sep;1(3-4):185-99. doi: 10.1159/000353125
3. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013 May;12(5):483-97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
4. Mok V, Kim J. Prevention and Management of Cerebral Small Vessel Disease. *J Stroke*. 2015 May;17(2):111-22. doi: 10.5853/jos.2015.17.2.111. Epub 2015 May 29.
5. Bath PM, Wardlaw J. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease. *Int J Stroke*. 2015 Jun;10(4):469-78. doi: 10.1111/ijvs.12466. Epub 2015 Mar 2.
6. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ. Возможности фармакологической коррекции структурно-функциональных изменений микроциркуляции в условиях эндотелиальной дисфункции у коморбидных больных, перенесших инсульт. *Клиницист*. 2016;10(2):32-42. doi: 10.17650/1818-8338-2016-10-2-32-42

- [Zolotovskaja IA, Davydkin IL. Possibilities of pharmacological correction of structural and functional changes in microcirculation under conditions of endothelial dysfunction in comorbid patients with stroke. *Klinitsist*. 2016;10(2):32-42. doi: 10.17650/1818-8338-2016-10-2-32-42 (In Russ.)].
7. Feinstein AR. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chron Dis*. 1970 Dec;23(7):455-68. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8
8. Литвиненко ИВ, Наумов КМ, Одинак ММ. Коррекция когнитивных и некогнитивных симптомов цереброваскулярной болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(4):35-40. [Litvinenko IV, Naumov KM, Odinak MM. Correction of cognitive and non-cognitive symptoms of cerebrovascular disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(4):35-40 (In Russ.)].
9. Локшина АБ, Захаров ВВ. Практические алгоритмы ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(19):24-8. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28 [Lokshina AB, Zakharov VV. Practical algorithms for managing patients with chronic cerebral ischemia. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(19):24-8. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28 (In Russ.)].
10. Дадашева МН, Агафонов БВ, Тараненко НЮ. Инновационная терапия цереброваскулярных заболеваний у больных с вариабельной артериальной гипертензией. *Практическая медицина*. 2015;5(90):181-4. [Dadasheva MN, Agafonov BV, Taranenko NYu. Innovative therapy of cerebrovascular diseases in patients with variable arterial hypertension. *Prakticheskaya medicina*. 2015;5(90):181-4 (In Russ.)].
11. Камчатнов ПР, Михайлова НА. Возможности применения препарата Дузофарм у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Медицинский алфавит*. 2016;2(14):44-8. [Kamchatnov PR, Mihailova NA. Possibilities of using the drug Duzopharm in patients with cerebrovascular diseases. *Meditsinskii alfavit*. 2016;2(14):44-8 (In Russ.)].
12. Парфенов ВА, Локшина АБ, Гришина ДА и др. Применение нафтидрофурила при умеренных сосудистых когнитивных расстройствах. *Медицинский Совет*. 2017;(1S):22-6. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-22-26 [Parfenov VA, Lokshina AB, Grishina DA, et al. The use of naftidrofuril for moderate vascular cognitive impairment. *Meditsinskij Sovet*. 2017;(1S):22-6. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-22-26 (In Russ.)].
13. Белова АН, Шакурова ДН, Гаязова ЕВ. Возможности применения нафтидрофурила в терапии цереброваскулярных заболеваний: обзор литературы и собственные наблюдения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):110-5. doi: 10.14412/2074-2711-2015-4-110-115 [Belova AN, Shakurova DN, Gayazova EV. Possibilities of using naftidrofuril in the therapy of cerebrovascular diseases: Literature review and the authors' observations. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(4):110-5. doi: 10.14412/2074-2711-2015-4-110-115 (In Russ.)].
14. Le Poncin-Lafitte M, Grosdemouge C, Roy-Billon C, et al. Effects of naftidrofuril on cerebral hemodynamics, metabolism and function after a retracted ischaemia. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1982 Dec;260(2):218-29.
15. Louis JC. Effect of naftidrofuril on metabolism and survival of cultured neurons. *Neurochem Res*. 1989 Dec;14(12):1195-201. doi: 10.1007/BF00965509
16. Zander JF, Aarhus LL, Katusic ZS, et al. Effects of naftidrofuril on adrenergic nerves, endothelium and smooth muscle in isolated canine blood vessels. *J Pharmacol Exp Ther*. 1986 Dec;239(3):760-7.
17. Herrmann KS, Grosse-Heitmeyer A, Kreuzer H. Antithrombotic efficacy and its time course after application of naftidrofuril *in vivo*. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1986 Nov;284(1):145-54.
18. Takeo S, Tanonaka R, Miyake K, et al. Naftidrofuril oxalate improves impaired brain glucose metabolism after induced cerebral metabolism in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991 Apr;257(1):404-10.
19. Wiernsperger NF. Serotonin, 5-HT₂ receptors, and their blockade by naftidrofuril: a targeted therapy of vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;23 Suppl 3:S37-43.
20. Трусова НА, Левина НО, Левин ОС. Дисциркуляторная энцефалопатия — Letzte wiese отечественной ангионеврологии. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2016;(2):10-7. [Trusova NA, Levina NO, Levin OS. Encephalopathy — Letzte wiese domestic angioneurology. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2016;(2):10-7 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.11.2020/27.12.2020/29.12.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «ЕСКО ФАРМА». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by ESKO PHARMA. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Дадашева М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4951-2088>

Золотовская И.А. <https://orcid.org/0000-0002-0555-4016>

Горенков Р.В. <https://orcid.org/0000-0003-3483-7928>

Дадашева К.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7510-9305>

Лебедева Д.И. <https://orcid.org/0000-0003-2478-9619>

Роль патогенетической терапии при диабетической полиневропатии

Искра Д.А.¹, Ковальчук В.В.², Баранцевич Е.Р.³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²Центр медицинской реабилитации СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н.А. Семашко», Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
¹Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ²Россия, 196602, Санкт-Петербург, г. Пушкин, Госпитальная ул., 7/2 литер А; ³Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

В качестве патогенетической терапии диабетической полиневропатии (ДПН) в нашей стране широко используются препараты α -липоевой кислоты.

Цель исследования — сравнение эффективности и безопасности применения пероральных и инъекционных форм препарата α -липоевой кислоты при ДПН.

Пациенты и методы. В исследование было включено 47 больных с верифицированным диагнозом ДПН, которые были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 23 пациента (10 мужчин и 13 женщин, средний возраст — $62,9 \pm 7,5$ года), во 2-ю — 24 пациента (9 мужчин и 15 женщин, средний возраст — $65,5 \pm 7,9$ года). Все пациенты получали Берлитион: 1-я группа — внутривенно по 600 мг в течение 14 дней, затем внутрь по 600 мг еще 16 дней; 2-я группа — внутрь по 600 мг в течение 30 дней. Результаты терапии оценивали с помощью цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ), шкалы оценки невропатической боли DN4 и шкалы неврологических симптомов NSS, данных электронейромиографии (ЭНМГ).

Результаты и обсуждение. Была установлена хорошая переносимость Берлитиона. Ни в одном случае не было выявлено нежелательных реакций и не возникло необходимости в отмене данного препарата. На 21-й день терапии определялись статистически значимые различия по показателям интенсивности боли (ЦРШ) у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$), у части из них ($n=8$) определялась положительная динамика клинических показателей в виде уменьшения выраженности гипестезии. В обеих группах была выявлена тенденция к улучшению параметров ЭНМГ в виде некоторого нарастания скорости распространения возбуждения и амплитуды М-ответов, однако эти изменения не достигали уровня статистически значимых. В то же время у 6 из 8 пациентов 1-й группы с положительной динамикой клинических показателей описанные изменения ЭНМГ коррелировали с уменьшением выраженности гипестезии. Достоверных изменений по шкале NSS через 3 нед терапии выявлено не было. К 30-му дню лечения статистически значимые изменения показателей интенсивности боли по сравнению с первоначальными значениями, но без достоверных межгрупповых различий были зафиксированы в обеих группах.

Заключение. Таким образом, Берлитион продемонстрировал свою эффективность в обеих группах пациентов, но в группе ступенчатой терапии положительный эффект наступал на 1 нед раньше. Отмечается целесообразность длительного (>1 мес) применения данного препарата при ДПН.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия; болевой синдром; сахарный диабет; α -липоевая кислота.

Контакты: Виталий Владимирович Ковальчук; vikoval67@mail.ru

Для ссылки: Искра ДА, Ковальчук ВВ, Баранцевич ЕР. Роль патогенетической терапии при диабетической полиневропатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):44–50. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-44-50

Role of pathogenetic therapy for diabetic polyneuropathy

Iskra D.A.¹, Kovalchuk V.V.², Barantsevich E.R.³

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ²Saint Petersburg Center of Medical Rehabilitation, N.A. Semashko City Hospital Thirty-Eight, Saint Petersburg; ³Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg
¹2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia; ²7/2, Gospitalnaya St., liter A, Town of Pushkin, Saint Petersburg 196602, Russia; ³6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia

In our country, alpha-lipoic acid is widely used as a pathogenetic therapy for diabetic polyneuropathy (DPN).

Objective: to compare the efficiency and safety of using oral and injectable α -lipoic acid for DPN.

Patients and methods. The investigation enrolled 47 patients with a verified diagnosis of DPN, who were divided into two groups. Group 1 included 23 patients (10 men and 13 women; mean age, 62.9 ± 7.5 years), Group 2 consisted of 24 patients (9 men and 15 women, mean age, 65.5 ± 7.9 years). All the patients used Berlithione: Group 1 received its intravenous doses of 600 mg for 14 days, then oral ones of 600 mg for other 16 days; Group 2 took oral doses of 600 mg for 30 days. The therapy results were assessed using the digital rating scale (DRS), the Douleur Neuropathique 4 (DN4) neuropathic pain rating scale, and the neurological soft signs (NSS), and electroneuromyography (ENMG) data.

Results and discussion. Berlithione was found to have a good tolerability. No adverse reactions were detected in any case; and there was no need to discontinue this drug. On day 21 of therapy, there were statistically significant differences in the indicators of pain intensity on DRS in Group

1 patients ($p < 0.05$), some of them ($n = 8$) had positive clinical changes as a reduction in the severity of hypesthesia. Both groups showed a tendency to improve ENMG parameters as a certain increase in excitation propagation velocity and M-response amplitude; however, these changes did not reach a statistical significance level. At the same time, in 6 out of the 8 patients in Group 1 with positive clinical changes, the described ENMG changes correlated with a reduction in the severity of hypesthesia. There were no significant changes on the NSS scale after 3 weeks of therapy. On day 30 of treatment, both groups were recorded to have statistically significant changes in pain intensity measures versus the baseline values, but no significant inter-group differences.

Conclusion. Thus, Berlithione demonstrated its efficacy in both patient groups, but its positive effect occurred 1 week earlier in the step therapy group. It is noted that it is expedient to use this drug long (> 1 month) for DPN.

Keywords: diabetic polyneuropathy; pain syndrome; diabetes mellitus; α -lipoic acid.

Contact: Vitaly Vladimirovich Kovalchuk; vikoval67@mail.ru

For reference: Iskra DA, Kovalchuk VV, Barantsevich ER. Role of pathogenetic therapy for diabetic polyneuropathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):44–50. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-44-50

Диабетическая полиневропатия (ДПН) входит в состав классической триады поздних осложнений сахарного диабета (СД) наряду с диабетическими ретинопатией и нефропатией, и СД является основной причиной полиневропатии, вызывая 30% всех ее случаев [1].

ДПН выступает в качестве одного из основных факторов риска и патоморфологических причин развития язвенных дефектов стоп. Так, согласно данным разных авторов, от 40 до 70% всех нетравматических ампутаций приходится на пациентов с СД [2].

Симптомы полиневропатии наблюдаются у 50% пациентов с СД, а признаки поражения периферических нервных стволов выявляются с помощью электронейромиографии (ЭНМГ) – у 90% [2, 3].

ДПН представляет собой субклиническое или имеющее клинические признаки поражение периферической нервной системы у пациентов с СД [4]. Это прогрессирующая гибель волокон периферических нервов, проявляющаяся разнообразными нарушениями чувствительности, снижением мышечной силы дистальных отделов нижних конечностей, формированием язв стоп, нарушениями сна, снижением трудоспособности и качества жизни, а также увеличением смертности у больных СД [5].

Среди основных факторов риска развития полиневропатии у пациентов с СД выделяют возраст, повышенный уровень триглицеридов в крови, артериальную гипертензию, курение [6, 7]. В последнее время появились данные о генетической предрасположенности к развитию ДПН, а именно – о генетически детерминированной повышенной активности супероксиддисмутазы и альдозоредуктазы [6, 7].

Существует достаточно большое количество различных теорий развития ДПН, среди которых прежде всего можно выделить метаболическую, сосудистую, наследственную и дизиммунную, однако, безусловно, наиболее важным установленным патогенетическим механизмом развития ДПН является воздействие гипергликемии на нервные стволы [8, 9].

Согласно воззрениям М.А. Pfeiffer и М.Р. Schumer [10], патогенетические механизмы развития ДПН достаточно условно можно разделить на функциональные и анатомические. Функциональные изменения развиваются на ранних стадиях ДПН и представляют собой полностью или частично обратимые нарушения на фоне постоянного контроля уровня глюкозы в крови [7, 11].

Согласно метаболической теории патогенеза невропатии, ведущим фактором поражения нервной ткани при СД является гипергликемия, которая приводит к значительным патологическим изменениям в метаболизме нервных клеток [12]. Как одна из ведущих в патогенезе ДПН рассматривается и сосудистая теория развития ДПН. В рамках данной теории прежде всего выделяют микроангиопатию, которая также развивается вследствие гликирования эндотелиальных клеток, в результате чего поражаются *vasa nervorum* и возникают нарушения эндоневральной циркуляции с последующим формированием перикапиллярного отека [8]. Кроме того, эндоневральная гипоксия, метаболические изменения и нарушение выработки вазоактивных агентов способствуют развитию ишемии нервного ствола, в результате чего в стволах периферических нервов формируются дегенеративные и апоптотические изменения [13].

Помимо этого, как мы уже отметили, в последнее время обсуждаются наследственная и дизиммунная теории развития ДПН [14, 15].

Выделяют следующие клинические формы ДПН: хроническая сенсомоторная полиневропатия (дистальная симметричная полиневропатия), острая сенсорная болевая невропатия, транзиторная гипергликемическая невропатия и некоторые другие формы, на долю которых приходится менее 5% случаев заболевания [12].

Для успеха терапии пациентов с ДПН большое значение имеет своевременность начала лечения, поскольку данное заболевание нередко отличается быстрым и неуклонным прогрессированием. К основным методам терапии ДПН относятся коррекция модифицируемых факторов риска, патогенетическая и симптоматическая терапия.

Значительные возможности контролировать течение СД (инсулинотерапия, использование помп, современные противодиабетические лекарственные средства) способствуют достижению у большинства пациентов целевых значений концентрации глюкозы в крови как натощак, так и после еды, в связи с чем при ведении пациентов с СД на первый план выходят поздние осложнения данного заболевания, в том числе, безусловно, ДПН [5].

Необходимо отметить исключительную важность и актуальность применения патогенетической терапии ДПН, прежде всего, грамотного выбора препаратов патогенетической терапии.

Одним из ведущих патогенетических механизмов развития нарушений при ДПН являются свободнорадикальное окисление, окислительный стресс и, соответственно, гипо-

ксия. Для поиска оптимальных путей терапевтического влияния на данный патогенетический механизм вспомним, что же представляет собой окислительный стресс и почему для пациентов, страдающих ДПН, крайне важно придавать особое значение его коррекции.

Окислительный стресс — это проявление дисбаланса между продукцией свободных радикалов и истощением антиоксидантной системы защиты [14].

Свободные радикалы представляют собой молекулы и/или молекулярные фрагменты, содержащие один или несколько неспаренных электронов, присутствие которых делает данные молекулярные фрагменты высокоактивными. В то же время активные формы кислорода как раз и являются разновидностью свободных радикалов, представляющих собой производные кислорода, которые обладают более высокой реакционной активностью по сравнению с молекулярным кислородом.

Также существенным патогенетическим механизмом развития ангионеврологических и нейрометаболических нарушений при СД (который клиницистами, к сожалению, не всегда учитывается, что, безусловно, снижает эффективность проводимой терапии) является и развивающийся энергодефицит.

Уже на начальном этапе развития ДПН в митохондриях снижается скорость аэробного окисления и окислительного фосфорилирования, что, в свою очередь, способствует снижению количества аденозинтрифосфата (АТФ) и увеличению концентрации аденозиндифосфата и аденозинмонофосфата, что, во-первых, в существенной степени уменьшает функциональные возможности нервных клеток и нервных стволов, а во-вторых, активирует фосфофруктокиназу.

Активация данного фермента способствует выраженной стимуляции реакций анаэробного гликолиза, в связи с чем возрастает степень выраженности гипоксии, а это, в свою очередь, способствует активации стрессовых гормонов, прежде всего катехоламинов, избыточное высвобождение которых способствует усилению активности нервной ткани и возникновению дополнительных потребностей в энергетическом субстрате, что в условиях энергодефицита усугубляет ее поражение. В то же время в условиях нарушенных энергообразующих процессов дисбаланс энергетического метаболизма оказывает еще большее негативное влияние на нервные ткани вплоть до их гибели.

Для выбора оптимального препарата патогенетической терапии пациентов с ДПН и во избежание полипрагмазии необходимо и понимание того, что энергодефицит и оксидантный стресс при развитии данного заболевания являются звеньями одной патогенетической цепи, поскольку первичный энергодефицит приводит к неполноценной трансформации метаболитов в циклах анаэробного и аэробного гликолиза.

Учитывая все вышесказанное, становится понятно, что при подборе препаратов патогенетической терапии пациентов с ДПН необходимо делать выбор в пользу тех лекарственных средств, которые воздействуют на основные патогенетические механизмы развившихся и прогрессирующих на фоне СД нейрометаболических и ангионеврологических нарушений и, соответственно, отвечают определенным требованиям, которые мы должны предъявлять к подобному препарату при терапии и профилактике пациентов данной категории.

Одним из наиболее полно отвечающих данным требованиям препаратов, влияющим на все основные звенья патогенеза развития ДПН, является препарат α -липоевой (тиоктовой) кислоты — Берлитион.

α -Липоевая кислота в организме восстанавливается до дигидролипоевой кислоты, обеспечивающей основные терапевтические эффекты Берлитиона, важным преимуществом которого является его мультимодальное действие.

Разнообразные фармакологические эффекты α -липоевой кислоты проявляются прежде всего нейтрализующим влиянием на окислительный стресс, поскольку дигидролипоевая кислота выступает в качестве ловушки для супероксида, который, как мы отмечали, является основным свободным радикалом, а инактивация свободных радикалов способствует уменьшению выраженности окислительного стресса. Кроме того, α -липоевая кислота увеличивает активность ферментов антиоксидантной защиты, прежде всего супероксиддисмутазы, что представляется крайне важным для полноценной реализации ее антиоксидантного действия.

Антиоксидантные свойства α -липоевой кислоты продемонстрированы при проведении ряда рандомизированных контролируемых исследований, а также при выполнении метаанализа (*уровень доказательности А*) [7, 17, 18].

Берлитион оказывает существенное влияние и на энергетический метаболизм нервной ткани, нарушение которого, как мы отмечали, является одним из ведущих патогенетических механизмов развития ДПН. Данное влияние α -липоевой кислоты заключается в улучшении дыхательной функции митохондрий вследствие восстановления энергетических процессов в цикле Кребса и активации механизмов окислительного фосфорилирования аэробного гликолиза, в результате чего повышается синтез таких макроэргических компонентов, как АТФ, креатинфосфат и некоторые другие.

Кроме того, α -липоевая кислота, являясь кофактором энзимного комплекса митохондрий, участвует в окислительном декарбоксилировании α -кетокислот, способствуя утилизации лактата с образованием пирувата и, тем самым, препятствуя ацидозу, что также крайне важно при обеспечении патогенетической терапии пациентов с ДПН [19].

Один из важнейших механизмов действия α -липоевой кислоты при СД и его осложнениях, обеспечивающих его значительную роль в патогенетической терапии пациентов с данной патологией, — благоприятное влияние данного препарата на нормализацию углеводного обмена, что проявляется в активации процессов окисления глюкозы и, напротив, снижении интенсивности глюконеогенеза и кетогенеза, а также в уменьшении гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [20].

Достаточно важным звеном патогенеза развития осложнений при СД, которому, к сожалению, специалисты не всегда уделяют должное внимание, является эндотелиальная дисфункция, ведущая, в свою очередь, к выраженным нарушениям микроциркуляции. В то же время хорошо известно эндотелий-протективное действие α -липоевой кислоты, проявляющееся, прежде всего, в улучшении эндотелий-зависимых реакций сосудистой стенки [21]. Также α -липоевая кислота предупреждает ингибирование NO-

синтеза и соответственно препятствует ухудшению кровотока по *vasa nervorum*, что предупреждает ишемическое повреждение нервных волокон [12].

Таким образом, учитывая все вышесказанное о нейтрализующем влиянии α -липоевой кислоты на все основные патогенетические механизмы развития ДПН, а также необходимость избегать полипрагмазии, α -липоевую кислоту можно рассматривать как препарат выбора в патогенетической терапии ДПН.

Для изучения влияния α -липоевой кислоты на эффективность терапии пациентов с ДПН нами было проведено исследование, **цель** которого состоит в повышении эффективности терапии и реабилитации данной категории пациентов, а задачей является изучение сравнительной характеристики эффективности и безопасности применения пероральных и инъекционных форм Берлитиона (α -липоевой кислоты) при влиянии на боль при ДПН.

Пациенты и методы. Для исследования было отобрано 47 пациентов с верифицированным диагнозом ДПН.

Критериями включения являлись следующие параметры:

- подтвержденный диагноз СД 2-го типа;
- наличие невропатической боли (>4 баллов по шкале оценки невропатической боли DN4) в нижних конечностях, слабой или умеренной интенсивности (до 3 баллов включительно по цифровой рейтинговой шкале – ЦРШ);
- наличие изменений по данным ЭНМГ: снижение скорости распространения возбуждения (СРВ) по нервам нижних конечностей до 35 м/с и менее, увеличение дистальной латентности, полифазия и нарастание длительности М-ответов, повышение латентности и полифазия F-волн.

Критериями исключения были:

- коморбидная патология, которая клинически могла проявляться осложнениями в виде полиневропатии с болевым синдромом (дефицит витамина В₁₂, парапротеинемия, алкоголизм, заболевание почек, гипотиреоз, облитерирующее поражение периферических артерий);
- применение анальгетиков или препаратов, прием которых может вызывать поражение периферической нервной системы (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, антиконвульсанты, антидепрессанты, амиодарон, иммуносупрессоры, статины, метронидазол, препараты для химиотерапии).

Алгоритм дифференциальной диагностики обследуемых пациентов включал рутинное общесоматическое обследование: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, гликемический профиль, определение содержания гликированного гемоглобина, электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов брюшной полости и почек, электрофорез белков сыворотки крови, ревматические пробы, а также, по показаниям, магнитно-резонансную томографию головного и спинного мозга и скинтиграфию костей скелета.

Результаты неврологического обследования, проводимого по классической методике, валидизировались с использованием опросников и шкал: ЦРШ, DN4, шкалы

неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS).

Кроме того, всем пациентам по стандартному протоколу проводилась ЭНМГ, которая включала исследование моторных и сенсорных волокон *nn. tibialis, suralis* с двух сторон. При наличии соответствующих показаний исследовались и другие нервы (*nn. peroneus, femoralis, facialis*), проводились игольчатая электромиография и транскраниальная магнитная стимуляция.

Указанные методы исследования (расширенное обследование) применялись у пациентов, имеющих рассеянную органическую симптоматику, свидетельствующую о поражении центральной нервной системы (асимметрия отдельных миотатических рефлексов, патологические рефлекторные знаки). Данные исследования проводились и для осуществления дифференциальной диагностики с радикулоневропатиями вертеброгенного генеза.

По результатам обследования все пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и выраженности клинических проявлений (интенсивность боли).

Больным 1-й группы (n=23) назначались внутривенные капельные инфузии Берлитиона по 600 мг на 200 мл физиологического раствора ежедневно в течение 14 дней, после чего данный препарат применялся перорально в утренние часы за полчаса до еды в суточной дозе 600 мг на один прием в течение 16 дней.

Пациенты 2-й группы (n=24) в течение 30 дней получали Берлитион перорально в дозе 600 мг по аналогичной схеме.

Результаты оценивали в трех контрольных точках: на 15, 21, 30-е сутки от начала лечения – путем проведения повторных клинических тестирований и ЭНМГ.

Статистический анализ данных был проведен при помощи программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. В результате проведенного обследования была установлена валидность групп сравнения по полу, возрасту, интенсивности боли (табл. 1).

Обращает на себя внимание тот факт, что у всех обследуемых определялась незначительная или умеренная выраженность клинических нарушений по шкале NSS.

Таблица 1. *Характеристики пациентов*
Table 1. *Characteristics of patients*

Показатель	1-я группа (n=23)	2-я группа (n=24)
Мужчины/женщины, %	43,4/56,6	37,5/62,5
Возраст, годы	62,9±7,5	65,5±7,9
ЦРШ, баллы	2,2±0,5	2,3±0,7
DN4, баллы	7,8±1,8	6,5±2,0
NSS, баллы	4,9±1,1	4,3±1,3
ЭНМГ:		
СРВ (<i>n. tibialis</i>), м/с	32,0±3,1	30,9±4,1
амплитуда М-ответа (<i>n. tibialis</i>), мВ	1,8±1,5	2,1±0,9

В неврологическом статусе обследуемых доминировали сенсорные нарушения. Зона расстройств поверхностной чувствительности по типу «носков» в виде умеренной гипестезии определялась у большей части пациентов (в 1-й группе – у 17, во 2-й группе – у 21) с уровня голеностопных суставов. У остальных больных граница чувствительных расстройств фиксировалась по нижней трети голени. У 20 пациентов 1-й группы и 18 обследуемых 2-й группы определялись расстройства вибрационной чувствительности в пальцах ног. В остальных случаях уровень чувствительных нарушений распространялся до голеностопных суставов. У 7 обследуемых в 1-й группе и у 12 – во 2-й группе выявлялось снижение суставно-мышечного чувства в пальцах нижних конечностей. Подавляющее число пациентов (в 1-й группе – 22, во 2-й – 23) описывали свои болевые ощущения как чувство онемения и/или покалывания, лишь два пациента (по одному в каждой группе) характеризовали свою боль как жгучую.

Двигательные и рефлекторные расстройства определялись крайне редко (исключительно в виде снижения ахилловых рефлексов) – лишь у двух пациентов (8,6%) 1-й группы и у трех пациентов (12,5%) 2-й группы. Нарушения в рефлекторной сфере не коррелировали с выраженностью изменений, выявленных при проведении ЭНМГ. При этом результаты, полученные при проведении данного обследования, свидетельствовали о более значимом снижении СРВ по сравнению с амплитудой дистального М-ответа, что свидетельствует о превалировании демиелинизирующего характера повреждения нервных волокон над аксональным.

При проведении терапии была установлена хорошая переносимость Берлитиона. Ни в одном случае не были выявлены нежелательные реакции и не возникла необходимость в отмене данного препарата.

В то же время через 2 нед от начала лечения не было зафиксировано статистически значимой положительной динамики ни по одному из анализируемых показателей.

При проведении контрольного обследования на 21-й день терапии определялись статистически значимые различия по показателям интенсивности боли (ЦРШ) у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$), у части из них ($n=8$) определялась положительная динамика клинических показателей в виде уменьшения выраженности гипестезии.

Кроме того, в обеих группах была выявлена тенденция к улучшению параметров ЭНМГ в виде некоторого нарастания СРВ и амплитуды М-ответов, однако эти изменения не достигали уровня статистически значимых. В то же время у 6 из 8 пациентов 1-й группы с положительной динамикой клинических показателей описанные изменения ЭНМГ коррелировали с уменьшением выраженности гипестезии. Достоверных изменений по шкале NSS через 3 нед терапии выявлено не было.

К 30-му дню лечения статистически значимые изменения показателей интенсивности боли по сравнению с первоначальными значениями, но без достоверных межгрупповых различий были зафиксированы в обеих группах (табл. 2).

Обращает на себя внимание индивидуальный характер выраженности ответов обследуемых на проводимое лечение. К 30-му дню терапии у 5 (21,7%) больных 1-й группы и 4 (16,7%) пациентов 2-й группы болевые ощущения не фиксировались вовсе. Однако эти изменения корреспондировали исключительно с достоверной положительной динамикой показателей шкалы NSS. У обследуемых обеих групп с менее значимыми изменениями интенсивности боли либо подобные корреляции не выявлялись, либо определялись слабые связи только с изменениями показателей NSS. В то же время у всех пациентов с достоверным снижением интенсивности боли и у части без такого (в 1-й группе – 10 обследуемых, во 2-й группе – 9) определялась положительная динамика клинических показателей в виде умеренного регресса выраженности и зоны распространения негативных чувствительных расстройств (гипестезия). У этих же больных регистрировалась статистически значимая динамика параметров ЭНМГ. При этом ни у одного из обследуемых не было зафиксировано положительной динамики в рефлекторной сфере.

Обсуждение. Выявленные при обследовании пациентов клиничко-инструментальные показатели: характер боли, снижение вибрационной чувствительности, изменение рефлексов, уменьшение СРВ – свидетельствовали о наличии у них ДПН с преимущественным поражением крупных (Aδ) волокон. Можно констатировать, что нерезко выраженный болевой синдром у этих пациентов наблюдается уже при умеренной сопутствующей клинической симптоматике преимущественно в чувствительной сфере. Таким образом, наличие боли само по себе не свидетельствует о тяжести поражения нервных стволов. В то же время ее интенсивность и динамика лишь отчасти корреспондируют с изменениями выраженности других чувствительных нарушений. Можно предположить, что в основе возникновения болевого синдрома при ДПН с преимущественным поражением крупных волокон лежат индивидуальные особенности пациентов, определяемые степенью вероятности развития ноцицептивных перестроек функционирования периферических нервов, и прежде всего – их сенситизации. Анатомической основой развития боли и других клинических наруше-

ний являются изменения в периферических нервных стволах, приводящие к повышенной чувствительности к болевому раздражению. В то же время ее интенсивность и динамика лишь отчасти корреспондируют с изменениями выраженности других чувствительных нарушений. Можно предположить, что в основе возникновения болевого синдрома при ДПН с преимущественным поражением крупных волокон лежат индивидуальные особенности пациентов, определяемые степенью вероятности развития ноцицептивных перестроек функционирования периферических нервов, и прежде всего – их сенситизации. Анатомической основой развития боли и других клинических наруше-

Таблица 2. Динамика клиничко-инструментальных показателей у пациентов
Table 2. Time course of clinical and instrumental changes in patients

Показатель	15-й день		21-й день		30-й день	
	I	II	I	II	I	II
ЦРШ, баллы	2,0±0,7	1,9±1,0	0,9±1,1*	1,9±1,3	0,8±1,1*	0,6±1,7*
NSS, баллы	4,3±1,5	4,5±1,5	4,0±1,7	4,1±1,8	3,9±1,9	3,8±2,0
СРВ, м/с	34,1±3,3	32,9±4,2	35,3±3,7	33,1±3,9	36,0±4,1	34,7±3,8
Амплитуда М-ответа, мВ	1,9±1,7	1,9±1,1	2,1±1,4	1,8±1,5	2,3±1,8	2,0±1,4

Примечание. I – 1-я группа, II – 2-я группа. * – различия статистически значимы по сравнению с первоначальными значениями.

Note. I – Group 1; II – Group 2. * – the differences are statistically significant compared to the baseline values.

ний при ДПН с преимущественным поражением крупных волокон является смешанное поражение, в основном по типу миелопатии.

В то же время у пациентов с ДПН при проведении ЭНМГ могут выявляться признаки, соответствующие как аксонопатии (снижение амплитуды М-ответа), так и демиелинизации (легкое или умеренное снижение СРВ по нервам, увеличение дистальной латенции, изменение F-волн). Возможно снижение СРВ по моторным и сенсорным нервам уже на ранней стадии развития невропатии, однако затем в течение длительного времени скорость проведения остается стабильной, тогда как признаки аксонопатии неуклонно нарастают. Также необходимо принимать в расчет, что умеренное снижение СРВ по двигательным волокнам может отражать не столько демиелинизацию, сколько поражение крупных аксонов [22].

Последний тезис является крайне интересным в свете обсуждения высказанного ранее предположения об индивидуальных особенностях при перестройке функционирования крупных невралных волокон у пациентов с болью. Можно предположить, что умеренное снижение СРВ служит не отражением анатомического дефекта аксонов, а проявлением в них патофизиологических изменений, связанных с сенситизацией. В пользу этого тезиса также косвенно свидетельствует отсутствие корреляции между результатами ЭНМГ (СРВ по моторным проводникам) и клиническими изменениями в двигательной сфере. Очевидно, что при аксонопатии двигательные нарушения были бы выражены значительно ярче. И хотя в результате обследования не было обнаружено корреляций между динамикой интенсивности боли и СРВ, изменения параметров ЭНМГ возникали через короткий, явно недостаточный для восстановления структурного дефекта, промежуток времени и коррелировали с выраженностью гипестезии.

Согласно результатам представленного исследования, Берлитион продемонстрировал свою эффективность при терапии пациентов с ДПН. Эффективность ступенчатой терапии и эффективность пероральной формы данного пре-

парата сопоставимы, однако в первом случае эффект наступает несколько раньше.

Как показали результаты исследования, для повышения эффективности патогенетической терапии с помощью Берлитиона необходимо его длительное (более 1 мес) применение, что согласуется с результатами некоторых других исследований. Так, ряд исследований свидетельствуют об эффективности Берлитиона при применении его в течение 4–6 мес в дозе от 600 до 1800 мг/сут [7, 23].

Однако результаты первого в истории выполненного с соблюдением требований доказательной медицины исследования эффективности применения парентеральной формы α -липоевой кислоты (исследование ALADIN) показали, что статистически значимый эффект наблюдался уже через 3 нед от начала ее применения [24].

Другое известное исследование, Oral Pilot (ORPIL) Study, которое было посвящено анализу эффективности пероральной формы α -липоевой кислоты, также показало статистически значимую эффективность Берлитиона уже через 3 нед после начала терапии [25].

Заключение. Учитывая приведенные данные, можно констатировать, что мнения исследователей единодушно сходятся в признании выраженной эффективности применения Берлитиона при терапии пациентов с ДПН, однако несколько расходятся при определении оптимальных сроков использования данного препарата и наиболее эффективных его дозировок, в связи с чем дальнейшие исследования использования α -липоевой кислоты у пациентов с СД представляются достаточно интересными и весьма полезными с практической точки зрения.

Подводя итог, в очередной раз необходимо подчеркнуть, что патогенетическая терапия ДПН является важнейшим фактором, определяющим эффективность комплексного лечения пациентов, страдающих данным заболеванием, и препаратом выбора патогенетической терапии при ДПН с наиболее доказанными эффективностью и безопасностью является Берлитион (α -липоевая кислота), который целесообразно рекомендовать к широкому использованию как в стационарной, так и в амбулаторной практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Левин ОС. Полинейропатии: Клиническое руководство. Москва: Медицинское информационное агентство; 2011. 496 с. [Levin OS. *Polineuropatii: Klinicheskoye rukovodstvo* [Polyneuropathies: A Clinical Guide]. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2011. 496 p. (In Russ.)].
2. Недосугова ЛВ. Патогенез, клинические проявления, подходы к лечению диабетической полинейропатии. *Медицинский Совет*. 2013;(12):43-9. doi: 10.21518/2079-701X-2013-12-43-49 [Nedosugova LV. Pathogenesis, clinical manifestations and treatment approaches for diabetic polyneuropathy. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2013;(12):43-49. doi: 10.21518/2079-701X-2013-12-43-49 (In Russ.)].
3. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, редакторы. Эндокринология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 1072 с. [Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. *Endokrinologiya: Natsional'noye rukovodstvo* [Endocrinology: National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 1072 p. (In Russ.)].
4. Садырин АВ, Карпова МИ, Долганов МВ. Диабетическая полинейропатия: вопросы патогенеза и возможности лечения. *РМЖ*. 2016;(1):47-50. [Sadyrin AV, Karpova MI, Dolganov MV. Alpha lipoic acid is the main pharmacological treatment of diabetic polyneuropathy in a hospital and a polyclinic. *RMZh*. 2016;(1):47-50 (In Russ.)].
5. Строков ИА, Фокина АС. Альфа-липоевая кислота — основное фармакологическое лечение диабетической полиневропатии в стационаре и поликлинике. *Медицинский Совет*. 2016;(17):28-33. doi: 10.21518/2079-701X-2016-17-28-33 [Strokov IA, Phokina AS. α -Lipoic acid as the main pharmacological drug for in- and outpatient treatment of diabetic polyneuropathy. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2016;(17):28-33. doi: 10.21518/2079-701X-2016-17-28-33 (In Russ.)].
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med*. 1995 Apr 15;122(8):561-8. doi: 10.7326/0003-4819-122-8-199504150-00001
7. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type II diabetes (UK PDS 33). *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.

8. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):813-20. doi: 10.1038/414813a
9. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1615-25. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615
10. Pfeifer MA, Schumer MP. Clinical trials of diabetic neuropathy: Past, present and future. *Diabetes*. 1995 Dec;44(12):1355-61. doi: 10.2337/diab.44.12.1355
11. DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401
12. Нестерова МВ, Галкин ВВ. Диабетическая полиневропатия: патогенез, классификация, клиническая картина и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(2):97-105. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2422
[Nesterova MV, Galkin VV. Diabetic polyneuropathy: pathogenesis, classification, clinical presentation, and treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(2):97-105. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2422 (In Russ.)].
13. Прихожан ВМ. Поражение нервной системы при сахарном диабете. Москва: Медицина; 1981. 296 с.
[Prikhozhan VM. *Porazheniye nervnoy sistemy pri sakharnom diabete* [Damage to the nervous system in diabetes mellitus]. Moscow: Meditsina; 1981. 296 p. (In Russ.)].
14. Pittenger GL, Malik RA, Burcus N, et al. Specific fiber deficits in sensorimotor diabetic polyneuropathy correspond to cytotoxicity against neuroblastoma cells of sera from patients with diabetes. *Diabet Care*. 1999;22:1839-44. doi: 10.2337/diacare.22.11.1839
15. Srinivasan S, Stevens MJ, Sheng H, et al. Serum from patients with type 2 diabetes with neuropathy induces complement-independent, calcium-dependent apoptosis in cultured neuronal cells. *J Clin Invest*. 1998;102:1454-62. doi: 10.1172/JCI2793
16. Шулькин АВ, Филимонова АА. Роль свободно-радикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19. *Терапия*. 2020;(5):187-94.
[Schulkin AV, Filimonova AA. Role of free radical oxidation, hypoxia and their correction in COVID-19 pathogenesis. *Terapiya*. 2020;(5):187-94 (In Russ.)].
17. Калинин АП, Котов СВ, Рудакова ИГ. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях: Руководство для врачей. Москва: МИА; 2009. 488 с.
[Kalinin AP, Kotov SV, Rudakova IG. *Nevrologicheskiye rasstroystva pri endokrinnykh zabolovaniyakh: Rukovodstvo dlya vrachey* [Neurological Disorders in Endocrine Diseases: A Guide for Physicians.]. Moscow: MIA; 2009. 488 p. (In Russ.)].
18. Tesfaye S, Chaturvedi N, Simon EM, et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *New Engl J Med*. 2005 Jan 27;352(4):341-50. doi: 10.1056/NEJMoa032782
19. Reed LJ. Multienzyme complex. *Acc Chem Res*. 1974;7(2):40-6. doi: 10.1021/ar50074a002
20. Маньковский БН. Доказательная медицина в реальной клинической практике: исследование START. *Человек и лекарство (Казахстан)*. 2016;75(14):20-6.
- [Man'kovskiy BN. Evidence-based medicine in real clinical practice: the START study. *Chelovek i lekarstvo (Kazakhstan)*. 2016;75(14):20-6 (In Russ.)].
21. Строчков ИА, Манухина ЕБ, Бахтина ЛЮ и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000;130(10):437-41.
[Strokov IA, Manukhina YeB, Bakhtina LYu, et al. The state of endogenous protective systems in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with polyneuropathy: the effect of antioxidant therapy. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2000;130(10):437-41 (In Russ.)].
22. Левин ОС. Диагностика и лечение диабетической полиневропатии. *Consilium medicum*. 2009;(9):70-6.
[Levin OS. Diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy. *Consilium medicum*. 2009;(9):70-6 (In Russ.)].
23. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of diabetic neuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia*. 1998 Nov;41(11):1263-9. doi: 10.1007/s001250051063
24. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995 Dec;38(12):1425-33. doi: 10.1007/BF00400603
25. Strokov IA, Bursa TR, Drepa OI, et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Acta Diabetol*. 2003 Dec;40 Suppl 2:S375-9. doi: 10.1007/s00592-003-0123-x

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
12.12.2020/23.01.2021/26.01.2021

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.

Искра Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-4947-4779>
Ковальчук В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1004-2162>
Баранцевич Е.Р. <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>

Астения у пациентов, страдающих хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией

Гапешин Р.А.¹, Баранцевич Е.Р.¹, Руденко Д.И.^{1,2}, Стучевская Т.Р.^{1,2},
Гаврилова Е.А.¹, Пушкарёв М.С.¹, Яковлев А.А.^{1,3}, Гавриченко А.В.¹, Смочилин А.Г.¹
¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
¹Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ²Россия, 194354, Санкт-Петербург, Учебный переулок, 5; ³Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) является периферической невропатией, преимущественно моторной, с прогрессирующим или рецидивирующим течением. Астения — это состояние, характеризующееся физическим или ментальным ощущением недостатка энергии или мотивации к действию, зачастую присутствующее у пациентов с ХВДП.

Цель исследования — оценка выраженности астении у пациентов с ХВДП.

Пациенты и методы. Были обследованы 34 пациента, которые находились на стационарном лечении с доказанной ХВДП, соответствующей международным критериям EFNS/PNS. В исследуемую группу были включены пациенты с ХВДП, тогда как группу сравнения составили добровольцы без психиатрической патологии, компенсированные по соматическим заболеваниям.

Результаты и обсуждение. Было выявлено, что уровень астении у пациентов с ХВДП значительно выше, чем в норме. Примерно половина пациентов с ХВДП имеют выраженную астению. Однако уровень астении не коррелирует с тяжестью течения ХВДП.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о значимости астении у пациентов, страдающих ХВДП, которую необходимо учитывать при лечении данных больных.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия; астения; электронейромиография; невропатия; периферическая нервная система.

Контакты: Роман Андреевич Гапешин; gapeshin.ra@gmail.com

Для ссылки: Гапешин РА, Баранцевич ЕР, Руденко ДИ и др. Астения у пациентов, страдающих хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):51–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-51-56

Fatigue in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Gapeshin R.A.¹, Barantsevich E.R.¹, Rudenko D.I.^{1,2}, Stuchevskaya T.R.^{1,2},

Gavrilova E.A.¹, Pushkaryov M.S.¹, Yakovlev A.A.^{1,3}, Gavrichenko A.V.¹, Smochilin A.G.¹

¹Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ²City Multidisciplinary Hospital Two, Saint Petersburg; ³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

¹6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia; ²5, Uchebnyi Lane, Saint Petersburg 194354, Russia; ³41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is a peripheral neuropathy, predominantly motor neuropathy, with a progressive or relapse-remitting course. Fatigue is a condition characterized by a physical or mental feeling of lack of energy or lack of motivation for action, which is often present in patients with CIDP.

Objective: to assess the severity of asthenia in CIDP patients.

Patients and methods. Examinations were made in 34 inpatients treated for documented CIDP that met the international European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) criteria. A study group included patients with CIDP, whereas a comparison group consisted of volunteers without psychiatric illness, who were compensated for somatic diseases.

Results and discussion. In the patients with CIDP, the level of fatigue was found to be much higher than normal. Approximately half of the CIDP patients had obvious asthenia. However, the level of fatigue did not correlate with the severity of the course of CIDP.

Conclusion. The findings suggest that fatigue is important in patients with CIDP that should be taken into account in the treatment of these patients.

Keywords: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; fatigue; electroneuromyography; neuropathy; peripheral nervous system.

Contact: Roman Andreevich Gapeshin; gapeshin.ra@gmail.com

For reference: Gapeshin RA, Barantsevich ER, Rudenko DI, et al. Fatigue in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):51–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-51-56

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) — это клинически гетерогенное иммуопосредованное заболевание периферической нервной системы, характеризующееся прогрессирующим или рецидивирующим течением, появлением мышечной слабости, нарушениями чувствительности в конечностях и арефлексией, развивающимися в течение ≥ 2 мес [1, 2].

По данным метаанализа М.С. Vroegs и соавт. [3], общая распространенность ХВДП составляет около 2,81 на 100 тыс., а ежегодная заболеваемость — 0,33 на 100 тыс. взрослого населения.

В России распространенность ХВДП составляет примерно 1–3 случая на 100 тыс. населения [4]. Она может встречаться в любом возрасте, с тенденцией к увеличению заболеваемости среди пожилых; средний возраст начала заболевания — 47,6 года [5]. В детском возрасте ХВДП встречается значительно реже — 0,48 случая на 100 тыс. человек [5].

Астения — состояние, характеризующееся патологическим истощением после адекватной физической активности, снижением энергии при решении задач, требующих усилия и внимания, или генерализованным снижением способности к действию [6]. Пациенты с ХВДП зачастую отмечают хроническую усталость как один из самых серьезных симптомов, который влияет на их качество жизни [7].

Целью исследования является оценка выраженности астении у пациентов с ХВДП.

Пациенты и методы. Было обследовано 39 пациентов, находившихся на госпитализации в 3-м неврологическом отделении Городской многопрофильной больницы №2 и во 2-м неврологическом отделении клиники Научно-исследовательского института неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России в период с 2017 по 2020 г.

Диагноз ХВДП ставился в соответствии с международными критериями Европейской федерации неврологических обществ / Общества по изучению периферической нервной системы (European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society, EFNS/PNS), включающими наличие характерной клинической картины и данных электронейромиографии (ЭНМГ) [8]. *Критерии исключения* в исследование: несоответствие диагноза международным критериям EFNS/PNS, декомпенсация соматической патологии во время нахождения в стационаре.

Из 39 пациентов, участвовавших в исследовании, у 34 была классическая форма ХВДП, у двоих — мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсорная и моторная полиневропатия (multifocal acquired demyelinating sensory and motor polyneuropathy, MADSAM), у одного — сенсорная, у одного — моторная и у одного — дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная полиневропатия (distal acquired demyelinating symmetric polyneuropathy, DADS). В связи с малым количеством пациентов с атипичными формами ХВДП было решено проводить анализ среди пациентов с классической ХВДП.

Группа из 34 пациентов, включенных в исследование, состояла из 18 мужчин и 16 женщин. Возрастной состав

испытуемых по времени дебюта заболевания был представлен 8 пациентами молодого возраста (22–42 года, средний возраст дебюта — $34,63 \pm 1,48$ года), 19 пациентами среднего возраста (45–59 лет, средний возраст дебюта — $52,56 \pm 0,63$ года), 7 пациентами пожилого и старческого возраста (60–82 года, средний возраст дебюта — $70,43 \pm 3,59$ года). В качестве группы сравнения были выбраны 15 человек без психиатрической патологии, компенсированные по соматическим заболеваниям (8 мужчин и 7 женщин, средний возраст — $54,40 \pm 4,26$ года). Различий по полу и возрасту между исследуемой группой и группой сравнения не было.

Каждому пациенту проводился неврологический осмотр с оценкой тяжести состояния по Шкале невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Scale, NIS), шкале Совета медицинских исследований (Medical Research Council, MRC). Оценка уровня астении проводилась с использованием шкалы оценки тяжести астении (Fatigue Severity Scale, FSS).

NIS применяется для оценки неврологического дефицита при различных полиневропатиях и учитывает силу мышц, чувствительность и выраженность рефлексов. Оцениваются в баллах 26 мышечных групп с двух сторон: 25% снижение силы — 1 балл, 50% — 2 балла, 75% — 3 балла, движение с преодолением силы тяжести — 3,25 балла, движение без преодоления силы тяжести — 3,5 балла, отдельные мышечные сокращения — 3,75 балла, паралич — 4 балла. Сухожильные рефлексy оцениваются следующим образом: норма — 0 в, снижен — 1, отсутствует — 2 балла. Тактильная, болевая, вибрационная чувствительность и мышечно-суставное чувство, измеряемые на указательном пальце руки и большом пальце ноги, оцениваются так же: норма — 0, снижение — 1, отсутствие — 2 балла [9].

Шкала MRC предназначена для оценки мышечной силы верхних и нижних конечностей. Оцениваются с двух сторон такие движения, как: отведение плеча, сгибание в локтевом суставе, разгибание кисти, сгибание бедра, разгибание голени и тыльное сгибание стопы. Каждому движению выставляются баллы в соответствии с оценкой мышечной силы: 5 — полная сила, 4 — сила снижена, но есть сопротивление, 3 — нет сопротивления, но движение преодолевает силу тяжести, 2 — нет преодоления силы тяжести, 1 — определяются лишь отдельные мышечные сокращения без движения в суставе, 0 — паралич [10, 11].

Шкала оценки тяжести астении FSS представляет собой опросник из 9 элементов, оценивающий выраженность астении и ее влияние на работу и образ жизни пациента. При ответе на утверждение можно выбрать вариант от 1 (абсолютно не согласен) до 7 (абсолютно согласен), минимальное возможное количество баллов — 9, максимальное — 63. Чем больше сумма баллов, тем выраженнее астения [12]. Опросник используется во многих научных исследованиях и был валидирован в том числе и для русскоязычной популяции [13].

Формирование базы данных проводилось с помощью табличного редактора Microsoft Excel 2007. Полученные во время исследования значения показателей обрабатывались с использованием программы SPSS Statistics версии 22. Проверка подчинения данных нормальному распределению выполнялась с помощью кри-

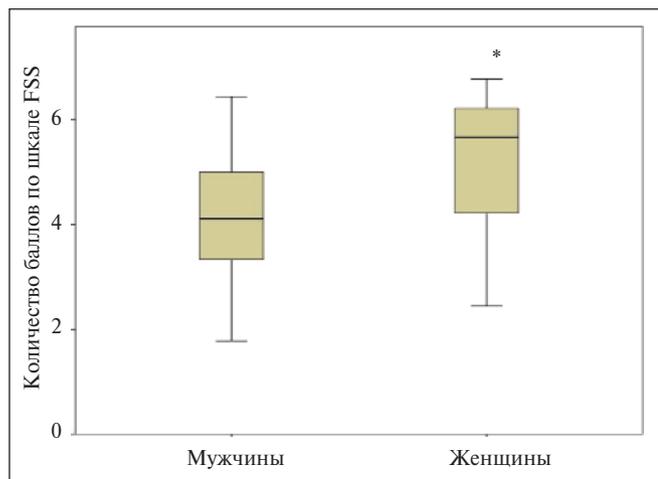


Рис. 1. Различия в уровне астении у пациентов разного пола. На данном графике показано, что уровень астении значимо выше у женщин, чем у мужчин ($p < 0,05$)

Fig. 1. Differences in the level of fatigue in patients of a different gender. This graph shows that the level of fatigue is substantially higher in women than in men ($p < 0.05$)

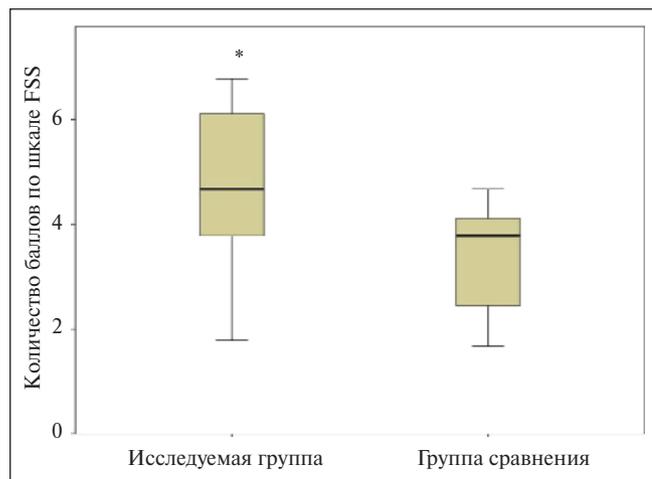


Рис. 2. Различия в уровне астении у пациентов исследуемой и контрольной групп. На графике показано, что уровень астении значимо выше у пациентов с ХВДП, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$)

Fig. 2. Differences in the level of fatigue in the patients of the study and control groups. The graph shows that the level of fatigue is substantially higher in patients with CIDP than in those of the comparison group ($p < 0.05$)

терия Колмогорова–Смирнова. Оценка количественных показателей, подчиняющихся нормальному распределению, осуществлялась с использованием критерия Стьюдента, не подчиняющихся – U-критерия Манна–Уитни. Статистические решения принимались на 5% уровне значимости.

Результаты. По результатам исследования было выявлено, что уровень астении по шкале FSS у пациентов с ХВДП составляет $4,68 \pm 0,24$ балла. Тяжелая степень выраженности астении ($FSS > 5$) была обнаружена у 18 (53%) пациентов.

Уровень астении у пациентов с ХВДП был статистически значимо выше среди женщин ($5,23 \pm 0,32$ балла) по сравнению с мужчинами ($4,19 \pm 0,39$ балла; $p < 0,05$; рис. 1).

У пациентов с ХВДП уровень астении также был статистически значимо выше ($4,68 \pm 0,24$), чем в группе сравнения ($3,53 \pm 0,34$; $p < 0,05$; рис. 2).

Корреляционных взаимосвязей между уровнем астении и тяжестью ХВДП выявлено не было ($p > 0,05$). Возраст пациентов также не оказывал влияния на выраженность астении ($p > 0,05$; см. таблицу).

Обсуждение. Астения – состояние, характеризующееся физическим или ментальным ощущением недостатка энергии или побуждения к действию [7]. Также астению можно обозначить как нарушение инициации или поддержания произвольной активности [14]. Произвольная активность зависит от потока нервных импульсов, проходящих по чувствительным и двигательным волокнам в цен-

тральной (ЦНС) и периферической нервной системе. Чувствительные сигналы от мышц, кожи и органов чувств представляют афферентные потоки информации в ЦНС. После обработки данных двигательная кора активирует двигательные ядра ствола мозга и передних рогов спинного мозга. В свою очередь сигналы от нижних мотонейронов по периферическим нервам достигают нервно-мышечных синапсов, где с помощью системы нейромедиаторов осуществляется двигательный акт. Нарушение в любом звене данной цепи приводит к изменению уровней прилагаемого и воспринимаемого усилия [14].

Различают периферическую и центральную астению. Периферическая астения выражается в неспособности обеспечить достаточную силу мышечного сокращения за счет поражения самой мышцы, нервно-мышечного синапса или нерва [12, 14, 15]. Центральная астения заключается в уменьшении возможностей ЦНС целенаправленно активировать необходимые для совершения движения мышцы. Мышцы получают субоптимальный сигнал от ЦНС и не могут развить адекватное мышечное

Корреляционные взаимосвязи между уровнем астении, тяжестью неврологического дефицита и возрастом пациентов

Correlations between the level of fatigue, the severity of neurological deficits, and the age of patients

Показатель	NIS	MRC	Возраст
Значение коэффициента корреляции	0,240	-0,205	0,029
Уровень значимости, p	0,146	0,212	0,861

Примечание. Статистически значимых корреляционных взаимосвязей не выявлено ($p > 0,05$).
Note: No statistically significant correlations were found ($p > 0.05$).

усилие из-за невозможности включения всех доступных двигательных единиц, что обозначается как несостоятельность центральной активации (central activation failure, CAF) [15, 16].

При воспалительных демиелинизирующих полиневропатиях возникает как периферическая, так и центральная астения. Поражение моторных волокон нервов ограничивает проведение сигналов от ЦНС к мышцам для выполнения двигательного акта. Сегментарная демиелинизация толстых миелинизированных волокон периферических нервов замедляет проведение чувствительных импульсов в ЦНС, тогда как проводимость сигналов по тонким ноцицептивным волокнам типа С остается незатронутой. Данный сенсорный дисбаланс снижает порог восприятия мышечного усилия, и неприятные и болезненные ощущения, связанные с мышечной активностью, регистрируются раньше, чем в норме [14]. Также, возможно, на развитие астении влияет уменьшение количества двигательных волокон периферических нервов, что приводит к быстрому нарастанию CAF [17].

Астения может быть самым выраженным симптомом полиневропатий аутоиммунного генеза, что было показано S. Boukhris и соавт. [18] в серии клинических случаев. Возможные объяснения заключаются в том, что очаги демиелинизации небольшие по размеру и значимо не влияют на скорость проведения и что демиелинизация затрагивает сегменты нервов, реже оцениваемые при рутинном ЭНМГ-исследовании. У большинства пациентов отмечилось улучшение состояния по шкале FSS при применении первой или второй линии терапии ХВДП.

Среди пациентов с ХВДП астения выявляется достаточно часто, а выраженная астения отмечается, по данным разных авторов, у 38–74% больных. Некоторые пациенты с ХВДП называют состояние астении главным своим симптомом [12]. Так, по данным M.E. Westblad и соавт. [19], у 53% пациентов с ХВДП уровень астении был выше 4 баллов, а у 38% — выше 5 баллов. K.L. Gable и соавт. [20] показали, что уровень астении выше у больных с обострением ХВДП, чем у пациентов в ремиссии, которым не требуется проведение иммунной терапии. Данный результат может быть объяснен меньшей степенью поражения нервных волокон в стадии ремиссии заболевания.

I.S. Merkies и соавт. [12, 21] было показано, что уровень астении по шкале FSS существенно выше у 113 пациентов с острой и хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией, а также полиневропатией, ассоциированной с моноклональной гаммапатией неясного генеза (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS), чем в контрольной группе, состоящей из практически здоровых людей. В данное исследование было включено 22 пациента, имеющих ХВДП. Астения тяжелой степени выраженности (FSS >5) наблюдалась у 80% пациентов. Ассоциаций между выраженностью астении и сенсорным, моторным дефицитом, а также длительностью заболевания выявлено не было. Выраженная астения присутствовала у 81–86% пациентов с полной мышечной силой без чувствительных расстройств, а уровень астении был примерно одинаков у амбулаторных и прикованных к инвалидному креслу пациентов. Однако авторы показали, что астения негативно влияет на уровень жизни таких больных.

У женщин уровень астении был выше, чем у мужчин. Возможно, это связано с гормональным фоном, в особенности в середине лютеиновой фазы цикла, когда уровни эстрадиола и прогестерона повышены [22].

В исследовании A. Lawley и соавт. [7], проведенном на 26 пациентах с ХВДП, было показано, что уровень астении обратно коррелирует с уровнем мышечной силы, чувствительных нарушений и качеством жизни. С учетом патогенеза астении — поражения миелинизированных чувствительных и двигательных волокон периферических нервов, при сохранности ноцицептивных немиелинизированных, — данный результат выглядит ожидаемым, однако в представленной работе таких данных получено не было. Возможно, это связано с различной степенью поражения миелинизированных волокон и скоростью процессов ремиелинизации у конкретного пациента.

В качестве терапии астении у больных ХВДП исследовалась роль физических упражнений. В исследовании M.P. Garssen и соавт. [23] участвовали пациенты с острой и хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией, которые выполняли упражнения на велотренажере 3 раза в неделю на протяжении 12 нед. Физическая нагрузка помогла как уменьшить выраженность астении, депрессии и тревожности, так и улучшить мышечную силу. Однако выборка пациентов была небольшой; кроме того, авторы указывают на большую роль разъяснения пациентам того, как правильно заниматься, для чего заниматься, а также моральной поддержки пациентов. L.K. Markvardsen и соавт. [24] сообщили об отсутствии изменения уровня астении у пациентов с ХВДП по прошествии 12-месячного выполнения регулярных аэробных упражнений, несмотря на прирост мышечной силы.

K.L. Gable и соавт. [20] дают такие рекомендации по профилактике и коррекции астении у пациентов с ХВДП: минимизация применения седативных средств, адекватная аэробная физическая нагрузка, улучшение качества сна с применением когнитивно-поведенческой терапии и утренней светотерапии, коррекция депрессивных состояний. В рамках госпитализации исследуемым пациентам проводился курс лечебной физкультуры с целью коррекции как неврологического дефицита, так и уровня астении.

Доля пациентов с выраженной астенией (53%) и отсутствие корреляции с тяжестью неврологического дефицита в данном исследовании сравнимы с данными, полученными в работах I.S. Merkies и соавт. (80%) и M.E. Westblad и соавт. (53%). Отсутствие корреляции между уровнем неврологического дефицита и астенией усложняет прогнозирование развития данного патологического состояния при ХВДП, но, с учетом полученных результатов, развитие астении более вероятно у женщин, страдающих ХВДП. Также, принимая во внимание, что шкала FSS отражает влияние астении на повседневную деятельность, следует отметить ее значение для качества жизни пациентов с ХВДП. Полученные данные позволяют сделать вывод, что астения является одним из синдромов ХВДП, что необходимо учитывать и при первичном осмотре данных пациентов.

Заключение. Астения относится к симптомам, сопровождающим течение ХВДП. Несмотря на ее кажущуюся незначительность по сравнению с двигательными

и чувствительными расстройствами, астения является одним из самых выраженных симптомов в среднем у половины пациентов с ХВДП. Данное исследование было проведено на 34 пациентах с классической формой ХВДП, такая выборка на треть больше, чем в проведенных ранее международных исследованиях. Результаты свидетельствуют о наличии астении у большинства пациентов с ХВДП и выраженном ее характере примерно

у половины из них. Несмотря на сходство этих данных с результатами некоторых предыдущих исследований, требуется проведение исследований на больших выборках пациентов с целью уточнения характера астении у пациентов с ХВДП, что позволило бы определить возможности прогнозирования ее развития и поиска путей коррекции, как медикаментозной, так и немедикаментозной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khoo A, Frasca J, Schultz D. Measuring disease activity and predicting response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Biomark Res.* 2019;7(1):1-8. doi: 10.1186/s40364-019-0154-2
2. Bril V, Blanchette CM, Noone JM, et al. The dilemma of diabetes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Diabetes Complicat.* Sep-Oct 2016;30(7):1401-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.05.007. Epub 2016 May 10.
3. Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, et al. Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2019;52(3-4):161-72. doi: 10.1159/000494291
4. Попова ТЕ, Шнайдер НА, Петрова ММ и др. Эпидемиология хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии за рубежом и в России. *Нервно-мышечные болезни.* 2015;5(2):10-5. doi: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-10-15 [Popova TE, Shnyder NA, Petrova MM, et al. Epidemiology of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy abroad and in Russia. *Nervno-myshhechnyye bolezni = Neuromuscular Diseases.* 2015;5(2):10-5. doi: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-10-15 (In Russ.)].
5. Турсьнов НИ, Григолашвили МА, Илюшина МЮ и др. Современные аспекты диагностики и лечения хронических демиелинизирующих полинейропатий. *Нейрохирургия и неврология Казахстана.* 2016;3(44):38-45. [Tursynov NI, Grigolashvili MA, Ilyushina NYu, et al. Modern aspects of diagnosis and treatment of chronic demyelinated polyneuropathies. *Neurokhirurgiya i neurologiya Kazakhstana = Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan.* 2016;3(44):38-45 (In Russ.)].
6. Шукин ИА, Лебедева АВ, Чубыкин ВИ и др. Астения у пациентов с хроническими неврологическими заболеваниями. *Клиницист.* 2013;7(2):64-72. doi: 10.17650/1818-8338-2013-2-64-72 [Shchukin IA, Lebedeva AV, Chubykin VI, et al. Asthenia in patients with chronic neurological disorders. *Klinitsist = The Clinician.* 2013;7(2):64-72. doi: 10.17650/1818-8338-2013-2-64-72 (In Russ.)].
7. Lawley A, Abbas A, Seri S, Rajabally YA. Clinical correlates of fatigue in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2020;62(2):226-32. doi: 10.1002/mus.26913
8. Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripher. *Eur J Neurol.* 2010;17(3):356-63. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x
9. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology.* 1997;49(1):229-39. doi: 10.1212/wnl.49.1.229
10. Kleyweg RP, Meche FGA, Schmitz PIM. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve.* 1991 Nov;14(11):1103-9. doi: 10.1002/mus.880141111
11. Alabdali M, Abraham A, Alsulaiman A, et al. Clinical characteristics, and impairment and disability scale scores for different CIDP Disease Activity Status classes. *J Neurol Sci.* 2017 Jan 15;372:223-7. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.056. Epub 2016 Nov 23.
12. Merkies ISJ, Kieseier BC. Fatigue, pain, anxiety and depression in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur Neurol.* 2016;75(3-4):199-206. doi: 10.1159/000445347
13. Gavrilov YuV, Shkilnyuk GG, Valko PO, et al. Validation of the Russian Version of the Fatigue Impact Scale and Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand.* 2018 Nov;138(5):408-416. doi: 10.1111/ane.12993. Epub 2018 Jul 9.
14. Chaudhuri A, Behan P. Fatigue in neurological disorders. *Lancet.* 2004 Mar 20;363(9413):978-88. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15794-2
15. Zwarts MJ, Bleijenberg G, van Engelen BGM. Clinical neurophysiology of fatigue. *Clin Neurophysiol.* 2008 Jan;119(1):2-10. doi: 10.1016/j.clinph.2007.09.126. Epub 2007 Nov 26.
16. Kent-Braun JA, Le Blanc R. Quantitation of Central Activation Failure During Maximal Voluntary Contractions in Humans. *Muscle Nerve.* 1996 Jul;19(7):861-9. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199607)19:7<861::AID-MUS8>3.0.CO;2-7
17. Garssen MPJ, Schillings ML, van Doorn PA, et al. Contributions of Central and Peripheral Factors to Residual Fatigue in Guillain-Barre Syndrome. *Muscle Nerve.* 2007 Jul;36(1):93-9. doi: 10.1002/mus.20739
18. Boukhris S, Magy L, Gallouedec G, et al. Fatigue as the main presenting symptom of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A study of 11 cases. *J Peripher Nerv Syst.* 2005 Sep;10(3):329-37. doi: 10.1111/j.1085-9489.2005.10311.x
19. Westblad ME, Forsberg A, Press R. Disability and health status in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Disabil Rehabil.* 2009;31(9):720-5. doi: 10.1080/09638280802306497
20. Gable KL, Attarian H, Allen JA. Fatigue in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2020 Dec;62(6):673-80. doi: 10.1002/mus.27038. Epub 2020 Aug 10.
21. Merkies IS, Schmitz PI, Samijn JP, et al. Fatigue in immune-mediated polyneuropathies. European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology.* 1999;53(8):1648-54. doi: 10.1212/WNL.53.8.1648
22. Li SH, Lloyd AR, Graham BM. Physical and mental fatigue across the menstrual cycle in women with and without generalized anxiety disorder. *Horm Behav.* 2020 Feb;118:104667. doi: 10.1016/j.yhbeh.2019.104667. Epub 2020 Jan 8.
23. Garssen MP, Bussmann JB, Schmitz PI, et al. Physical training and fatigue, fitness, and quality of life in Guillain-Barre syndrome and CIDP. *Neurology.* 2004 Dec 28;63(12):2393-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000148589.87107.9c
24. Markvardsen LK, Carstens A-KR, Knak KL, et al. Muscle Strength and Aerobic Capacity in Patients with CIDP One Year after Participation in an Exercise Trial. *J Neuromuscular Dis.* 2019;6(1):93-7. doi: 10.3233/JND-180344

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
6.10.2020/9.01.2021/11.01.2021

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.

Гапешин Р.А. <https://orcid.org/0000-0002-4440-8353>
Баранцевич Е.Р. <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>
Руденко Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-5101-1007>
Стучевская Т.Р. <https://orcid.org/0000-0003-3181-4229>
Гаврилова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-5021-7177>
Пушкарёв М.С. <https://orcid.org/0000-0001-9107-8089>
Яковлев А.А. <https://orcid.org/0000-0003-2577-411X>
Гавриченко А.В. <https://orcid.org/0000-0002-1286-7192>
Смочилин А.Г. <https://orcid.org/0000-0001-5371-7345>

Роль новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в прогрессировании и развитии сосудистых заболеваний головного мозга.

Грамотный выбор средств патогенетической терапии – залог успеха лечения и профилактики.

Взгляд специалиста из «красной зоны»

Ковальчук В.В.

Центр медицинской реабилитации СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н.А. Семашко», Санкт-Петербург
Россия, 196602, Санкт-Петербург, г. Пушкин, Госпитальная ул., 7/2 литер А

COVID-19 ухудшает течение цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), в том числе хронической ишемии головного мозга (ХИГМ). Препарат Актовегин давно и широко применяется в лечении ХИГМ, обладает антиоксидантным и эндотелиопротективным эффектом. Целесообразно изучить влияние терапии данным препаратом на клинические проявления ХИГМ у пациентов, перенесших COVID-19.

Цель исследования – оценить эффективность Актовегина в лечении ХИГМ у пациентов, перенесших COVID-19.

Пациенты и методы. В исследование было включено 440 пациентов (234 женщины и 206 мужчин), перенесших COVID-19 и страдающих ХИГМ, средний возраст которых составил 67,8 года (от 54 до 85 лет). Все пациенты были разделены на две группы по 220 человек (1-я группа – получавшие, 2-я – не получавшие Актовегин). Все пациенты наблюдались в течение 90 дней, их состояние оценивалось по выраженности клинических проявлений ХИГМ с помощью специальных шкал и опросников.

Результаты и обсуждение. Через 90 дней наблюдения в 1-й группе пациентов частота жалоб на когнитивные нарушения, расстройство сна, головокружение, астению, нарушения эмоционального состояния и головную боль была достоверно ниже, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). Средние показатели по Краткой шкале оценки психического статуса, по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, по субъективной шкале оценки астении, по Шкале оценки субъективных характеристик сна Шпигеля улучшились значимо больше в 1-й группе пациентов, чем во 2-й ($p < 0,05$). Отсутствие нарушений качества жизни и их минимальная выраженность наблюдались в 1-й группе у 77,9%, во 2-й группе – у 33,7% ($p < 0,001$). Статистически значимые различия между группами пациентов наблюдались и в отношении нормализации эмоционального состояния по данным Шкалы Уэйкфилда и Шкалы Спилбергера–Ханина.

Заключение. На основе наблюдательного исследования отмечена эффективность Актовегина в лечении основных клинических проявлений ХИГМ у пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; лечение; сосудистые заболевания головного мозга; хроническая ишемия головного мозга; когнитивные нарушения; Актовегин.

Контакты: Виталий Владимирович Ковальчук; vikoal67@mail.ru

Для ссылки: Ковальчук ВВ. Роль новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в прогрессировании и развитии сосудистых заболеваний головного мозга. Грамотный выбор средств патогенетической терапии – залог успеха лечения и профилактики. Взгляд специалиста из «красной зоны». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):57–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-57-66

The role of the new coronavirus infection (COVID-19) in the progression and development of cerebrovascular diseases.

A competent choice of pathogenic treatment is the key to success in treatment and prevention. An expert's view from the 'red zone'

Kovalchuk V.V.

*Saint Petersburg Centre of Medical Rehabilitation, N.A. Semashko City Hospital Thirty Eight, Saint Petersburg,
7/2, Gospitalnaya St., liter A, Town of Pushkin, Saint Petersburg 196602, Russia*

COVID-19 worsens the course of cerebrovascular diseases (CVD), including chronic cerebral ischaemia (CCI). The Actovegin drug, which has long been widely used in CCI treatment, has an antioxidant and endothelium protective effect. It makes sense to study the effect of Actovegin therapy on the clinical manifestations of CCI in patients with a recent experience of COVID-19.

Objective: to evaluate Actovegin efficacy in the treatment of CCI in patients with a recent experience of COVID-19.

Patients and methods. The study included 440 patients (234 female; 206 male) with a recent experience of COVID-19, suffering from CCI, their average age being 67.8 years (from 54 to 85 years). All patients were broken down into two groups of 220 people (the patients in Group 1 were administrated Actovegin, the ones in Group 2 – were not). All patients were followed up for 90 days; their condition was assessed by the severity of clinical manifestations of CCI, using special scales and questionnaires.

Results and discussion. After 90 days of follow-up, the frequency of complaints of cognitive impairment, sleep disorder, dizziness, fatigue, emotional disorders, and headache in Group 1 was significantly lower than in Group 2 ($p < 0.05$). According to Mini-Mental State Examination (MMSE), the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), and Spiegel Sleep Questionnaire (SSQ), the average indicators improved significantly more in Group 1 than in Group 2 ($p < 0.05$). The absence of quality of life impairment and their minimal severity were observed in Group 1 in 77.9%; in Group 2 – in 33.7% ($p < 0.001$). Statistically significant differences between the groups of patients were also observed in relation to emotional state recovery according to the Wakefield Questionnaire and the Spielberger State Trait Anxiety inventory.

Conclusion. The observational study demonstrated the efficacy of Actovegin in the treatment of main clinical manifestations of CCI in patients with recent COVID-19 experience.

Keywords: COVID-19; treatment; cerebrovascular diseases; chronic cerebral ischaemia; cognitive impairment; Actovegin.

Contacts: Vitaly Vladimirovich Kovalchuk; vikoval67@mail.ru

For reference: Kovalchuk VV. The role of the new coronavirus infection (COVID-19) in the progression and development of cerebrovascular diseases. A competent choice of pathogenic treatment is the key to success in treatment and prevention. An expert's view from the 'red zone'. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):57–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-57-66

Одной из наиболее острых медико-социальных проблем современного общества уже в течение года являются новая коронавирусная инфекция – CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19) – и поиски путей адекватного ведения пациентов с данным заболеванием и его осложнениями. В конце 2019 г. были зарегистрированы первые случаи COVID-19 и выявлен ее возбудитель – SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), представляющий собой оболочечный одноцепочечный РНК-вирус, который может передаваться от человека к человеку [1]. С COVID-19 ассоциировано развитие таких неврологических заболеваний, как острая некротическая геморрагическая энцефалопатия, менингиты и энцефалиты, лейкоэнцефалопатия, сосудистые заболевания головного мозга, острые заболевания периферической нервной системы (синдром Гийена–Барре, синдром Миллера Фишера) [2–7].

Наиболее распространенными заболеваниями нервной системы, развивающимися или прогрессирующими на фоне COVID-19, являются сосудистые заболевания головного мозга (СЗГМ), как острые, так и хронические. К основным причинам возможного развития и прогрессирования СЗГМ у пациентов, перенесших COVID-19, относятся [8–10]:

- 1) вызванные инфекционным процессом нарушения реологических свойств крови, а также коагулопатии, которые, в свою очередь, способствуют тромбоцитарным нарушениям и нарушениям факторов свертывания крови;
- 2) наблюдающийся при COVID-19 выраженный цитокиновый шторм;
- 3) развитие гипоксии различных органов, включая головной мозг;
- 4) макро- и микроангиопатии: эндотелиит, эндотелиальный тромбовоспалительный синдром – MicroCLOTs (от англ. microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome – микрососудистый COVID-19 легочно-сосудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром).

Одним из ведущих механизмов развития сосудистых нарушений при COVID-19 является эндотелиальная дисфункция [11], на фоне которой нередко развиваются вторичные осложнения (синдром диссеминированного внут-

рисосудистого свертывания – ДВС-синдром; артериальные и венозные тромбозы и тромбоземболии), существенно усугубляющие течение COVID-19 и способные привести к смерти пациента [9, 12]. Вирус провоцирует развитие оксидативного стресса и энергодефицита в органах и тканях, включая головной мозг. COVID-19 способствует более быстрому развитию и более тяжелому течению хронических СЗГМ, о чем свидетельствуют и наш собственный опыт, и результаты ряда исследований [12–17].

Патогенетическая терапия хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, должна быть направлена на коррекцию эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, энергодефицита. Новых эффективных препаратов для лечения COVID-19 и прогрессирующих на его фоне хронических ЦВЗ не разработано. Поэтому необходимо рассмотреть возможности применения препаратов, известных в неврологической практике. В российской практике для лечения ХИГМ широко применяется препарат Актовегин (депротеинизированный гемодериват крови телят). Известно, что Актовегин обладает антиоксидантным и нейропротективным действием [18–21]. Данный препарат стимулирует функцию эндотелиальной синтазы оксида азота, что обеспечивает эндотелиопротективный эффект. Было показано, что Актовегин оказывает положительное влияние на реологические свойства эритроцитов, способствует увеличению зон активации нейрональных структур головного мозга и улучшает микроциркуляцию в головном мозге [22]. В связи с этим представляется целесообразным изучение эффективности и безопасности применения препарата Актовегин в лечении ХИГМ у пациентов, перенесших COVID-19.

Цель исследования – оценить эффективность препарата Актовегин в лечении ХИГМ у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Пациенты и методы. В исследование было включено 440 пациентов (234 женщины и 206 мужчин), перенесших COVID-19 и страдающих ХИГМ, средний возраст которых составил 67,8 года (от 54 до 85 лет). Все пациенты были разделены на две группы по 220 человек (1-я группа – получавшие, 2-я – не получавшие Актовегин), которые были стандартизированы по различным показателям, таким как воз-

раст, пол, стадия ХИГМ и степень тяжести течения COVID-19, степень поражения легочной ткани, распространенность нарушений отдельных высших мозговых функций (ВМФ), а также проводимые виды и методы медикаментозной, физической и психотерапевтической реабилитации (принцип matched-controlled). Сравнительная характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Актовегин назначали в следующих дозировках по схеме:

- 800 мг в/в капельно N 2,
- затем 400 мг в/в капельно N 10,
- затем по 400 мг (2 таблетки) 3 раза в день (2,5 мес).

Исследование продолжалось 90 сут, включало три визита пациентов к врачу: 1-й визит (исходный) – до начала терапии; 2-й визит – через 1 мес после начала терапии; 3-й визит (заключительный) – через 90 сут после начала терапии. У всех пациентов до лечения и на фоне лечения проводилась оценка следующих характеристик:

- 1) клинические симптомы ХИГМ (когнитивные нарушения – КН, несистемное головокружение, снижение работоспособности, расстройство сна, головная боль);
- 2) астенический синдром, который оценивался по Субъективной шкале оценки астении (The Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) [23];
- 3) качество сна, которое определялось с помощью Шкалы оценки субъективных характеристик сна Шпигеля [24];
- 4) психоэмоциональное состояние, которое оценивалось по Шкале самооценки депрессии Уэйкфилда [25] и Шкале тревожности Спилбергера–Ханина [26];
- 5) когнитивные функции, которые определялись по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [27] и Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment test, MoCA) [28];
- 6) качество жизни пациентов, определяемое с помощью профиля влияния болезни (Sickness Impact Profile, SIP) [29, 30].

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов, получавших (1-я группа) и не получавших (2-я группа) Актовегин, n (%)
Table 1. Comparative characteristics of patients who received (Group 1) and did not receive (Group 2) Actovegin, n (%)

Показатель	1-я группа (n=220)	2-я группа (n=220)	p
Пол:			
женщины	117 (53,2)	117 (53,2)	1,000
мужчины	103 (46,8)	103 (46,8)	
Средний возраст, годы	68,6	67,0	0,802
Стадия ХИГМ:			
I	84 (38,2)	89 (40,5)	0,753
II	116 (52,7)	107 (48,6)	0,622
III	20 (9,1)	24 (10,9)	0,865
Степень тяжести течения COVID-19:			
легкая	25 (11,4)	27 (12,3)	0,886
средняя	172 (78,2)	176 (80,0)	0,771
тяжелая	23 (10,4)	17 (7,7)	0,697
Степень поражения легочной ткани (согласно результатам КТ-исследования):			
КТ1	14 (6,4)	17 (7,7)	0,821
КТ2	145 (65,9)	134 (60,9)	0,458
КТ3	41 (18,6)	48 (21,8)	0,661
КТ4	20 (9,1)	21 (9,6)	0,954
Нарушение отдельных ВМФ:			
ориентация во времени	170 (77,3)	161 (73,2)	0,579
ориентация в пространстве	148 (67,3)	152 (69,1)	0,753
восприятие	194 (88,2)	201 (91,4)	0,655
концентрация внимания	177 (80,5)	172 (78,2)	0,798
память	203 (92,3)	205 (93,2)	0,931
речь	128 (58,2)	117 (53,2)	0,488
беглость речи	144 (65,5)	130 (59,1)	0,387
чтение	106 (48,2)	106 (48,2)	1,000
письмо	143 (65,0)	148 (67,3)	0,723
копирование	77 (35,0)	89 (40,5)	0,404
соединение цифр и букв	133 (60,5)	144 (65,5)	0,437
зрительно-конструктивные/исполнительные навыки	172 (78,2)	163 (74,1)	0,456
называние	73 (33,2)	67 (30,5)	0,668
абстракция	181 (82,3)	189 (85,9)	0,622
отсроченное воспроизведение	198 (90,0)	204 (92,7)	0,720
Выполняли дыхательную гимнастику	220 (100,0)	220 (100,0)	1,000
Получали массаж	67 (30,5)	84 (38,2)	0,267
Проходили мягкотканную мануальную терапию	26 (11,8)	20 (9,1)	0,701
Проходили иглорефлексотерапию	41 (18,6)	46 (20,9)	0,751
Проходили психотерапию	58 (26,4)	58 (26,4)	1,000
Получали гипотензивную терапию	188 (85,5)	178 (80,9)	0,487
Получали антиагреганты и антикоагулянты	220 (100,0)	220 (100,0)	1,000
Получали противовирусные препараты	220 (100,0)	220 (100,0)	1,000
Получали антибиотикотерапию	176 (80,0)	172 (78,2)	0,898
Получали НПВП	55 (25,0)	45 (20,5)	0,501
Получали стероидные гормоны	193 (87,7)	196 (89,1)	0,901
Получали ингибиторы интерлейкина 6	9 (4,1)	11 (5,0)	0,922
Получали противомаларийные препараты (гидроксихлорохин)	64 (29,1)	69 (31,4)	0,772

Примечание. КТ – компьютерная томография; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.
Note. CT – computed tomography; NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Критерии включения пациентов в исследование: 1) диагноз ХИГМ с нейровизуализационным подтверждением поражения головного мозга (лейкоареоз, ишемические кисты, атрофия вещества головного мозга); 2) наличие хотя бы двух из пяти следующих жалоб: головная боль, головокружение, шум в голове, снижение работоспособности (головная боль, головокружение, шум в голове учитываются, если они отмечаются постоянно или не реже одного раза в неделю; снижение работоспособности фиксируется, если это существенно сказывается на повседневной жизни и/или профессиональной деятельности пациента и данная жалоба наблюдается не менее чем в течение последних 3 мес); 3) наличие подтвержденного методом полимеразной цепной реакции идентифицированного вируса SARS-CoV-2; 4) наличие, согласно результатам КТ-исследования, признаков вирусной пневмонии; 5) наличие астенического состояния согласно Субъективной шкале оценки астении MFI-20; 6) наличие умеренных и выраженных нарушений сна согласно Шкале оценки субъективных характеристик сна Шпигеля; 7) наличие выявленной с помощью Шкалы Уэйкфилда депрессии любой степени выраженности;

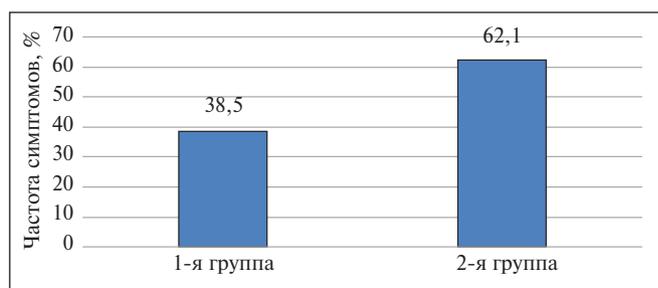


Рис. 1. Частота встречаемости субъективных симптомов ХИГМ, протекающей на фоне COVID-19, на 90-й день терапии в зависимости от применения Актовегина.

Различия между группами значимы, $p < 0,01$

Fig. 1 The degree of symptoms incidence in CCI patients with recent COVID-19 experience, on the 90th day of therapy, depending on the use of Actovegin.

The difference between the groups is significant, $p < 0.01$

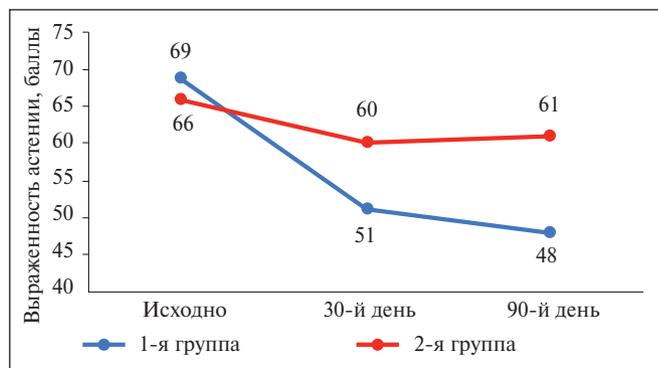


Рис. 2. Выраженность астении, согласно Шкале оценки астении MFI-20, в зависимости от применения Актовегина.

Различия между группами значимы, $p < 0,01$

Fig. 2. The severity of fatigue, according to the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), depending on the use of Actovegin.

The difference between the groups is significant, $p < 0.01$

сти; наличие выявленной с помощью Шкалы тревожности Спилбергера–Ханина реактивной (ситуативной) и/или личностной тревожности умеренной и высокой степени выраженности; 8) наличие выявленных с помощью шкал MMSE и MoCA КН любой степени выраженности; 9) качество жизни по Шкале профиля влияния болезни (Sickness Impact Profile) >55 баллов.

Критерии невключения пациентов в исследование: 1) наличие инсульта в анамнезе; 2) наличие грубых двигательных или сенсорных дефектов либо иных нарушений, которые потенциально могут затруднить оценку первичных или вторичных переменных; 3) наличие других клинически значимых неврологических и психических заболеваний.

Настоящее исследование является проспективным сравнительным и открытым. Исследование проводилось с 11.05.2020 г. по 31.12.2020 г. в условиях «красной зоны» Центра медицинской реабилитации Санкт-Петербургской больницы №38 им. Н.А. Семашко, сотрудники которого, равно как сотрудники, введенные в штатное расписание на время перепрофилирования Центра в инфекционный стационар (врачи, медицинские сестры, инструкторы ЛФК, младшие медицинские сестры), оказали существенную помощь автору исследования при его проведении.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакета программ SPSS 18.0. Для сравнения качественных признаков и процентных соотношений использовались критерий независимости качественных (категориальных) признаков χ^2 , точный критерий Фишера и коэффициент неопределенности. Наличие зависимости между изучаемыми признаками признавалось, когда уровень значимости различий составлял $p < 0,05$. При частоте изучаемого события менее 5 наблюдений в одной из ячеек таблицы использование критерия χ^2 признавалось некорректным и требовалось использование точного критерия Фишера.

Результаты. Частота встречаемости основных субъективных симптомов ХИГМ к 90-му дню исследования среди пациентов, получавших Актовегин (1-я группа), была ниже и составляла 38,5%, а среди пациентов 2-й группы – 62,1% ($p < 0,01$; рис. 1).

На 30-й день терапии средний показатель астенизации, согласно Субъективной шкале оценки астении MFI-20, в 1-й группе снизился на 18 баллов, в то время как во 2-й группе – на 9 баллов (в 2 раза меньше; $p < 0,01$). Через 3 мес от начала терапии в 1-й группе показатель астении снизился еще на 3 балла, а во 2-й группе он, напротив, повысился на 1 балл (рис. 2).

Следующим важным моментом при ведении пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, является нормализация сна, который в значительной степени нарушается на фоне данного заболевания. Применение Актовегина в статистически значимой степени способствовало нормализации сна. Данная закономерность особенно ярко проявилась в течение 1-го месяца терапии, по окончании которого в 1-й группе сон статистически значимо улучшился. Так, средний общий балл по Шкале оценки субъективных характеристик сна Шпигеля в данной группе пациентов увеличился на 7 баллов, в то время как во 2-й группе соответствующий показатель увеличился на 2 балла. К концу 3-го месяца средний общий балл среди

пациентов 1-й группы достиг 22 баллов, что соответствует здоровому сну, во 2-й группе — 17 баллов, что свидетельствует об умеренных нарушениях сна у этих пациентов ($p < 0,05$; рис. 3).

Применение Актовегина у пациентов с ХИГМ, протекающей на фоне новой коронавирусной инфекции, оказалось эффективным и в отношении когнитивных функций и эмоционального состояния. Так, в 1-й группе пациентов, согласно анализу по шкале MMSE, КН легкой степени выраженности и их отсутствие наблюдались у 59,1% пациентов, а среди больных 2-й группы — у 35,0% ($p < 0,01$; табл. 2). В то же время деменция тяжелой степени наблюдалась у 3,2% пациентов 1-й группы и у 20,45% больных 2-й группы ($p < 0,05$; см. табл. 2).

По шкале MoCA в 1-й группе пациентов наблюдалась статистически значимая динамика улучшения состояния когнитивных функций — общий средний балл к концу 1-го месяца терапии повысился на 3 балла, в то время как в контрольной группе — на 1 балл (рис. 4). К концу 3-го месяца терапии средний балл в 1-й группе увеличился еще на 1 балл, а во 2-й группе в течение последних 2 мес динамики в состоянии когнитивных функций не наблюдалось. В 1-й группе состояние когнитивных функций в течение 3 мес исследования улучшилось на 4 балла, а во 2-й группе — на 1 балл ($p < 0,05$; см. рис. 4).

Использование Актовегина в статистически значимой степени способствует нормализации всех исследуемых когнитивных функций (табл. 3, 4). Наибольшее влияние применение данного препарата оказало на нормализацию и улучшение реализации зрительно-конструктивных/исполнительных навыков, ориентации, памяти и внимания.

По шкале MMSE в 1-й группе пациентов выраженное улучшение ориентации в пространстве наблюдалось у 85,1%, ориентации во времени — у 71,8%, памяти — у 72,4%, концентрации внимания — у 67,2% пациентов. Среди пациентов 2-й (контрольной) группы перечисленные улучшения наблюдались реже и были зафиксированы у 50,0% ($p < 0,001$), 43,5% ($p < 0,001$), 43,4% ($p < 0,001$) и 39,0% ($p < 0,01$) соответственно (см. табл. 3).

По шкале MoCA в 1-й группе выраженное улучшение выполнения зрительно-конструктивных навыков наблюдалось у 82,0% пациентов, памяти — у 75,4%, ориентации — у 74,1%. Среди пациентов 2-й (контрольной) группы представленные нарушения наблюдались реже и были зафиксированы у 49,7% ($p < 0,001$), 43,0% ($p < 0,001$) и 47,8% ($p < 0,01$) соответственно (см. табл. 4).

Статистически значимые различия между группами пациентов наблюдались в отношении нормализации эмоционального состояния. Депрессия по Шкале Уэйкфилда среди пациентов 1-й группы отсутствовала в 68,7% случаев, во 2-й группе — в 51,7% случаев ($p < 0,05$; табл. 5).

При наличии депрессии в 1-й группе легкая ее степень наблюдалась у 76,8% пациентов, тяжелая степень — у 5,8%, во 2-й группе аналогичные показатели составили 44,3 и 19,8% ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно; см. табл. 5).

Актовегин в статистически значимой степени снижает уровень тревожности пациентов с ХИГМ, протекающей на фоне COVID-19, что особенно проявилось в отношении реактивной (ситуационной) тревоги.

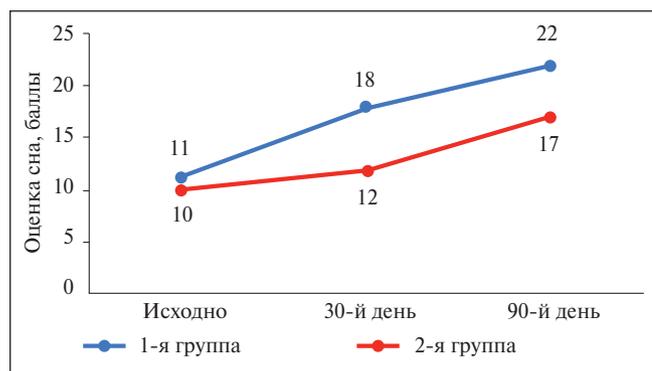


Рис. 3. Состояние сна пациентов по Шкале оценки сна Шпигеля, в зависимости от применения Актовегина (в баллах). Различия между группами значимы, $p < 0,05$

Fig. 3. The sleep status of patients according to the Spiegel Sleep Questionnaire (SSQ), depending on the use of Actovegin. The difference between the groups is significant, $p < 0.05$

Таблица 2. Распределение пациентов по степени выраженности КН по шкале MMSE в зависимости от применения Актовегина, n (%)

Table 2. Distribution of patients by cognitive impairment severity, measured by MMSE, depending on the use of Actovegin, n (%)

Выраженность КН	1-я группа (n=220)	2-я группа (n=220)
Отсутствуют	38 (17,3)*	17 (7,7)*
Легкие КН	92 (41,8)*	60 (27,3)*
Деменция легкой степени	41 (18,6)	53 (24,1)
Деменция умеренной степени	42 (19,1)	45 (20,45)
Деменция тяжелой степени	7 (3,2)*	45 (20,45)*

Примечание. Различия между группами статистически значимы, * — $p < 0,05$.
Note. The difference between the groups is statistically significant, * — $p < 0.05$.

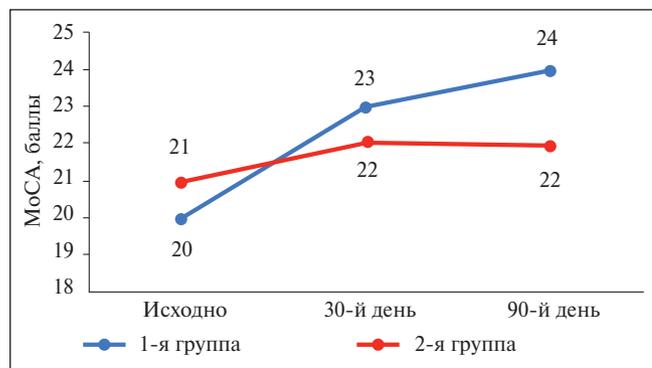


Рис. 4. Состояние когнитивных функций, согласно шкале MoCA, в зависимости от применения Актовегина. Различия между группами значимы, $p < 0,05$

Fig. 4. The state of cognitive functions, according to the MoCA scale, depending on the use of Actovegin. The difference between the groups is significant, $p < 0.05$

Низкий уровень ситуационной тревожности (нормальные значения) в 1-й группе отмечался у 70,0% пациентов, во 2-й группе – у 38,6% ($p < 0,01$); высокая степень выраженности тревоги не наблюдалась ни у одного пациента в терапевтической (1-й) группе и у 24,5% в контрольной (2-й) группе ($p < 0,05$; табл. 6).

Как мы видим, очень низкая степень тревожности чаще встречается среди пациентов, не получавших Актовегин (см. табл. 6). Однако очень низкая степень тревожности (< 12 баллов по Шкале тревожности Спилбергера–Ханина), напротив, характеризует выраженное нарушение эмоционального состояния, поскольку отражает наличие у пациента выраженной депрессии и состояния с крайне низким уровнем мотивации.

В 1-й группе отсутствие нарушений качества жизни и их минимальная выраженность наблюдались у 77,9% пациентов, во 2-й группе – у 33,7% ($p < 0,001$; рис. 5). Напротив, выраженные и грубые нарушения качества жизни отмечали 9,3% пациентов в 1-й группе и 22,4% – во 2-й ($p < 0,05$; см. рис. 5).

В 1-й группе отсутствие нарушений физических характеристик качества жизни, таких как уход за телом, перемещение, функциональная мобильность, и их минимальная выраженность наблюдались у 75,5% больных, во 2-й группе – у 32,3% ($p < 0,001$). Выраженные и грубые нарушения данных составляющих качества жизни отмеча-

ли 10,9% пациентов 1-й группы и 24,1% – 2-й группы ($p < 0,05$; табл. 7).

Отсутствие нарушений психосоциальных аспектов качества жизни (эмоциональность, социальное взаимодействие, инициативность, энергичность поведения, общение) и их минимальная выраженность отмечались у 81,4% пациентов 1-й группы и у 38,6% больных 2-й группы ($p < 0,001$); выраженные и грубые нарушения данных составляющих качества жизни наблюдалось соответственно у 6,8 и 17,3% пациентов ($p < 0,05$; см. табл. 7).

В группе пациентов, получавших Актовегин, отсутствие нарушений бытовых характеристик качества жизни (работа, сон, отдых, досуг, питание, ведение домашнего хозяйства) и их минимальная выраженность наблюдались у 76,8% больных, в контрольной группе данный показатель составляет 30,5% ($p < 0,001$). Выраженные и грубые нарушения данных составляющих качества жизни отмечали 10,5% пациентов в 1-й группе и 25,9% – во 2-й группе ($p < 0,05$; см. табл. 7).

Обсуждение. Ведение пациентов с ХИГМ направлено на профилактику инсульта и предупреждение прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии. Лечение ХИГМ включает медикаментозную коррекцию имеющихся сердечно-сосудистых факторов (гипертонической болезни, атеросклероза, мерцательной аритмии,

Таблица 3. *Распределение пациентов в соответствии с улучшением различных ВМФ (по шкале MMSE) в зависимости от применения Актовегина, n (%)¹*

Table 3. *Distribution of patients in accordance with the improvement of various higher cerebral functions (on the MMSE scale) depending on the use of Actovegin, n (%)¹*

Показатель	1-я группа	2-я группа
Ориентация во времени	122 (71,8)*	70 (43,5)*
Ориентация в пространстве	126 (85,1)*	76 (50,0)*
Восприятие	125 (64,4)***	96 (47,8)***
Концентрация внимания	119 (67,2)*	67 (39,0)*
Память	147 (72,4)*	89 (43,4)*
Речь	99 (77,3)	84 (71,8)
Выполнение трехэтапной команды	92 (53,5)***	67 (41,1)***
Чтение	91 (85,8)**	70 (66,0)**
Письмо	113 (79,0)***	101 (68,2)***
Копирование	61 (79,2)***	60 (67,4)***

Примечание. ¹Число пациентов, имеющих нарушение того или иного когнитивного показателя на момент начала исследования, представлено в табл. 1. Различия между группами статистически значимы: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$.

Note. ¹The number of patients with an impairment of a particular cognitive indicator at the start of the study is shown in Table 1. The difference between the groups is statistically significant: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$.

Таблица 4. *Распределение пациентов в соответствии с улучшением различных ВМФ (по шкале MoCA) в зависимости от применения Актовегина, n (%)¹*

Table 4. *Distribution of patients in accordance with the improvement of various higher cerebral functions (on the MoCa scale), depending on the use of Actovegin, n (%)¹*

Показатель	1-я группа	2-я группа
Тест «соединение цифр и букв»	117 (88,0)**	97 (67,4)**
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки	141 (82,0)*	81 (49,7)*
Называние	46 (63,0)***	32 (47,8)***
Память	153 (75,4)*	88 (43,0)*
Внимание	108 (61,0)***	77 (44,8)***
Речь	97 (75,8)***	70 (59,8)***
Беглость речи	102 (70,8)***	76 (58,5)***
Абстракция	126 (69,6)***	100 (52,9)***
Отсроченное воспроизведение	124 (62,6)***	100 (49,0)***
Ориентация	126 (74,1)**	77 (47,8)**

Примечание. ¹Число пациентов, имеющих нарушение того или иного когнитивного показателя на момент начала исследования, представлено в табл. 1. Различия между группами статистически значимы: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$.

Note. ¹The number of patients with an impairment of a particular cognitive indicator at the start of the study is shown in Table 1. The difference between the groups is statistically significant: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$.

сахарного диабета), соблюдение здорового образа жизни (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, достаточная физическая активность, поддержание нормальной массы тела, сбалансированная диета), когнитивный тренинг и применение препаратов, действие которых направлено на улучшение когнитивных функций [22]. Одним из таких препаратов является Актовегин, широко используемый в российской практике. Результаты представленного исследования согласуются с данными других авторов, которые отмечают эффективность и безопасность применения этого препарата при хронических ЦВЗ [31]. Российские исследования, включавшие пациентов с ХИГМ и сосудистыми КН, продемонстрировали эффективность Актовегина в отношении улучшения памяти и внимания, психоэмоционального состояния, снижения выраженности астении и нормализации сна [32–35]. Авторы зарубежных исследований также показали эффективность и безопасность применения Актовегина в лечении пациентов с ЦВЗ и КН разной степени выраженности, включая деменцию [36–38].

COVID-19 может провоцировать развитие и ухудшать течение сердечно-сосудистых болезней и ЦВЗ [39–43]. У пациентов с ХИГМ после перенесенной новой коронавирусной инфекции может наблюдаться прогрессирование сосудистого поражения головного мозга, развитие инсультов. В связи с этим адекватное лечение COVID-19 у пациентов с ХИГМ, эффективная профилактика и лечение осложнений, реабилитация больных данной категории являются в сегодняшней клинической практике весьма актуальными задачами [44, 45]. Одним из основных критериев эффективного ведения пациентов с ХИГМ, протекающей, прогрессирующей или развивающейся на фоне новой коронавирусной инфекции, является обеспечение патогенетической терапии, включая вышеперечисленные принципы лечения ХИГМ.

Таблица 5. *Распределение пациентов по наличию депрессии и ее выраженности в зависимости от применения Актовегина (согласно шкале Уэйкфилда), n (%)*

Table 5. *Distribution of patients by the presence of depression and its severity, depending on the use of Actovegin (according to the Wakefield Questionnaire), n (%)*

Показатель	1-я группа	2-я группа
Отсутствие депрессии	151 (68,7)**	114 (51,7)**
Наличие депрессии	69 (31,3)	106 (48,3)
Итого...	220 (100,0)	220 (100,0)
Степень депрессии при ее наличии:		
легкая	53 (76,8)*	47 (44,3)*
средняя	12 (17,4)**	38 (35,9)**
тяжелая	4 (5,8)**	21 (19,8)**
всего	69 (100,0)	106 (114)

Примечание. Различия между группами статистически значимы: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$.

Note. The difference between the groups is statistically significant: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$.

Заключение. Согласно результатам представленного исследования, терапия Актовегином способствует в статистически значимой степени снижению выраженности и распространенности проявлений ХИГМ, активизации пациентов, нормализации их сна, значительному улучшению когнитивных функций, нормализации эмоционального состояния и повышению качества жизни. Уменьшение выраженности астении является практически значимым аспектом, так как астения часто встречается среди пациентов, перенесших COVID-19, и замедляет возвращение человека

Таблица 6. *Распределение пациентов по наличию ситуационной тревожности и ее выраженности в зависимости от применения Актовегина (согласно Шкале тревожности Спилберга–Ханина), n (%)*

Table 6. *Distribution of patients by the presence of state anxiety and its severity, depending on the use of Actovegin (according to the Spielberger State Trait Anxiety inventory), n (%)*

Степень выраженности тревожности	1-я группа (n=220)	2-я группа (n=220)
Очень низкая	15 (6,8)**	50 (22,7)**
Низкая	154 (70,0)*	85 (38,6)*
Умеренная	51 (23,2)	31 (14,1)
Высокая	0**	54 (24,5)**
Всего...	220 (100,0)	220 (100,0)

Примечание. Различия между группами статистически значимы: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$.

Note. The difference between the groups is statistically significant: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$.

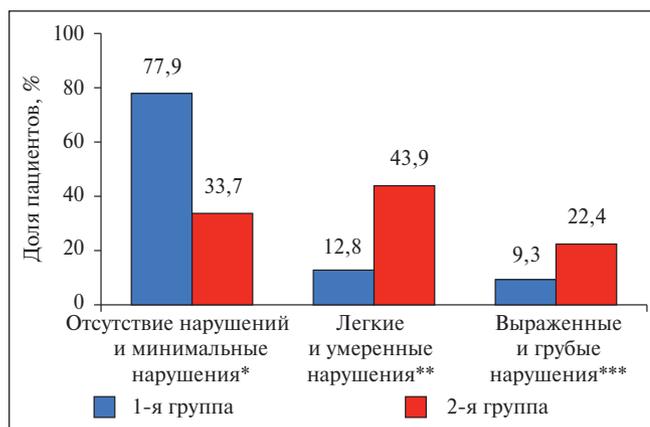


Рис. 5. *Качество жизни в соответствии с профилем влияния болезни (Sickness Impact Profile) в зависимости от применения Актовегина. Различия между группами значимы:*

* – $p < 0,0001$; ** – $p < 0,001$; *** – $p < 0,05$

Fig. 5. *Quality of life in accordance with the Sickness Impact Profile, depending on the use of Actovegin.*

The difference between the groups is significant:

* – $p < 0,0001$; ** – $p < 0,001$; *** – $p < 0,05$

Таблица 7. *Распределение пациентов по степени выраженности физических, психосоциальных, бытовых аспектов качества жизни в группах с применением Актовегина и без него в соответствии с профилем влияния болезни (Sickness Impact Profile), n (%)*

Table 7. *Distribution of patients according to the severity of physical, psychosocial, and personal autonomy aspects of the quality of life in groups with and without Actovegin in accordance with the Sickness Impact Profile, n (%)*

Аспекты качества жизни	Отсутствие нарушений и минимальные нарушения		Выраженные и грубые нарушения	
	1-я группа (n=220)	2-я группа (n=220)	1-я группа (n=220)	2-я группа (n=220)
Физические	166 (75,5)*	71 (32,3)*	24 (10,9)**	53 (24,1)**
Психосоциальные	179 (81,4)*	85 (38,6)*	15 (6,8)**	38 (17,3)**
Бытовые	169 (76,8)*	67 (30,5)*	23 (10,5)**	57 (25,9)**

Примечание. Различия между группами статистически значимы: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$.

Note. The difference between the groups is statistically significant: * – $p < 0.001$; ** – $p < 0.05$.

к привычной жизни. Повышенная тревожность широко распространена среди пациентов, перенесших COVID-19, и в значительной степени препятствует проведению адекватной терапии, реабилитации, а также ухудшает качество жизни пациентов, в связи с чем снижение уровня тревожности пациентов на фоне применения Актовегина имеет существенное значение в комплексном их лечении.

Ограничениями данного исследования служат его наблюдательный характер, отсутствие рандомизации

и плацебо-контроля, однако проведение плацебоконтролируемых исследований крайне сложно в условиях пандемии. Результаты проведенного исследования невозможно сопоставить с данными других исследований, поскольку не найдено публикаций по этой теме. Учитывая положительные результаты представленного исследования, целесообразно проведение дальнейших исследований по применению препарата Актовегин у пациентов с ХИГМ, перенесших COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Щелканов МЮ, Попова АЮ, Дедков ВГ и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(2):221-46. doi: 10.15789/2220-7619-NOI-1412 [Shchelkanov MYu, Popova AYU, Dedkov VG, et al. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Infectsiya i immunitet*. 2020;10(2):221-46. doi: 10.15789/2220-7619-NOI-1412 (In Russ.)].
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. 2020;296:E119-E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:55-8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062. Epub 2020 Apr 3.
- Валикова ТА, Пугаченко НВ, Голикова НБ и др. Клинические проявления при энцефалите Бикерстаффа. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011;(2):68-73. [Valikova TA, Pugachenko NV, Golikova NB, et al. Clinical manifestations in Bickerstaff encephalitis. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2011;(2):68-73 (In Russ.)].
- Ельчанинов АП, Журавлев ПВ, Амосова НВ и др. Энцефалит Бикерстаффа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;(7):84-8. doi: 10.17116/jnevro20181187184 [Yel'chaninov AP, Zhuravlev PV, Amosova NV, et al. Bickerstaff encephalitis. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;(7):84-8. doi: 10.17116/jnevro20181187184 (In Russ.)].
- Gutierrez C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020. doi: 10.1212/WNL.00000000000009619. Epub 2020 April 17.
- Dinkin M, Gao V, Kahan J, et al. COVID19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*. 2020 Aug 4;95(5):221-3. doi: 10.1212/WNL.00000000000009700. Epub 2020 May 1.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16.
- Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, et al. Thromboembolic Risk and Anticoagulant Therapy in COVID-19 Patients: Emerging Evidence and Call for Action. *Brit J Haematol*. 2020 Jun;189(5):846-7. doi: 10.1111/bjh.16727. Epub 2020 May 4.
- Ciceri F, Beretta L, Scandroglio A-M, et al. Microvascular COVID-19 Lung Vessels Obstructive Thromboinflammatory Syndrome (MicroCLOTS): An Atypical Acute Respiratory Distress Syndrome Working Hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;22(2):95-7.
- Вознюк ИА, Ильина ОМ, Коломенцев СВ. COVID-19: Новые методы, актуальные рекомендации. *Вестник восстановительной медицины*. 2020;4(98):90-8. doi: 10.38025/2078-1962-2020-98-4-90-98 [Voznyuk IA, Il'ina OM, Kolomentsev SV. COVID-19: New Techniques, Relevant Recommendations. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2020;4(98):90-8. doi: 10.38025/2078-1962-2020-98-4-90-98 (In Russ.)].
- Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020;382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787
- Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*. 2020. April 27. Available from: https://chemrxiv.org/articles/COVID19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolismby_Binding_to_Porphyrin/1938173 (accessed 12.05.2020).
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28.
- Теплова НВ, Гришин ДВ. Коррекция эндотелиальной дисфункции при COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020;(22):56-9. doi: 10.33667/2078-5631-2020-22-56-59

- [Teplova NV, Grishin DV. Correction of endothelial dysfunction in COVID-19. *Meditsinskiy alfavit*. 2020;(22):56-9. doi: 10.33667/2078-5631-2020-22-56-59 (In Russ.)].
16. Lee M-H, Perl DP, Nair G, et al. Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 30;NEJMc2033369. doi: 10.1056/NEJMc2033369. Online ahead of print.
17. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020 Jul;51(7):2002-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335. Epub 2020 May 20.
18. Buchmayer F, Pleiner J, Elmlinger MW, et al. Actovegin: Biological Substance With Semicentennial History. *Farmateka*. 2012;6:20-7.
19. Густов АВ, Шмырев ВИ, Смирнов АА и др. Актовегин и инстенон в неврологической практике: Методические рекомендации. Нижний Новгород: НГМА; 2002. 68 с. [Gustov AV, Shmyrev VI, Smirnov AA, et al. *Aktovegin i instenon v neurologicheskoy praktike: Metodicheskiye rekomendatsii* [Actovegin and instenon in neurological practice: Methodological recommendations]. Nizhniy Novgorod: NGMA; 2002. 68 p. (In Russ.)].
20. Reichel H, Weiss C, Leichtweiss HP. [The effects of a blood extract on the oxygen uptake of isolated artificially perfused kidneys and skeletal muscles in rats]. *Arzneimittelforschung*. 1965;15:756-7 (In Germ).
21. Elmlinger MW, Kriebel M, Ziegler D. Neuroprotective and Anti-Oxidative Effects of the Hemodialysate Actovegin on Primary Rat Neurons in Vitro. *Neuromolecular Med*. 2011 Dec;13(4):266-74. doi: 10.1007/s12017-011-8157-7. Epub 2011 Oct 9.
22. Танащян ММ, Шабалина АА, Лагода ОВ и др. Мультиимодальный подход к коррекции неврологических проявлений хронической ишемии мозга. *Терапевтический архив*. 2018;90(12):61-7. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000010 [Tanashyan MM, Shabalina AA, Lagoda OV, et al. Multimodal approach to treatment of neurological complications of chronic brain ischemia. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018;90(12):61-7. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000010 (In Russ.)].
23. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Psychosom Res*. 1995 Apr;39(3):315-25. doi: 10.1016/0022-3999(94)00125-0
24. Полуэктов МГ. Инсомнии. В кн.: Сомнология и медицина сна: Национальное руководство. Москва: Медфорум; 2016. С. 298-318. [Poluektov MG. Insomnia. In: *Somnologiya i meditsina sna: Natsional'noye rukovodstvo* [Somnology and Sleep Medicine: National Guide]. Moscow: Medforum; 2016. P. 298-318 (In Russ.)].
25. Hickie I, Lloyd A, Wakefield D, Parker G. The psychiatric status of patients with the chronic fatigue syndrome. *Brit J Psychiatry*. 1990 Apr;156:534-40. doi: 10.1192/bjp.156.4.534
26. Карелин А. Большая энциклопедия психологических тестов. Москва: Эксмо; 2007. 416 с. [Karelin A. *Bol'shaya entsiklopediya psikhologicheskikh testov* [Big encyclopedia of psychological tests]. Moscow: Eksmo; 2007. 416 p. (In Russ.)].
27. Folstein M, Folstein S, McHugh P. «Mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
28. Nasreddine Z, Phillips N, Bacrdiran V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
29. Bergner M, Bobbitt R, Carter W, Gilson B. The Sickness Impact Profile: Development and Final Revision of a Health Status Measure. *Med Care*. 1981 Aug;19(8):787-805. doi: 10.1097/00005650-198108000-00001
30. Ковальчук ВВ, Хафизова ТЛ, Галкин АС. Применение нейрометаболической терапии в составе комплексной реабилитации пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;(11):61-6. [Koval'chuk VV, Khafizova TL, Galkin AS. The use of neurometabolic therapy in the complex rehabilitation of patients after stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;(11):61-6 (In Russ.)].
31. Борискина ЛМ. Актовегин в терапии больных с когнитивными нарушениями при хронической ишемии головного мозга. *Нервно-мышечные болезни*. 2015;5(4):25-31. doi: 10.17650/2222-8721-2015-5-4-25-31 [Boriskina LM. Actovegin in the treatment of patients with cognitive impairment in chronic cerebral ischemia. *Nervno-myshechnyye bolezni*. 2015;5(4):25-31. doi: 10.17650/2222-8721-2015-5-4-25-31 (In Russ.)].
32. Михайлова НМ, Селезнева НД, Калын ЯБ и др. Эффективность лечения актовегином больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения сосудистого генеза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013;113(7-2):69-76. Доступно по ссылке: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/7/031997-72982013728> [Mikhaylova NM, Selezneva ND, Kalyn YaB, et al. The effectiveness of Actovegin treatment in elderly patients with a syndrome of mild cognitive decline in vascular genesis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2013;113(7-2):69-76. Available from: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/7/031997-72982013728> (In Russ.)].
33. Захаров ВВ, Сосина ВВ. Возможности антигипоксантов в лечении умеренных когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. *Лечащий врач*. 2010;(3):87-91. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21546938> [Zakharov VV, Sosina VB. Possibilities of antihypoxants in the treatment of moderate cognitive impairments in patients with diabetes mellitus. *Lechashchiy vrach*. 2010;(3):87-91. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21546938> (In Russ.)].
34. Остроумова ОД, Галеева НЮ, Первичко ЕИ. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных гипертонической болезнью. Больница — все для ЛПУ. *Медицинский алфавит*. 2012;(4):3-6. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18883322> [Ostroumova OD, Galeeva NYu, Pervichko EI. Correction of cognitive impairment with Actovegin in patients with essential hypertension. *Meditsinskiy alfavit*. 2012;(4):3-6. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18883322> (In Russ.)].
35. Кольцова ЕА. Применение Актовегина для профилактики когнитивных нарушений после инсульта. *Фарматека*. 2018;5(358):66-70. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34998854> [Kol'tsova EA. The use of Actovegin for the prevention of cognitive impairment after a stroke. *Farmateka*. 2018;5(358):66-70. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34998854> (In Russ.)].
36. Янсен В, Брукнер ГВ. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже Актовегин форте (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование). *РМЖ*. 2002;(12-13):543-6. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/lechenie_hronicheskoy_cerebrovaskulyarnoy_nedostatochnosti_s_ispolzovaniem_drage_aktovegin_forte_dvoynoe_slepoe_placebo-kontroliruemoe_issledovanie/ [Yansen V, Brukner GV. Treatment of chronic cerebrovascular insufficiency using Actovegin forte pills (double-blind, placebo-controlled study). *RMZh*. 2002;(12-13):543-6. Available from: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/lechenie_hronicheskoy_cerebrovaskulyarnoy_nedostatochnosti_s_ispolzovaniem_drage_aktovegin_forte_dvoynoe_slepoe_placebo-kontroliruemoe_issledovanie/ (In Russ.)].
37. Guekht A, Skoog I, Edmundson S, et al. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke*. 2017 May;48(5):1262-70. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014321

38. Kanowski S, Kinzler E, Lehmann E, et al. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiatry*. 1995 Jul;28(4):125-33. doi: 10.1055/s-2007-979604
39. Бубнова МГ, Аронов ДМ. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. *Пульмонология*. 2020;30(5):688-99. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699 [Bubnova MG, Aronov DM. COVID-19 and cardiovascular disease: from epidemiology to rehabilitation. *Pul'monologiya*. 2020;30(5):688-99. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699 (In Russ.)].
40. Белопасов ВВ, Яшу Я, Самойлова ЕМ, Баклаусhev ВП. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клиническая практика*. 2020;11(2):60-80. doi: 10.17816/clinpract34851 [Belopasov VV, Yashu Ya, Samoylova EM, Baklaushev VP. Damage to the nervous system in COVID-19. *Klinicheskaya praktika*. 2020;11(2):60-80. doi: 10.17816/clinpract34851 (In Russ.)].
41. Hernandez-Fernandez F, Sandoval Valencia H, Barbella-Aponte RA, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain*. 2020 Oct 1;143(10):3089-103. doi: 10.1093/brain/awaa239
42. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 Jul;38(7):1549.e3-1549.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.024. Epub 2020 May 16.
43. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al; CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020 Oct;7(10):875-82. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X. Epub 2020 Jun 25.
44. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol*. 2020 Dec 15;889:173644. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173644
45. Wade DT. Rehabilitation after COVID-19: an evidence-based approach. *Clin Med (Lond)*. 2020 Jul;20(4):359-65. doi: 10.7861/clinmed.2020-0353

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.12.2020/23.01.2020/27.01.2020

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.

Ковальчук В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1004-2162>

Поведенческий вариант лобно-височной деменции: клиническое наблюдение

Коцюбинская Ю.В., Михайлов В.А., Стулов И.К., Ананьева Н.И., Ситник Л.И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии
и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Статья посвящена одной из наиболее частых форм лобно-височной дегенерации — лобно-височным деменциям (ЛВД). Основные симптомы заболевания включают расторможенность, отсутствие эмпатии, обсессивно-компульсивную симптоматику, апатию, когнитивные нарушения, изменения аппетита и прогрессирующие изменения социального поведения. Параллельно этому развиваются личностные изменения, которые характеризуются снижением уровня самосознания и нарастающей психологической и социальной дезадаптацией пациентов в социуме.

Представлен клинический случай ЛВД у пациентки с выраженными изменениями в поведении и личностным расстройством. Женщина 52 лет поступила в отделение лечения алкоголизма в состоянии алкогольного опьянения и с симптомами психической спутанности. Со слов родственников удалось выяснить, что на фоне ежедневного употребления алкоголя пациентка стала груба, безразлична к окружению и собственным обязанностям, резко ограничила круг деятельности и общения, продемонстрировала снижение памяти на текущие события. Патопсихологическое обследование определило отчетливое мотивационно-волевое снижение, неспособность больной к мобилизации психической активности, не критичность, безразличие. Рентгенологическая диагностика выявила изменения, характерные для нейродегенерации лобно-височного типа (преобладает атрофия лобных и височных долей). Описанный случай подтверждает, что злоупотребление алкоголем может маскировать органические нарушения, развивающиеся при системной атрофии головного мозга.

Ключевые слова: лобно-височная деменция; поведенческий вариант лобно-височной деменции; когнитивные нарушения; деменция; дегенеративные заболевания головного мозга; функциональная магнитно-резонансная томография; трактография.

Контакты: Юлия Вадимовна Коцюбинская; juliak66@rambler.ru

Для ссылки: Коцюбинская ЮВ, Михайлов ВА, Стулов ИК и др. Поведенческий вариант лобно-височной деменции: клиническое наблюдение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):67–73. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-67-73

The behavioral variant of frontotemporal dementia: a clinical case

Kotsyubinskaya Yu.V., Mikhailov V.A., Stulov I.K., Ananyeva N.I., Sitnik L.I.

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg
3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019, Russia

The paper is devoted to frontotemporal dementia (FTD), one of the most common forms of frontotemporal degeneration. The main symptoms of the disease include disinhibition, lack of empathy, obsessive-compulsive symptoms, apathy, cognitive impairment, appetite changes, and progressive changes in social behavior. In parallel, there are personality changes that are characterized by lower levels of self-awareness and by progressive psychological and social maladaptation of patients in society.

The paper describes a clinical case of FTD in a female patient with marked behavioral changes and personality disorder. A 52-year-old woman was admitted to the alcoholism treatment department for alcohol intoxication and symptoms of mental confusion. According to her relatives, drinking too much alcohol every day, she was found to become rude, indifferent to others and her own duties, sharply limited the range of her activities and communication, and showed a decline in memory for current events. Psychopathological examination determined a distinct motivational-volitional decrease, the patient's inability to mobilize mental activity, non-critical thinking, and indifference. X-ray diagnosis revealed the changes characteristic of frontotemporal neurodegeneration (atrophy of the frontal and temporal lobes prevails). The described case confirms that alcohol abuse can mask organic disorders that develop in systemic cerebral atrophy.

Keywords: frontotemporal dementia; behavioral variant of frontotemporal dementia; cognitive impairment; dementia; degenerative brain diseases; functional magnetic resonance imaging; tractography.

Contact: Yulia Vadimovna Kotsyubinskaya; juliak66@rambler.ru

For reference: Kotsyubinskaya YuV, Mikhailov VA, Stulov IK, et al. The behavioral variant of frontotemporal dementia: a clinical case. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(1):67–73. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-67-73

Статья посвящена одной из наиболее частых форм лобно-височной дегенерации, а именно — лобно-височным деменциям (ЛВД). Первый пациент с ЛВД был описан в 1892 г. Арнольдом Пиком, и более века данное заболева-

ние рассматривали в диагностических рамках болезни Пика. В настоящий момент к структуре болезни Пика имеет отношение лишь небольшая подгруппа ЛВД со специфическими гистопатологическими характеристиками [1].

В 1998 г. ЛВД была разделена, вне зависимости от фиксируемых при ней патоморфологических изменений, на клинические подтипы: поведенческий вариант (ПВ ЛВД) и первичную прогрессирующую афазию (ППА) [2–5]. В дальнейшем, в 2004 г., была предложена классификация, в соответствии с которой ППА ЛВД была разделена, в зависимости от клинических особенностей речевого дефекта, на следующие подтипы: семантическая афазия без снижения беглости речи, аграмматическая афазия со снижением беглости речи и логопеническая форма афазии [6]. Однако если в дебюте заболевания эти подтипы проявляются изолированно, то по мере его прогрессирования они часто оказываются представленными в виде единого афатического комплекса [7].

Наиболее распространенным подтипом является ПВ ЛВД, характеризующийся выраженными изменениями в поведении и личностным расстройством [2, 8, 9]. Несмотря на то что ПВ ЛВД считается единым синдромом, существует значительная вариабельность его клинической картины [9]. ПВ ЛВД представляет собой клинически, патологически и анатомически гетерогенное расстройство и является вторым по частоте после болезни Альцгеймера (БА) нейродегенеративным заболеванием с когнитивным дефектом с дебютом в относительно нестаром возрасте (<65 лет). Средний возраст клинической манифестации этого заболевания — 58 лет [8].

Молекулярная основа ПВ ЛВД неоднородна: как и при большинстве других нейродегенеративных расстройств, она характеризуется наличием отложений белка, образующих различные органнне включения в клетках центральной нервной системы [7]. В патогенезе дегенерации особую роль занимают отложения специфических белков в веществе головного мозга, таких как ассоциированный с микротрубочками тау-белок, ДНК-связывающий белок с активным ответом с молекулярной массой 43 кДа (TDP-43) и слитый с саркомой многофункциональный белок (FUS). Около 50% случаев ЛВД связаны с белком TDP-43 (включая спорадические и семейные формы), 45% — с тау-белком. Поражение с отложением белка FUS встречаются намного реже (5%) [4, 5].

Развернутому клиническому синдрому может предшествовать длительная фаза субклинических поведенческих изменений и социальных нарушений [5]. Отдельные исследователи отмечают, что начальные симптомы могут быть едва различимы, «сбивают с толку» и могут быть приняты клиницистами за депрессию или расстройства адаптации [10]. В отличие от БА, нарушение памяти при развитии ПВ ЛВД на начальных этапах заболевания менее драматично.

Когнитивный дефицит в преморбидном периоде обуславливает расстройство суждений, невнимательность и повышенную отвлекаемость, потерю способности к планированию и дезорганизацию деятельности. В то же время пациенты становятся чрезмерно доверчивыми и часто попадают под влияние финансовых мошенников, так как теряют способность оценивать возможное вознаграждение или наказание [11]. В продромальной фазе заболевания пациенты конфликтуют с семейным окружением, проявляют отчуждение от семьи и друзей, у них могут появляться новые увлечения [5].

Основные симптомы заболевания включают расторможенность, обсессивно-компульсивную симптоматику, апатию, когнитивные нарушения, изменения аппетита

и прогрессирующие изменения социального поведения при отсутствии эмпатии [1, 2, 5]. Параллельно этому развиваются личностные изменения, которые характеризуются снижением уровня самосознания и нарастающей психологической и социальной дезадаптацией пациентов в социуме [10].

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение пациентки, длительно злоупотребляющей алкоголем, подробное клиничко-психопатологическое и инструментальное обследование которой позволило диагностировать поведенческий вариант лобно-височной дегенерации.

Пациентка С., 52 лет, поступила в отделение лечения алкоголизма Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева с диагнозом: «Амнестический синдром в связи с употреблением алкоголя» (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — F10.6), в состоянии алкогольного опьянения и с симптомами психической спутанности.

Из анамнеза заболевания, собранного со слов родственников, известно, что в течение последних 5 лет пациентка систематически употребляет алкоголь в небольших дозах, в течение последних двух-трех лет перешла к ежедневному приему алкоголя. Нельзя исключить, что распитие алкогольных напитков происходило в семейном кругу и поддерживалось микро-социальным окружением. Около двух лет назад пациентка была госпитализирована в состоянии алкогольной интоксикации в стационар общесоматического профиля. С тех пор отмечалось легко выраженное снижение памяти на текущие события. Перед настоящей госпитализацией находилась в состоянии тяжелого алкогольного опьянения в токсикологическом отделении НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Была выпущена и самостоятельно ушла из стационара, после чего отсутствовала в течение трех суток дома, а после прихода домой не могла сказать, где находилась и что с ней происходило.

Из истории жизни известно, что наследственность психическими заболеваниями неотягощена. Окончила университет, работала преподавателем технической дисциплины в школе. Около четырех лет назад переведена на работу преподавателя группы продленного дня, а за год до настоящей госпитализации была уволена. Причину увольнения уточнить невозможно. Пациентка не достигла пенсионного возраста. Состоит в гражданском браке, отношения с мужем неконфликтные. Имеет взрослого сына от первого брака.

Соматический статус: кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые. Масса тела — 85 кг, рост — 171 см. Тоны сердца приглушены, шумы не определяются. Пульс — 88 уд/мин, ритмичный, удовлетворительных характеристик. Артериальное давление — 130/90 мм рт. ст. Дыхание жестковатое, проводится во все отделы, хрипов нет. Мочиспускание безболезненное, моча обычной окраски. Дисфункция кишечника не выявлена.

При неврологическом обследовании отмечены неустойчивость в позе Ромберга и нарушение функции тазовых органов — мочиспускание полностью не контролирует, отмечается низкая чувствительность к позывам на мочиспускание, может помочиться в кровати.

Психический статус: сознание не помрачено. Внешне неяршилива. Контакт доступен формально. В основном, в общих чертах, ориентирована в окружающей обстановке. Понимает, что находится в больнице, но не осмысливает профиля медицинского учреждения и цели госпитализации. Время опреде-

лила по часам, отмечают явления ретроградной амнезии, считает, что находится в больнице два дня. В собственной личности ориентирована верно. Суждения просты, примитивны, ограничены узким кругом бытовых потребностей. Память, интеллект резко снижены. Бреда, расстройств восприятия нет. Аффективно ровна, безучастна к окружающему. Много курит, бесцеремонно «стреляет» сигареты у всех без исключения, других интересов нет. Сон, аппетит достаточные. После проведенной детоксикации и отказа от алкоголя: состояние без существенной динамики.

Заключение медицинского психолога: контакт возможен, но малопродуктивен. Во время беседы пассивна, безынициативна, эмоционально монотонна, безучастна к происходящему, упряма. За своей внешностью не следит, неопрятна, неряшлива. Речь замедленная, с трудностями подбора нужного слова, лексически обеднена. Обращенную речь понимает. На вопросы отвечает в контексте заданного вопроса, но кратко, формально, большей частью односложно («не знаю», «не помню»). Биографические данные излагает только с опорой на вопрос, уклончиво, испытывает затруднения в припоминании жизненных событий. Некритична к своему состоянию и поведению; игнорирует замечания, просьбы медицинского персонала и других пациентов (например, надеть верхнюю одежду, когда выходит на улицу покурить; надеть памперс; принять душ). Контакт с окружающими не поддерживает, замкнута, неразговорчива. В собственной личности ориентирована верно, во времени — неточно (путает текущее число; год и месяц называет правильно), в месте — частично (понимает, что находится в больнице, но профиль назвать не может); в реальном пространстве в отделении ориентируется верно, не теряется, когда выходит на улицу. Жалоб не предъявляет. Не понимает, почему была госпитализирована. Историю своего заболевания изложить не может («не знаю... была на даче... упала в обморок... меня привезли»). Употребление алкоголя категорически отрицает.

Клинико-психологическое исследование: инструкции в целом понимает и выполняет правильно, иногда требуются дополнительные пояснения. Не всегда сразу включается в работу по заданию, испытывает трудности с сосредоточением, удержанием концентрации внимания. Задания выполняет формально, не прикладывая усилий. Нуждается в побуждении. Помощь экспериментатора принимает не всегда. Интересы к результатам не проявляет. В 2/3 заданий «Исключения лишнего» правильно устанавливает исключаемое изображение, но объяснение дает по случайным признакам. Понимание переносного смысла пословиц и метафор недоступно (на все отвечает однообразно — «не знаю»); сравнение пар понятий затруднено («не знаю»), подсказка иногда помогает. Отчетливо выступают неустойчивость самого процесса мышления, скальзывание суждений на путь случайных, облегченных, ненаправленных ассоциаций, что наблюдается при утомляемости, хрупкости процессов мышления. Уровень обобщения снижен. Следует отметить односложный характер ответов, крайне примитивную вербализацию. Темп сенсомоторных реакций умеренно замедлен (время прохождения одной таблицы Шульте — 79 с при норме до 50 с), без признаков истоощаемости. Пробу «Отсчитывание» (100—7) устно выполняет с многочисленными ошибками, отражающими как затруднение интеллектуальной деятельности, так и грубые нарушения произвольного внимания (трудности удержания внимания, снижение концентрации и переключаемости). Объем кратковременной

речеслуховой памяти без повторения и оперативной памяти не более 4 единиц. Мнемодиаграмма «10 слов»: 4—5—4—5—5—4; отсроченное воспроизведение недоступно; при воспроизведении фиксируются «лишние слова». Субтест Векслера «Повторение цифр»: прямой отсчет — 6 единиц, обратный отсчет — 4 единицы. Сложные предложения повторяет правильно, но в условиях интерференции повторение недоступно, подсказка не помогает. Пересказ короткого текста после одного предъявления возможен лишь частично; смысла рассказов не понимает. Долговременная память (запас знаний) снижена (субтест Векслера «Общая осведомленность» выполняется с результатом ниже нормативных значений). При работе с тестом зрительной ретенции Бентона выполняет только 4 задания из 10, допуская грубые ошибки (персеверация, ротация). Самостоятельное рисование по заданию возможно. Пробу «Часы» выполняет в целом удовлетворительно, испытывая трудности при расстановке цифр (вначале цифры располагает в обратном порядке, но при указании на ошибку далее выполняет правильно), заданное время указывает верно. Испытывает трудности в номинации изображений на картинках, в назывании окружающих предметов; подсказка помогает вспомнить. Письмо с ошибками — замена букв (литеральная параграфия). Чтение не нарушено. В целом выявляется выраженное снижение когнитивных процессов: снижена способность к усвоению новой информации, сужен объем оперативной и речеслуховой памяти. Отмечаются явления частичной дезориентировки в месте и времени, снижение уровня обобщения, без отчетливых признаков истоощаемости психических процессов.

Следует отметить, что полученные в исследовании количественные показатели следует рассматривать как ориентировочные, поскольку результаты во многом обусловлены отчетливым мотивационно-волевым снижением, неспособностью больной к мобилизации психической активности, некритичностью.

Профиль ММРІ недостоверен ($F=80$), код $F^{\prime}L^{-}K \div 50^{\circ}689'274/1 \div 3 \neq$.

Ведущим психопатологическим симптомом является психоорганический симптомокомплекс (амнестический вариант) с выраженным снижением аттентивно-мнестических процессов, снижением уровня обобщения, критики, нарушением мотивационно-волевых характеристик, явлениями частичной амнестической дезориентировки.

В клиническом и биохимическом анализах крови изменений не найдено.

По данным выполненной в диагностическом центре плановой магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пациентки был выявлен ряд нейродегенеративных изменений. На уровне базальных ядер и семиовальных центров по ходу пенетрирующих сосудов определяются расширения периваскулярных пространств Вирхова—Робина. Боковые желудочки значительно расширены, асимметричны ($D < S$), преимущественно в области лобных и височных рогов, III желудочек расширен до 14 мм, IV желудочек и водопровод не изменены. Щели субарахноидального пространства значительно и неравномерно расширены по конвексимальной поверхности лобных и теменных долей полушарий головного мозга, на уровне латеральных цистерн ($S > D$), полюсов лобных и височных долей на фоне асимметричного уменьшения объема лобных и височных долей, преимущественно в передних отделах ($S > D$), островковых долей ($S > D$). Определяются истончение и уменьшение объема мозолистого тела с признаками недоразвития тела (атрофия на фо-

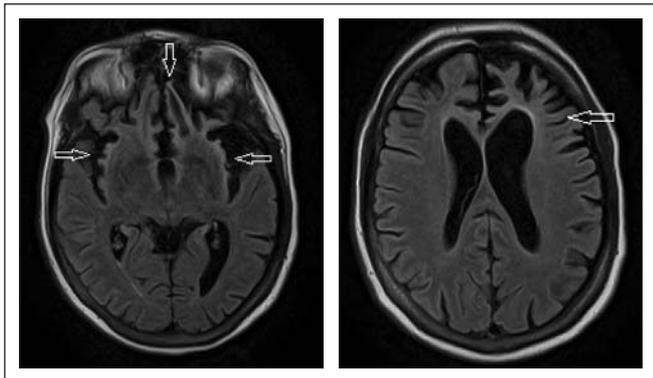


Рис. 1. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга пациентки С., FLAIR ИП. Атрофические изменения островков и лобных долей, с повышением МР-сигнала от коры.

Отмечается компенсаторное расширение латеральных щелей и лобных рогов боковых желудочков. Изменения больше выражены слева (собственное наблюдение)

Fig. 1. Brain magnetic resonance images of Patient S., IP FLAIR. Atrophic changes in the islets and frontal lobes, with a cortical signal increase on MR imaging. There is a compensatory expansion of the lateral fissures and frontal horns of the lateral ventricles. Changes are more pronounced on the left (the authors' own observation)

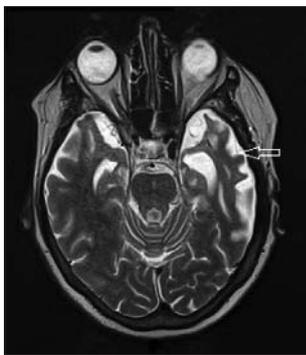


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациентки С., T2ВИ. Атрофические изменения височных долей, преимущественно в передних отделах, с компенсаторным расширением височных рогов боковых желудочков. Изменения больше выражены слева (собственное наблюдение)

Fig. 2. Brain magnetic resonance images of Patient S., T2-WI. Atrophic changes in the temporal lobes, mainly in the anterior parts, with compensatory expansion of the temporal horns of the lateral ventricles. Changes are more pronounced on the left (the authors' own observation)

не агенезии). Хиазмально-сellarная область и структуры ствола мозга без признаков патологических изменений (рис. 1, 2).

Результаты МРТ-диагностики соответствуют картине поражения головного мозга при нейродегенеративном поражении, характерном для лобно-височного типа деменции (преобладает атрофия лобных и височных долей).

Обсуждение

С целью уточнения диагноза проведена дифференциальная диагностика, прежде всего с тяжёлыми неврологическими и психическими расстройствами, возникающими на фоне приема алкоголя (первичной энцефалопатией).

Необходимо отметить следующее: металкольные психозы (группа алкогольных энцефалопатий, к которым относится как энцефалопатия Вернике, так и корсаковский амнестический синдром)

развиваются преимущественно на III стадии хронического алкоголизма, которой сопутствуют выраженные неврологические расстройства и системная патология соматической сферы.

У пациентки С. (по крайней мере на данном этапе заболевания) нет достаточных оснований для диагностики III стадии алкоголизма. Прежде всего, отсутствуют соответствующие анамнестические данные, которые свидетельствовали бы о стадийном развитии алкоголизма. В рамках данной госпитализации прием алкоголя отрицала, интереса к «алкогольной» теме не проявляла. Однако, учитывая давность заболевания и особенности употребления алкоголя (бытовое), можно предположить, что к моменту госпитализации у пациентки сформировался хронический алкоголизм в начальной стадии. Косвенно об этом свидетельствует ежедневное употребление алкоголя в течение последних двух лет, а также повышение толерантности к спиртному, равно как поведенческие проявления хронической алкоголизации.

Острая алкогольная энцефалопатия (энцефалопатия Вернике) развивается на фоне алиментарных нарушений, сопровождающихся дефицитом витамина В₁, и клинически проявляется классической триадой — офтальмоплегией, атаксией и нарушением сознания. Острая энцефалопатия вызывает в этом случае симметричный отек и функциональное расстройство головного мозга в области сосцевидных тел, медиальных отделов таламусов, гипоталамуса, околоводопроводного серого вещества [12].

В отличие от этого, у пациентки С., дважды перенесшей острое состояние передозировки алкоголем, которое сопровождалось общемозговой симптоматикой, неврологический дефицит и системные соматические нарушения не обнаружены, а в анамнезе отсутствует указание как на нарушения в питании, так и на длительные инфекционные заболевания. Отсутствуют также данные, свидетельствующие об остром токсическом и дисметаболическом изменении вещества головного мозга. Обнаруженные при МРТ головного мозга асимметричные (S>D) выраженные атрофические изменения свидетельствуют о длительно протекающем системном процессе, прогрессирующем в задневисочном направлении и захватывающем прежде всего лобные отделы. Выявление у пациентки легкой асимметрии лицевой мускулатуры и неустойчивости в позе Ромберга нельзя рассматривать в качестве очаговой неврологической симптоматики, поскольку подобные «микросимптомы» — весьма частый вариант нормы.

Амнестический синдром (корсаковский амнестический синдром, энцефалопатия Вернике–Корсакова) обычно развивается у больных алкоголизмом после одного или нескольких психотических эпизодов, обусловленных энцефалопатией Вернике [12, 13], и в развернутом виде представлен клинической триадой симптомов: амнезия, дезориентировка и конфабуляция. Особенностью заболевания является сочетание фиксационной и ретроградной амнезии при сохранении у многих пациентов, особенно у лиц молодого возраста, памяти на отдаленные события, а также расстройство «временной последовательности» событий и оценки течения времени. МРТ-маркером корсаковского синдрома является атрофия сосцевидных тел.

Как указывалось выше, у пациентки С. в анамнезе отсутствуют патологические состояния в виде острой энцефалопатии Вернике. Ориентировка в собственной личности,

месте сохранена. Конфабуляторных высказываний не предъявляет. В целом выявляется выраженное снижение когнитивных процессов, без отчетливых признаков истощаемости психических функций, а также выраженное снижение аттентивно-мнестических процессов (органически обусловленных расстройств внимания и памяти), на фоне которых имели место резкое снижение критики, нарушение мотивационно-волевых характеристик, неспособность к мобилизации психической активности и — как вторичный феномен — некоторые признаки фиксационной и ретроградной амнезии (резкое снижение кратковременной речеслуховой памяти, недоступность отсроченного воспроизведения). В неврологическом статусе у пациентки отсутствовала очаговая симптоматика. Результаты МРТ головного мозга свидетельствуют, что в хиазмально-селлярной области и структурах ствола мозга нет признаков патологических изменений.

Дифференциальная диагностика позволяет также исключить наличие у больной *хронической токсической печеночной энцефалопатии*, обусловленной структурным и функциональным воздействием алкоголя на печень: отсутствие у пациентки токсических повреждений печени, а также показатели крови в пределах нормы исключают возможность формирования вторичной энцефалопатии [14].

Таким образом, в пользу установленного диагноза ПВ ЛВД свидетельствуют, прежде всего, клинические проявления заболевания, а именно — позитивные и негативные психопатологические его проявления.

Позитивные симптомы, которые были диагностированы у пациентки С.: а) обсессивно-компульсивная симптоматика (в результате которой вся деятельность представлена повторяющимся поведением «вышла покурить — вернулась — вышла покурить»; гипероральность в виде неконтролируемого курения; в большей степени персеверативная, а не абстинентная обусловленность хронического употребления алкоголя); б) общая расторможенность поведения (игнорирует замечания, не соблюдает социальные нормы в общении, бесцеремонна).

Негативные симптомы у пациентки С. выражены значительно: в развернутой клинической фазе они представлены психоорганической клинической триадой Вальгер-Бюэля (расстройство памяти, снижение интеллекта, эмоциональная лабильность) и другими проявлениями психоорганического синдрома (апатия, отсутствие социальных интересов, вплоть до собственных перспектив), эмпатийное снижение [11, 15], личностное снижение (плохо контролирует мочеиспускание).

У пациентки с наличием в анамнезе редкого дебюта в виде хронической алкоголизации в рамках поведенческого варианта ЛВД в клинически развернутой стадии диагностируются и позитивные симптомокомплексы, которые выражены умеренно и постепенно нарастают (усиливается персеверативность, обуславливающая алкоголизацию и курение, а также личностная психопатоподобная деструкция), и негативные симптомокомплексы (апатия, утрата эмпатии, когнитивное снижение, проявляющееся в рамках психоорганического синдрома), которые значительно выражены и характеризуются сохранением уровня плато.

При нейропсихологической диагностике у больной С. в целом выявляется выраженное снижение когнитивных процессов: снижена способность к усвоению новой информации, сужен объем оперативной и речеслуховой памяти с формированием психоорганического симптомокомплекса.

По данным МРТ головного мозга у пациентки с ПВ ЛВД наблюдаются значительно более выраженная, чем при алкогольных энцефалопатиях, атрофия лобных и височных долей с относительно сохранным гиппокампом и локальная дегенерация кортикостриальных волокон.

Рекомендуемые методы лечения. Лечение, прежде всего, должно быть направлено на замедление прогрессирования когнитивного дефицита. Рекомендован постоянный прием препаратов ингибитора ацетилхолинэстеразы, стимулирующих нейрональную активность. С целью улучшения метаболических процессов и замедления нейродегенерации используют курсовое лечение витаминами и нейрометаболитами (депротеинизированный гемодериват из крови мо-

Таблица 1. *Диагностические критерии ПВ ЛВД*
Table 1. *Diagnostic criteria for the behavioral variant of FTD*

Симптом	Особенности проявления, частота встречаемости
Расторможенность поведения (плохие манеры, небрежные действия, неадекватное или пuerильное поведение)	У 76% пациентов [17] изменяется стиль межличностного общения. Исчезает представление о приватности собеседника, в связи с чем эти больные, посягая на личное пространство другого, могут отпускать оскорбительные шутки, комментировать вслух слова или поступки других людей, фривольно разговаривать с незнакомцами
Апатия или инертность	У 85% пациентов наблюдаются отсутствие спонтанности и выраженное снижение мотивации к деятельности и типичных целенаправленных действий. При прогрессировании заболевания, на последних его стадиях, развивается двигательный мутизм [11]
Потеря эмпатии	Снижение мотивации и выраженное уменьшение социального интереса и потребности в общении [18], включая семейный круг. «Угасание» эмоциональности в виде потери тепла, снижения проявлений спонтанной привязанности
Персеверации (двигательные и речевые)	У 71% пациентов отмечены сложные двигательные и языковые ритуалы. Они бесцельно ходят, стучат ногой, длительно играют в компьютерные игры, совершают странные ритуалы [11]
Гипероральность	Диетические изменения в виде переедания, алкоголизации, курения, возможно употребление в пищу несъедобных предметов. Отдается предпочтение сладкому, при этом может отсутствовать чувство насыщения. Пациенты опустошают холодильники и кухонные шкафы, крадут и поедают продукты в магазинах [11]

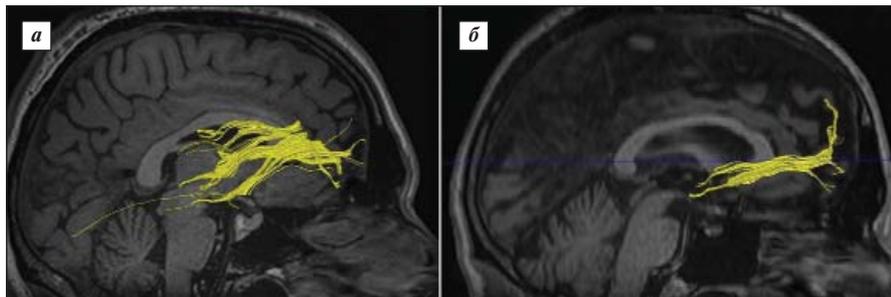


Рис. 3. Изображения, полученные при проведении воксельной МР-морфометрии: а – норма; б – атрофия орбитофронтальной коры и вторичная избирательная дегенерация кортикостриальных волокон (собственное наблюдение)

Fig. 3. Images obtained using voxel-based MR morphometry: а – a norm; б – atrophy of the orbitofrontal cortex and secondary selective degeneration of the corticostriatal fibers (the authors' own observation)

лодых телат) [16]. С целью коррекции обсессивных симптомов, поведенческих нарушений назначают атипичные нейролептики (в малых дозах) и нормотимики [12]. Психологическая коррекция и психотерапия используются на ранних этапах заболевания. Рекомендовано использовать групповые методы терапии, музыкотерапию, арт-терапию.

В настоящее время ПВ ЛВД остается плохо поддающимся лечению заболеванием; уже через 8–11 лет после появления первых симптомов развивается тяжелая инвалидизация. Понимание прогрессирования поведенческих симптомов имеет особое значение для лиц, обеспечивающих уход [15], а также для курирующих пациента неврологов и психиатров. Таким образом, в клинической практике, во избежание диагностической «скотомы», рекомендуется

мультидисциплинарный диагностический подход: клиническая диагностика, патопсихологическая диагностика, МРТ с использованием программы визуализации проводящих путей головного мозга.

Рекомендуем опираться в клинической работе на диагностические критерии [5, 17] (табл. 1).

Методы нейровизуализации позволяют оценить как структурные, так и функциональные нарушения. При выполнении воксельной магнитно-резонансной морфометрии выявляются атрофические изменения преимущественно лобных долей, а также изменения в островках, височных долях и базальных ядрах [19] (рис. 3).

Структурная МРТ головного мозга особенно полезна для дифференциации ЛВД от БА, она обладает чувствительностью 55–94% и специфичностью 81–97% (путем сравнения паттернов атрофии и дегенерации кортикостриальных волокон) [20].

Предлагаем использовать с целью облегчения постановки диагноза разработанную нами визуальную шкалу клинико-диагностических соответствий (табл. 2).

Заключение. Таким образом, на этапах клинико-инструментальной диагностики необходимо не только учитывать наличие локальной атрофии, выявляемой рутинными методами, но и проводить оценку функциональной коннективности проводящих путей головного мозга.

Таблица 2. Клинико-морфологические соответствия ПФ ЛВД
Table 2. Clinical and morphological compatibilities of the behavioral form of FTD

Симптомы	Морфологические изменения
Позитивные: расторможенность поведения персеверации (двигательные и речевые) расстройство пищевого поведения	Выражена атрофия по конвексимальной поверхности орбитофронтальной коры [11] Атрофия орбитофронтальной коры и вторичная избирательная дегенерация кортикостриальных волокон с формированием атрофии полосатого тела [3, 21] (см. рис 3) Атрофия в области прямой извилины и конвексимальной поверхности лобной доли [22], атрофия латеральной орбитофронтальной коры с вторичной дегенерацией и атрофией задних отделов гипоталамуса без уменьшения уровня нейропептидов (характерна для TDP-43-патии) [23]
Негативные симптомы: апатия или инертность потеря эмпатии когнитивный дефицит	Симптом связан с дисфункцией нейрональных сетей префронтальной коры с передней частью поясной извилины и правой головкой хвостатого ядра, включая вентральный стриатум [10, 11] Дегенерация нескольких «ключевых узлов»: передних отделов правой височной доли (недоминантное полушарие), фронтоинсулярной коры справа, правой передней поясной коры и вентрального стриатума [24] Атрофический процесс в дорсолатеральной коре, передних отделах поясной извилины и дисфункция фронтостриатальной петли [24]

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Riedl L, Mackenzie IR, Förstl H, et al. Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Feb 13;10:297-310. doi: 10.2147/NDT.S38706. eCollection 2014.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology.* 1998 Dec;51(6):1546-54. doi: 10.1212/wnl.51.6.1546
- Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol.* 2011 Aug;122(2):137-53. doi: 10.1007/s00401-011-0839-6. Epub 2011 May 26.

4. Waldö LM, Santillo FA, Passant U, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain protein levels in subtypes of frontotemporal dementia. *BMC Neurol*. 2013 May 29;13:54. doi: 10.1186/1471-2377-13-54
5. Miller V, Llibre Guerra JJ. Frontotemporal dementia. *Handb Clin Neurol*. 2019;165:33-45. doi: 10.1016/B978-0-444-64012-3.00003-4
6. Михайлов ВА, Коцюбинская ЮВ, Сафонова НЮ и др. Первичная прогрессирующая афазия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-4-11 [Mikhailov VA, Kotsiubinskaya YuV, Safonova NYu, et al. Primary progressive aphasia. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-4-11 (In Russ.)].
7. Neumann M, Mackenzie IRA. Review: Neuropathology of non-tau frontotemporal lobar degeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2019 Feb;45(1):19-40. doi: 10.1111/nan.12526
8. Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, et al. Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. *Arch Neurol*. 2005 Jun;62(6):925-30. doi: 10.1001/archneur.62.6.925
9. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, et al. Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study. *Brain*. 2009 Nov;132 (Pt 11):2932-46. doi: 10.1093/brain/awp232. Epub 2009 Sep 17.
10. Eslinger PJ, Moore P, Antani S, et al. Aphathy in frontotemporal dementia: behavioral and neuroimaging correlates. *Behav Neurol*. 2012;25(2):127-36. doi: 10.3233/BEN-2011-0351
11. Pressman PS, Miller BL. Diagnosis and management of behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry*. 2014 Apr 1;75(7):574-81. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.11.006. Epub 2013 Nov 13.
12. Левин ОС, Штульман ДР. Неврология: справочник практического врача. 10-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2016. 1024 с. ISBN 978-5 00030 335-1 [Levin OS, Shtul'man DR. *Neurologiya: spravochnik prakticheskogo vracha* [Neurology: A Practical Physician's Handbook]. 10th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2016. 1024 p. ISBN 978-5 00030 335-1 (In Russ.)].
13. Тиганов АС, редактор. Психиатрия: Руководство для врачей: В 2-х т. Москва: ОАО «Издательство «Медицина»; 2012. Т. II. С. 56. ISBN 978-5-225-10017-9 [Tiganov AS, editor. *Psikhiatriya: Rukovodstvo dlya vrachey* [Psychiatry: A Guide for Physicians]. Moscow: ОАО «Izdatel'stvo «Meditsina»; 2012. Vol. II. P. 56. ISBN 978-5-225-10017-9 (In Russ.)].
14. De la Monte SM, Kril JJ. Human alcohol-related neuropathology. *Acta Neuropathologica*. 2014 Jan;127(1):71-90. doi: 10.1007/s00401-013-1233-3. Epub 2013 Dec 27.
15. Cosseddu M, Benussi A, Gazzina S, et al. Progression of behavioural disturbances in frontotemporal dementia: a longitudinal observational study. *Eur J Neurol*. 2020 Feb;27(2):265-72. doi: 10.1111/ene.14071. Epub 2019 Sep 18.
16. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Сосудистые и нейродегенеративные когнитивные нарушения: описание клинического случая. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):55-61. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-55-61 [Zakharov VV, Vakhnina NV. Vascular and neurodegenerative cognitive impairments: A clinical case report. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):55-61. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-55-61 (In Russ.)].
17. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2456-77. doi: 10.1093/brain/awr179. Epub 2011 Aug 2.
18. Bartchowski Z, Gatla S, Khoury S, et al. Empathy changes in neurocognitive disorders: a review. *Ann Clin Psychiatry*. 2018 Aug;30(3):220-32.
19. Meyer S, Mueller K, Stuke K, et al. Predicting behavioral variant frontotemporal dementia with pattern classification in multi-center structural MRI data. *Neuroimage Clin*. 2017 Feb 6;14:656-62. doi: 10.1016/j.nicl.2017.02.001. eCollection 2017.
20. Caminiti SP, Ballarini T, Sala A, et al. FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort. BIOMARKAPD Project. *Neuroimage Clin*. 2018 Jan 28;18:167-77. doi: 10.1016/j.nicl.2018.01.019. eCollection 2018.
21. Parmar A, Sarkar S. Neuroimaging Studies in Obsessive Compulsive Disorder: A Narrative Review. *Indian J Psychol Med*. Sep-Oct 2016;38(5):386-94. doi: 10.4103/0253-7176.191395
22. Zhou Z, Li X, Jin Y, et al. Regional cerebral blood flow correlates eating abnormalities in frontotemporal dementia. *Neurol Sci*. 2019 Aug;40(8):1695-700. doi: 10.1007/s10072-019-03910-7. Epub 2019 Apr 30.
23. Ahmed RM, Latheef S, Bartley L, et al. Eating behavior in frontotemporal dementia: Peripheral hormones vs hypothalamic pathology. *Neurology*. 2015 Oct 13;85(15):1310-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000002018. Epub 2015 Sep 16.
24. Butler PM, Chiong W. Neurodegenerative disorders of the human frontal lobes. *Handb Clin Neurol*. 2019;163:391-410. doi: 10.1016/B978-0-12-804281-6.00021-5

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
5.06.2020/4.10.2020/8.10.2020

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.

Коцюбинская Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-9881-5942>
Михайлов В.А. <https://orcid.org/0000-0001-6002-2015>
Стулов И.К. <https://orcid.org/0000000257761252>
Ананьева Н.И. <https://orcid.org/0000000270870437>
Ситник Л.И. <https://orcid.org/0000-0003-4480-0280>

Когнитивно-поведенческая терапия в лечении хронической мигрени: описание клинического случая

Головачева В.А.¹, Головачева А.А.¹, Парфенов В.А.¹, Табеева Г.Р.¹, Романов Д.В.^{2,3}, Осипова В.В.^{4,5}, Кацарова З.^{1,6,7,8}

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и ²кафедра психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва; ⁴ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ⁵Университетская клиника головной боли, Москва; ⁶Department of Neurology, University of Duisburg-Essen, University Hospital, Essen, Germany; ⁷Department of Neurology, Evangelical Hospital, Unna, Germany; ⁸EVEX Medical Corporation, Tbilisi, Georgia
^{1,2}Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34;
⁴Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43; ⁵Россия, 121467, Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1;
⁶Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Germany; ⁷Holbeinstr. 10, 59423 Unna, Germany;
⁸40 Vazha-Pshavela Avenue, Tbilisi 0177, Georgia

Описан клинический случай пациентки с хронической мигренью (ХМ), показан современный подход к диагностике ХМ и оценке факторов хронизации. Пациентке проводилось междисциплинарное лечение, которое включало стандартную терапию и когнитивно-поведенческую терапию (КПТ) — психологический метод лечения боли и эмоциональных нарушений. Применение КПТ в данном клиническом случае было обосновано тем, что у больной наблюдались катастрофизация боли, эмоциональное расстройство, злоупотребление обезболивающими препаратами и трудности при их отмене, неудовлетворительная переносимость профилактической фармакотерапии мигрени. С помощью КПТ удалось изменить представления пациентки о причинах и прогнозе болезни, повысить ее активность в течение дня, обучить эффективным навыкам преодоления боли, справиться с симптомами тревоги и депрессии. Как показало длительное (12 мес) наблюдение за пациенткой, на фоне поведенческого междисциплинарного лечения было достигнуто клинически значимое улучшение состояния в виде трансформации мигрени из хронической формы в эпизодическую, нормализации эмоционального состояния, повышения повседневной активности.

Ключевые слова: хроническая мигрень; хронизация; диагностика; лечение; когнитивно-поведенческая терапия; психологические методы.

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

Для ссылки: Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА и др. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении хронической мигрени: описание клинического случая. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):74–80. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-74-80

Cognitive behavioral therapy in the treatment of chronic migraine: a clinical case report

Golovacheva V.A.¹, Golovacheva A.A.¹, Parfenov V.A.¹, Tabeeva G.R.¹, Romanov D.V.^{2,3}, Osipova V.V.^{4,5}, Katsarava Z.^{1,6,7,8}

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, and ²Department of Psychiatry and Psychosomatics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Department for the Study of Borderline Mental Pathology and Psychosomatic Disorders, Mental Health Research Center, Moscow; ⁴Z.P. Solovyov Research and Practical Psychoneurological Center, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁵University Headache Clinic, Moscow; ⁶Department of Neurology, University of Duisburg-Essen, University Hospital, Essen, Germany; ⁷Department of Neurology, Evangelical Hospital, Unna, Germany; ⁸EVEX Medical Corporation, Tbilisi, Georgia
^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ³34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ⁴43, Donskaya St., Moscow 115419, Russia; ⁵2, Molodogvardeyskaya St., Build. 1; Moscow 121467, Russia; ⁶Hufelandstr. 55, Essen 45122, Germany;
⁷Holbeinstr. 10, 59423 Unna, Germany; ⁸40 Vazha Pshavela Avenue, Tbilisi 0177, Georgia

The paper describes a clinical case of a female patient with chronic migraine (CM) and shows a modern approach to diagnosing CM and assessing chronicity factors. The patient received interdisciplinary treatment that involved standard therapy and cognitive behavioral therapy (CBT), a psychological treatment for pain and emotional disorders. The use of CBT in this clinical case was justified by the fact that the patient had pain catastrophizing, emotional disorder, abuse of painkillers and their discontinuation problems, and unsatisfactory tolerability of preventive pharmacotherapy for migraine. CBT could change the patient's ideas about the causes and prognosis of the disease, increase her intraday activity, teach effective skills to overcome pain, and cope with the symptoms of anxiety and depression. A long-term (12-month) follow-up of the female patient receiving behavioral interdisciplinary treatment showed a clinically significant improvement as transformation from chronic to episodic of migraine, as normalization of the emotional state, and as an increase in daily activity.

Keywords: *chronic migraine; chronicity; diagnosis; treatment; cognitive behavioral therapy; psychological methods.*

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

For reference: *Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA, et al. Cognitive behavioral therapy in the treatment of chronic migraine: a clinical case report. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021; 13(1):74–80.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2021-1-74-80*

Хроническая мигрень (ХМ) — это тяжелое заболевание, которое значительно снижает трудоспособность и качество жизни пациентов, приводит к многочисленным обследованиям и консультациям специалистов, неоднократным вызовам бригад скорой медицинской помощи из-за сильных приступов головной боли, а также к госпитализациям [1, 2]. В разных странах мира ХМ встречается примерно у 2% населения [3], в России — у 6,8% [4]. Основные причины такой высокой частоты ХМ в нашей стране — неправильная диагностика и неадекватное лечение [5]. ХМ является самой частой причиной хронической ежедневной головной боли (ХЕГБ): она вызывает около 65% от числа всех случаев ХЕГБ [6].

Большинство пациентов с ХМ злоупотребляют обезболивающими препаратами вплоть до развития лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) [7]. Среди людей с мигренью чаще, чем в общей популяции, встречаются нарушения сна, депрессия, тревожное и обсессивно-компульсивное расстройства, алкоголизм, употребление психоактивных веществ и биполярное расстройство [8]. ЛИГБ, психологические проблемы, бессонница, психические расстройства часто не диагностируются и не лечатся, что поддерживает хроническое течение головной боли [7]. Терапия ХМ — длительный и трудоемкий процесс как для врача, так и для пациента [9].

Международные рекомендации по лечению пациентов с ХМ до сих пор не разработаны. Стандартная терапия (профилактическая фармакотерапия, дезинтоксикационная терапия и образовательная беседа) часто оказывается неэффективной или недостаточно эффективной в лечении пациентов с ХМ и ЛИГБ [7, 10, 11]. Количество терапевтических методов с доказанной эффективностью при ХМ весьма ограничено. При ХМ доказана эффективность только четырех препаратов — топирамата, ботулотоксина типа А и моноклональных антител (МАТ) к кальцитонин-ген-родственному пептиду или к его рецепторам (уровень доказательности А) [9, 10]. Представленные препараты МАТ в 2019 г. были зарегистрированы в США и странах Европы, в 2020 г. — в России [12]. Накопление опыта по лечению ХМ с помощью препаратов МАТ только предстоит. Данная терапия перспективна, но пока остается дорогостоящей. Использование ботулотоксина типа А инвазивное и дорогостоящее, он относится к препаратам второго выбора, т. е. назначается лишь при неэффективности или непереносимости пероральной фармакотерапии [10]. Нередко пациенты с ХМ вынуждены прекратить прием препаратов (в частности, топирамата) из-за развития побочных эффектов, что отмечалось и у наблюдаемой нами больной. Часто после прекращения приема профилактической фармакотерапии развиваются рецидивы ХМ [7, 10, 11]. Существуют фармакорезистентные, «рефрактерные» формы ХМ, представляющие отдельную проблему [13]. Поэтому поиск эффективных подходов к лечению ХМ продолжается. Перспективным является изучение эффективности междисциплинарного под-

хода, включающего стандартную терапию и такой психологический метод, как когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) [14, 15]. Приводим пример успешного ведения больной, страдавшей ХМ, ЛИГБ и тревожным расстройством.

Пациентка Н., 35 лет, обратилась в Клинику нервных болезней с жалобами на ежедневную головную боль, тревожность, повышенную утомляемость, эпизоды сердцебиения и головокружения.

Пациентка не работает, образование высшее экономическое. Единственный ребенок в семье, родилась в срок, в результате нормально протекавшей беременности. Замужем, имеет двух детей (дочь семи лет и сына трех лет). Алкоголем не злоупотребляет. Наркотики не употребляет. Не курит. В наследственном анамнезе выявлены следующие факты: бабушка по линии мамы умерла в 83 года от ишемического инсульта, страдала мерцательной аритмией и гипертензивной болезнью; бабушка по линии отца в течение жизни страдала головными болями, трижды демонстрировала попытки суицида (броситься и утопиться в деревенском колодезе), внезапно умерла в 75 лет, причина смерти точно неизвестна; дед по линии отца страдал алкоголизмом, был агрессивен, умер в 65 лет от цирроза печени.

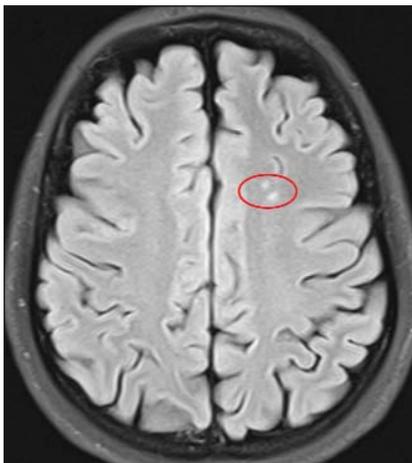
В анамнезе пациентки соматических заболеваний нет.

Приступы головной боли появились с 12 лет, возникали эпизодически (1–2 раза в 1–3 мес). Учащение приступов наблюдается с 32 лет, после рождения второго ребенка, на фоне недостатка сна, беспокойства по поводу здоровья ребенка и регулярных ссор с мужем. Пациентка описывает эпизоды головной боли следующим образом: сильной интенсивности (до 9 баллов по визуальной аналоговой шкале — ВАШ), распирающего характера, лобно-височной локализации, односторонние (иногда двусторонние), с тошнотой и иногда рвотой, фото- и фонофобией, продолжительностью до 1 сут. Приступы провоцировались менструацией, эмоциональным и физическим перенапряжением, недостатком или избытком сна, приемом алкоголя, употреблением сыра. Головная боль облегалась приемом обезболивающего препарата (кетопрофена или безрецептурного комбинированного анальгетика) и сном, не беспокоила в период первой и второй беременности. С учащением головных болей увеличивалась частота приема обезболивающих. В этот период от ишемического инсульта в возрасте 83 лет умерла бабушка пациентки. Пациентка тяжело перенесла смерть бабушки. С 33 лет у больной стали возникать эпизоды сердцебиения, несистемного головокружения и тревоги. Появился страх потерять сознание во время данного эпизода, из-за чего она старалась не уходить далеко от дома, когда была одна.

В течение последних 7 мес головная боль возникает ежедневно. Вышеописанные интенсивные приступы головной боли беспокоят с частотой 11 приступов в месяц. Наряду с ними появились тупые, ноющие головные боли, диффузной локализации и легкой или умеренной интенсивности (3–5 баллов по ВАШ), между приступами и перед приступами интенсивной головной боли стала возникать боль в шее. Пациентка прини-

мает обезболивающие препараты (безрецептурные комбинированные анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП — в форме таблеток и внутримышечных инъекций) с частотой 20–25 дней в месяц, в количестве 40–50 доз в месяц, на протяжении 7 мес. Наблюдается значимое снижение эффективности обезболивающих препаратов. За последние 3 мес пациентка трижды вызвала скорую медицинскую помощь из-за сильной головной боли или эпизодов учащения сердцебиения (до 100 уд/мин), повышения артериального давления до 135/80 мм рт. ст., сопровождающихся несистемным головокружением, ощущением напряжения в теле, затрудненностью дыхания и тревогой. Сотрудники скорой медицинской помощи проводили при интенсивной головной боли внутривенное введение обезболивающего ненаркотического препарата (с эффектом). Пациентка была консультирована кардиологом, проведено суточное электрокардиографическое мониторирование, сердечно-сосудистой патологии не выявлено. Консультирована эндокринологом, проводилось исследование гормонов щитовидной железы в крови, метаболитов катехоламина в моче, ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, эндокринной патологии не выявлено. Пациентка консультирована неврологами, проводились исследования: магнитно-резонансная томография (МРТ) головы, МРТ шейного отдела позвоночника, УЗИ сосудов шеи. На МРТ головы в левой лобной доле определены два очага малых размеров, которые были ошибочно расценены как «сосудистые очаги, признаки микроангиопатии». На МРТ шейного отдела позвоночника определены «дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, протрузии межпозвоночных дисков C_{IV-V}, C_{V-VI}». На УЗИ сосудов шеи определялась клинически незначимая асимметрия кровотока по позвоночным артериям. Были поставлены такие диагнозы, как «остеохондроз шейного отдела позвоночника», «вегетососудистая дистония», «хроническая головная боль напряжения». Пациентке сообщили о «патологии сосудов головного мозга», рекомендовали сделать повторное МРТ головы и УЗИ сосудов шеи через 6 мес. Пациентка получала следующее лечение: курс ноотропных, нейрометаболических препаратов (от 10 до 30 дней, внутривенно капельно или перорально), курс миорелаксанта и НПВП (в течение 10 дней), курс массажа и физиотерапии (в течение 14 дней), курс мануальной терапии (в течение 14 дней), amitriptilin в дозе 50 мг/сут в течение 4 нед. Пациентка не отмечала улучшения состояния от перечисленных методов лечения. Прием amitriptilina был прекращен из-за побочных эффектов (выраженного головокружения, сонливости, общей слабости) и неэффективности.

Пациентка обратилась в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с представленными выше жалобами. С ней была проведена подробная беседа об истории ее заболевания, проанализированы результаты предшествующих исследо-



Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациентки Н., 35 лет, с хронической мигренью без ауры. Два неспецифических очага в белом веществе головного мозга (англ. white matter lesions) в области левой лобной доли (обведены овалом)
Brain magnetic resonance imaging in a 35-year-old patient N. with chronic migraine without aura. Two non-specific white matter lesions in the left frontal lobe (surrounded with an oval)

ваний. При неврологическом осмотре не обнаружено очаговой неврологической симптоматики. При нейроортопедическом исследовании определен перикраниальный мышечно-тонический болевой синдром. На основании данных анамнеза, осмотра, результатов дополнительных исследований сделано заключение, что у больной нет «красных флажков» [16] — симптомов,стораживающих в отношении симптоматического генеза головной боли. Важно отметить, что ранее выявленные на МРТ головного мозга два очага малых размеров — это не «сосудистые очаги», не признаки микроангиопатии и что у пациентки молодого возраста отсутствуют сердечно-сосудистые факторы риска. Два очага малых размеров, обнаруженные в левой лобной доле, — это неспецифические очаги в белом веществе головного мозга (англ. white matter lesions), которые часто встречаются у пациентов любого возраста, с аурой и без ауры [17]. В соответствии с современными представлениями, данные очаги не оказывают негативного влияния на течение мигрени и результаты лечения [18] (см. рисунок).

На основании клинической картины заболевания, осмотра, диагностических критериев Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) [19] поставлен диагноз: «Хроническая мигрень. Лекарственно-индуцированная головная боль».

Пациентке было предложено заполнить несколько опросников для оценки ее эмоционального состояния, качества жизни и трудоспособности. Были получены следующие результаты: 1) клинически выраженная тревога — 12 баллов по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression scale, HADS); 2) субклинически выраженная депрессия — 8 баллов по HADS; 3) высокая катастрофизация боли — 39 баллов по Шкале катастрофизации боли (Pain Catastrophizing Scale, PCS), выраженная руминация — 15 баллов по PCS, преувеличение и безнадежность — соответственно 8 и 16 баллов по PCS; 4) выраженное влияние мигрени на повседневную активность — 180 баллов по Шкале дезадаптации, связанной с мигренью (The Migraine Disability Assessment Scale, MIDAS). Пациентка была консультирована психиатром, диагностировано паническое расстройство с агорафобией.

Учитывая клинический диагноз, данные анамнеза, рекомендации по лечению мигрени и ЛИГБ [9, 20], результаты контролируемых исследований, посвященных терапии мигрени [14, 15], был составлен план междисциплинарного лечения, который включал следующие методы:

1. Образовательная беседа с пациенткой по поводу ее заболевания.
2. Дезинтоксикационная терапия.
3. купирование приступа мигрени с помощью триптана.
4. Стандартная профилактическая фармакотерапия мигрени на 12 мес.
5. КПТ в форме индивидуальных сессий.

Пациентке с ХМ и ЛИГБ предложено стационарное лечение, так как были выявлены эмоциональные расстройства, трудности в самостоятельном отказе от обезболивающих препаратов, была необходимость подбора терапии под медицинским наблюдением (учитывая предшествующий опыт непереносимости препаратов, страх больной перед новыми для нее лекарствами) [20]. В течение 10 дней пациентка проходила лечение стационарно, а затем — в амбулаторных условиях. Дезинтоксикационная терапия включала отмену обезболивающих препаратов, которые способствовали формированию ЛИГБ, достаточное потребление жидкости, внутривенное капельное введение дексаметазона в дозе 8 мг с физиологическим раствором (200 мг) в течение 7 дней. Для купирования приступов мигрени применялся элетриптан 20 мг, но не более двух дней в неделю. В качестве стандартной профилактической фармакотерапии была назначена монотерапия топираматом, затем венлафаксином, флуоксетином. Каждый из перечисленных препаратов пациентка принимала от 4 до 7 дней, приступы мигрени продолжались. Препараты были отменены из-за развития у больной побочных эффектов — выраженного несистемного головокружения, сонливости, неустойчивости при ходьбе, ощущения нечеткости зрения. Был назначен метопролол (по 50 мг утром и вечером), который пациентка хорошо переносила.

В ходе беседы с пациенткой были выявлены ее неправильные представления о головной боли и вегетативных эпизодах, катастрофизация боли и других симптомов. Пациентка ошибочно считала, что ее головная боль связана с сосудистой патологией головного мозга, с дегенеративными изменениями шейного отдела позвоночника. Она беспокоилась, что вегетативные эпизоды — это ранние проявления сердечно-сосудистого заболевания, которые в дальнейшем приведут к развитию мерцательной аритмии. Были выявлены такие страхи и тревожные мысли, как «однажды головная боль будет такой сильной, что приведет к инсульту», «я сойду с ума от головной боли, ведь у бабушки по папиной линии тоже болела голова и она сошла с ума», «из-за головной боли я могу умереть или стать инвалидом», «мне будет только хуже». Пациентка применяла неадаптивные стратегии преодоления боли: прием большого количества обезболивающих препаратов, ограничение физической и социальной активности, использование пассивных методов лечения (курсы лекарственных препаратов, физиотерапия, массаж). Наличие неправильных представлений о своем состоянии, беспокоящие мысли о прогнозе болезни, высокий уровень тревоги и катастрофизации боли, ограничительные формы поведения подчеркивают наличие у пациентки психологических проблем и обосновывают применение КПТ [21, 22]. В ходе проведения сессий КПТ с пациенткой обсуждались причины ее тревоги и страхов, основные ошибки в восприятии боли и других симптомов, неправильные действия в отношении боли и других симптомов. Совместно с боль-

ной посредством специальных техник КПТ негативный, катастрофичный стиль мышления и поведения заменялся на более реалистичный и рациональный. С помощью психологических упражнений по осознанности и релаксации [22, 23], проводимых на сессиях КПТ, пациентка обучилась навыкам эмоционального и физического расслабления, умению «не застревать» в тревожных мыслях и сосредоточивать внимание на текущих делах, а не на субъективных интерпретациях происходящего, воспоминаниях прошлого и негативных размышлениях о будущем.

Через 3 мес после лечения пациентка отметила значимое улучшение состояния. Был достигнут клинический эффект: число дней с головной болью в месяц снизилось на 63%. Частота головной боли уменьшилась до 11 дней в месяц: 1) головная боль в виде мигрени наблюдалась 5 дней в месяц; 2) головная боль в виде головной боли напряжения возникала 6 дней в месяц. Снизилась частота приема обезболивающих препаратов до 5 дней в месяц, пациентка принимала их для купирования приступов мигрени (4 дозы элетриптана и одну дозу ибупрофена). Пациентка нормализовала режим сна и активность в течение дня. Боли в шее не возникали. Значимо улучшилось эмоциональное состояние, возросла физическая активность в течение дня. За последний месяц отмечались две панические атаки накануне менструации.

Через 6 мес после лечения у пациентки наблюдались только три дня головной боли в месяц, в виде трех приступов мигрени. Каждый приступ мигрени был купирован одной дозой элетриптана. Не возникали боли в шее, панические атаки и агорафобия. Мигрень не влияла на повседневную активность. К 12-му месяцу наблюдения у пациентки было два дня с головной болью в месяц в виде двух приступов мигрени. Один приступ мигрени был купирован одной дозой ибупрофена, второй приступ — одной дозой элетриптана. Пациентка устроилась на работу. Динамика улучшения ее состояния представлена в таблице.

Динамика состояния пациентки Н. на фоне лечения в течение 12 мес

Dynamics of Patient N. condition during 12-month treatment

Клинико-психологические показатели	До лечения	Месяцы наблюдения		
		3-й	6-й	12-й
Число дней с головной болью в месяц	30	11	3	2
Число дней с мигренью в месяц	11	5	3	2
Снижение частоты головной боли в месяц (в сравнении с частотой до лечения), %	—	63	90	93
Частота приема обезболивающих препаратов, дни	25	5	3	2
Уровень катастрофизации боли по PCS, баллы	39	10	4	2
Уровень руминации по PCS, баллы	15	2,1	0,6	0,5
Уровень преувеличения по PCS, баллы	8	1,8	0,5	0,6
Уровень безнадежности по PCS, баллы	16	2,1	0,4	0,3
Уровень тревоги по HADS, баллы	12	5	0	0
Уровень депрессии по HADS, баллы	8	2	0	0
Влияние мигрени на повседневную активность по MIDAS, баллы	180	20	6	0

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует типичную историю болезни пациента с ХМ. С подросткового возраста пациентку беспокоили приступы мигрени; изначально заболевание имело эпизодическую форму. Как показали результаты эпидемиологических исследований, ежегодно у 2,5–3% пациентов с эпизодической мигренью развивается ХМ [24–26]. У описанной нами пациентки трансформация мигрени из эпизодической в хроническую форму началась 3 года назад на фоне стрессовой ситуации в семье, нарушения качества ночного сна. В связи со смертью близкого человека у нее развились симптомы депрессии, которые способствовали ухудшению течения мигрени. Катастрофизация боли, страх наличия тяжелого заболевания и неблагоприятного прогноза привели к развитию тревожного расстройства. Чем чаще возникала головная боль, тем чаще пациентка принимала обезболивающие препараты, но со временем их эффективность снижалась и развивался лекарственный абюзус. Эмоциональное расстройство, чрезмерный прием обезболивающих препаратов (более 10 дней в месяц), неудовлетворительный сон, особенности болевого поведения с преобладанием катастрофизации стали в рассматриваемом наблюдении главными факторами хронизации мигрени. Все перечисленные состояния – это типичные факторы хронизации мигрени, которые обнаруживаются у большинства пациентов с ХМ [27]. Однако в практической деятельности факторы хронизации мигрени часто игнорируются или им уделяется недостаточное внимание [5, 7]. Эффективное воздействие на факторы хронизации мигрени позволяет изменять течение заболевания [9]. Для того чтобы помочь пациентке справиться с хронической головной болью, целесообразно было провести следующие мероприятия: образовательная беседа о природе головной боли, о порочном круге поддержания ХМ за счет факторов хронизации; дезинтоксикационная терапия; фармакотерапия мигрени; КПТ (ввиду наличия симптомов тревоги, депрессии и катастрофизации боли).

Хотя до поступления в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова пациентка Н. обращалась в другие медицинские учреждения, проходила обследования, получала различную терапию, достигнуть улучшения состояния и уменьшения частоты головной боли не удавалось. Отсутствие эффективности было связано с тем, что ранее больной устанавливались ошибочные диагнозы и назначалось неправильное лечение. Авторы предшествующих исследований выяснили, что ошибки в диагностике головной боли часто связаны с неправильной интерпретацией результатов инструментальных исследований [5, 7, 28, 29]. В истории пациентки Н. также наблюдалась неправильная интерпретация данных МРТ головы и шейного отдела позвоночника. Неспецифические очаги в белом веществе головного мозга были ошибочно описаны как «сосудистые очаги, признаки микроангиопатии». Бессимптомные, неспецифические дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника ошибочно расценивались как клинически значимая патология позвоночника и причина головной боли. Подобная ошибочная интерпретация результатов МРТ у пациентов с мигренью часто встречается в практике врачей и приводит к неправильной клинической оценке головной боли [28, 29]. Головная боль у пациентки Н. ошибочно расценивалась как симптоматическая (вторичная), связан-

ная с сосудистой патологией головного мозга и шейного отдела позвоночника. Неправильная диагностика привела к формированию у пациентки «ошибочной картины болезни», страхам развития инсульта, инвалидности, невозможности преодолеть боль и даже сойти с ума от головной боли.

Клинический случай иллюстрирует распространенную в России ошибочную тактику лечения пациентов с ХМ и хронической головной болью напряжения [5, 7]. Пациентке с ХМ на протяжении нескольких лет назначались ноотропные и нейрометаболические препараты, витамины, миорелаксанты, физиотерапия, массаж, мануальная терапия. Перечисленные методы неэффективны в лечении эпизодических, хронических форм мигрени и ЛИГБ [9, 20]. Еще одна ошибочная стратегия преодоления боли среди пациентов с мигренью – чрезмерное употребление обезболивающих препаратов [7]. Ранее пациентка не была информирована о вреде избыточного приема обезболивающих при головной боли, о вероятности развития ЛИГБ и продолжала злоупотреблять ими. Неуклонное увеличение числа дней с головной болью и повторные безуспешные попытки лечения укрепили пациентку во мнении о наличии у нее тяжелого, возможно, неизлечимого заболевания с неблагоприятным прогнозом.

В Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова было проведено междисциплинарное лечение, которое включало лекарственные и нелекарственные методы. С помощью образовательной беседы удалось разъяснить пациентке природу ее заболевания, рассказать о патогенетически обоснованных методах лечения и прогнозе, повысить ее приверженность лечению. Дезинтоксикационная терапия – важный этап в лечении пациентов с ХМ и ЛИГБ. В условиях стационара проводилась отмена обезболивающих препаратов, которыми ранее злоупотребляла пациентка. Так как в период отмены наблюдались интенсивные приступы мигрени с тошнотой и рвотой и пациентка ранее никогда не использовала триптаны, в качестве альтернативного препарата для купирования головной боли и облегчения состояния в период отмены был назначен препарат из группы триптанов – элетриптан. Дезинтоксикационная терапия также включала рекомендацию о достаточном потреблении жидкости, назначение парентеральной терапии с дексаметазоном. Имеются данные, что назначение глюкокортикоидов может облегчать период отмены и сокращать количество альтернативных обезболивающих препаратов, принимаемых в это время [30, 31].

Первым препаратом, назначенным пациентке для профилактического лечения ХМ, стал топирамат, имеющий доказанную эффективность в лечении ХМ [9, 10]. Однако большая плоть переносила топирамат, в связи с чем пришлось его отменить. Ботулотоксин типа А и МАТ к кальцитонин-ген-родственному пептиду или к его рецепторам эффективны в лечении ХМ [9, 10], но относятся к дорогостоящим методам. В описываемом нами случае начинать терапию сразу с ботулотоксина типа А или МАТ к кальцитонин-ген-родственному пептиду было нецелесообразно, поскольку ранее пациентка не получала другие стандартные лекарственные препараты для профилактики мигрени, страдала ЛИГБ, никогда не проходила дезинтоксикационную терапию, имела симптомы тревоги и депрессии. Выбор препарата для профилактической терапии мигрени оказался непростым, так как на многие препараты у пациентки развивались побочные эф-

факты. Учитывая непереносимость других лекарственных препаратов и наличие беспокоящей пациентку тахикардии, препаратом выбора в данном клиническом случае стал метопролол – бета-блокатор, который эффективен в профилактическом лечении частой эпизодической мигрени, но не имеет достаточных доказательств эффективности при ХМ.

Ввиду наличия у пациентки Н. эмоционального расстройства, катастрофизации боли, болевого поведения, непереносимости лекарственной терапии топираматом и антидепрессантами особое значение в лечении приобретают психологические методы [9, 21, 22]. В лечении ХМ перспективно изучение эффективности КПТ [14, 15]. Благодаря применению КПТ в сочетании с психологическими упражнениями по релаксации и по осознанности удалось снизить уровень катастрофизации боли, справиться со страхами и ошибочными представлениями о болезни, прекратить избыточный прием обезболивающих препаратов, разрешить психологические проблемы, повысить повседневную активность пациентки и улучшить ее настроение. Клиниче-

ский эффект был достигнут уже через 3 мес и сохранялся в течение всего периода наблюдения – 12 мес.

Заключение

Таким образом, описанный клинический случай пациентки с ХМ, ЛИГБ и тревожным расстройством демонстрирует эффективность междисциплинарного подхода, включающего стандартную терапию (образовательную беседу, адекватную профилактическую фармакотерапию, преодоление лекарственного злоупотребления) и психологические методы (КПТ, упражнения по релаксации и осознанности). Представленный подход, воздействующий на основные факторы хронизации мигрени, коморбидные нарушения и болевое поведение, позволил не только существенно облегчить течение мигрени и добиться обратной ее трансформации в эпизодическую форму, но и преодолеть лекарственный злоупотребление, снизить уровень катастрофизации боли, улучшить эмоциональное состояние и нормализовать повседневную активность пациентки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured health care for headache is urgently needed. *Eur J Neurol*. 2014 May;21(5):758–65. doi: 10.1111/ene.12380. Epub 2014 Feb 13.
- Baykan B, Ertas M, Karli N, et al. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. *J Headache Pain*. 2015;16:103. doi: 10.1186/s10194-015-0589-2. Epub 2015 Dec 3.
- Natoli JL, Manack A, Dean B, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010 May;30(5):599–609. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(5):373–81. doi: 10.1177/0333102412438977. Epub 2012 Mar 6.
- Osipova V, Ayzenberg I, Amelin A, et al. The highest prevalence of CDH in Russia: why? *Cephalalgia*. 2015;35(6S):287. doi: 10.1177/0333102415581304.
- Kavuk I, Yavuz A, Cetindere U, et al. Epidemiology of chronic daily headache. *Eur J Med Res*. 2003 Jun 30;8(6):236–40.
- Головачева ВА, Парфенов ВА, Табеева ГР и др. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):4–9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9 [Golovacheva VA, Parfenov VA, Tabeeva GR, et al. The optimization of management of chronic daily headache patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):4–9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9 (In Russ.)].
- Green MW, Muskin PR. The neuropsychiatry of headache. UK: Cambridge University Press; 2013. 169 p.
- Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4–14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 [Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12(4):4–14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 (In Russ.)].
- Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, et al; Italian chronic migraine group. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *J Headache Pain*. 2019 Aug 30;20(1):92. doi: 10.1186/s10194-019-1038-4
- Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. *Am Fam Physician*. 2019 Jan 1;99(1):17–24. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2019/0101/p17.html>
- Табеева ГР, Кацарова З. Современная концепция патофизиологии и новые мишени терапии мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):143–52. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-143-152 [Tabeeva GR, Katsarava Z. Current concept of the pathophysiology of migraine and new targets for its therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):143–52. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-143-152 (In Russ.)].
- Schulman EA, Lake AE 3rd, Goadsby PJ, et al. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. *Headache*. 2008;48(6):778–82. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01132.x
- Lee HJ, Lee JH, Cho EY, et al. Efficacy of psychological treatment for headache disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2019 Feb 14;20(1):17. doi: 10.1186/s10194-019-0965-4
- Sharpe L, Dudeney J, Williams ACDC, et al. Psychological therapies for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jul 2;7(7):CD012295. doi: 10.1002/14651858.CD012295.pub2
- Maizels M. The patient with daily headaches. *Am Fam Physician*. 2004 Dec 15;70(12):2299–306. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2004/1215/p2299.html>
- Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013 Oct 1;81(14):1260–8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cb32. Epub 2013 Aug 28.
- Головачева ВА, Пожидаев КА, Головачева АА. Когнитивные нарушения у пациентов с мигренью: причины, принципы эффективного предупреждения и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):141–9. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-141-149 [Golovacheva VA, Pozhidaev KA, Golovacheva AA. Cognitive impairment in patients with migraine: causes, principles of effective prevention and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):141–9. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-141-149 (In Russ.)].

19. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
20. Evers S, Jensen R; European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*. 2011 Sep;18(9):1115-21. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03497.x
21. Beck AT. A 60-Year Evolution of Cognitive Theory and Therapy. *Perspect Psychol Sci*. 2019 Jan;14(1):16-20. doi: 10.1177/1745691618804187
22. Raggi A, Grignani E, Leonardi M, et al. Behavioral Approaches for Primary Headaches: Recent Advances. *Headache*. 2018 Jun;58(6):913-25. doi: 10.1111/head.13337. Epub 2018 May 26.
23. Anheyer D, Leach MJ, Klose P, et al. Mindfulness-based stress reduction for treating chronic headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2019 Apr;39(4):544-55. doi: 10.1177/0333102418781795. Epub 2018 Jun 4.
24. Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008 Sep;48(8):1157-68. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x
25. Aurora SK, Brin MF. Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache*. 2017 Jan;57(1):109-25. doi: 10.1111/head.12999. Epub 2016 Dec 2.
26. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003 Nov;106(1-2):81-9. doi: 10.1016/s0304-3959(03)00293-8
27. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Feb;16(1):86-92. doi: 10.1007/s11916-011-0233-z
28. Осипова ВВ, Азимова ЮЭ, Табеева ГР и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6(2):16-21. Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-golovnyh-boley-v-rossii-i-stranah-postsovetskogo-prostranstva-sostoyanie-problemy-i-puti-ee-resheniya/viewer> [Osipova VV, Azimova YuE, Tabeeva GR, et al. Diagnosis of headaches in Russia and the countries of the former Soviet Union: the state of the problem and ways to solve it. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2012;6(2):16-21. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-golovnyh-boley-v-rossii-i-stranah-postsovetskogo-prostranstva-sostoyanie-problemy-i-puti-ee-resheniya/viewer> (In Russ.)].
29. Лебедева ЕР, Кобзева НР, Гилев ДВ, Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(1):19-26. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-19-26
30. Rabe K, Pageler L, Gaul C, et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2013 Feb;33(3):202-7. doi: 10.1177/0333102412462638. Epub 2012 Oct 23.
31. Осипова ВВ, Филатова ЕГ, Артеменко АР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(1):28-42. doi: 10.17116/jnevro20171171228-42 [Osipova VV, Filatova EG, Artemenko AR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: recommendations of Russian experts. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. Korsakova*. 2017;(2):28-42. doi: 10.17116/jnevro20171171228-42 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

8.11.2020/15.12.2020/20.12.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

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

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

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

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

Романов Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>

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

Кацарава З. <https://orcid.org/0000-0002-9932-1159>

Депрессии в период пандемии COVID-19 (разборы клинических случаев)

Дороженок И.Ю.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

В настоящее время в различных регионах планеты выявляется обусловленный воздействием коронавирусной инфекции многократно повышенный в сравнении с предыдущими годами уровень распространенности депрессивных и тревожных расстройств. Среди предикторов их развития в условиях пандемии фигурируют: симптомы COVID-19, наличие в анамнезе психических расстройств, ограничительные меры, финансовые потери.

Представлены три клинических случая депрессивных расстройств в период пандемии COVID-19 с описанием анамнеза, соматического и психического статуса, психопатологической квалификации состояния, обоснованием схемы терапии. Многофакторное стрессогенное воздействие пандемии COVID-19 спровоцировало эскалацию депрессии у пациента с аффективным расстройством в анамнезе; развитие нозогенной депрессивной реакции деморализации у пациентки с коронавирусной пневмонией; утяжеление течения соматизированной дистимии у пациентки инволюционного возраста. Своевременное распознавание и лечение депрессии современными антидепрессантами способствовали достижению качественной ремиссии, повышению устойчивости к стрессу и улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: депрессия; COVID-19; стресс; нозогенная реакция; дистимия; антидепрессанты; милнаципран.

Контакты: Игорь Юрьевич Дороженок; idoro@bk.ru

Для ссылки: Дороженок ИЮ. Депрессии в период пандемии COVID-19 (разборы клинических случаев). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 13(1):81–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-81-86

Depression during the COVID-19 pandemic (analysis of clinical cases)

Dorozhenok I. Yu.^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Mental Health Research Center, Moscow
¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Currently, in various world regions, the prevalence of depressive and anxiety disorders due to the impact of coronavirus infection is repeatedly increased compared to that in previous years. Among the predictors of their development during the pandemic, there are COVID-19 symptoms, a history of mental disorders, as well as restrictive measures, and financial losses.

The paper describes three clinical cases of depressive disorders during the COVID-19 pandemic, with the depiction of the anamnesis, somatic and mental status, the pathopsychological qualification of the condition, and the justification of a therapy regimen. The multifactorial stressor effect of the COVID-19 pandemic has provoked an exacerbation of depression in a male patient with a history of affective disorder; the development of a nosogenic depressive reaction of demoralization in a female patient with coronavirus pneumonia; the worsening of somatization dysthymia in a female patient of involutional age. The timely recognition of depression and its treatment with currently available antidepressants have contributed to the achievement of high-quality remission, the increase of stress resistance, and the improvement of quality of life in the patients.

Keywords: depression; COVID-19; stress; nosogenic reaction; dysthymia; antidepressants; milnacipran.

Contact: Igor Yuryevich Dorozhenok; idoro@bk.ru

For reference: Dorozhenok IYu. Depression during the COVID-19 pandemic (analysis of clinical cases). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021; 13(1):81–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-81-86

Результаты крупных национальных эпидемиологических исследований отражают общие особенности воздействия коронавирусной инфекции на популяцию в различных регионах планеты. Прежде всего, выявляется многократно повышенный в сравнении с предыдущими годами уровень распространенности депрессивных (без учета нозологической принадлежности) и тревожных расстройств, а также регистрируются предикторы их развития в условиях пандемии. Среди последних фигурируют: симптомы COVID-19; наличие в анамнезе психических

расстройств; ограничительные меры (карантин, изменение режима и задержки с возвращением к работе); финансовые потери [1, 2].

Приводим три клинических наблюдения.

Стрессогенная эскалация рекуррентной депрессии на фоне пандемии коронавируса

Пациент К., 44 лет, научный сотрудник. Семейный анамнез: мать, 67 лет, преподаватель истории. Страдает де-

прессиями, дважды лечилась в психиатрической клинике. Дядя по линии матери покончил с собой в 41 год, злоупотреблял алкоголем, особенно в периоды мрачного, угрюмого настроения, продолжающиеся по несколько месяцев, к врачам не обращался, несмотря на настояния родственников.

Пациент родился от нормально протекавших беременностей и родов. Рос тихим, спокойным, послушным, ответственным ребенком. В школе учился хорошо, к общественной работе не стремился, имел несколько друзей. Любил порядок, был пунктуален и педантичен в делах. Ему нравилось читать приключенческую и историческую литературу, устраивать баталии с солдатами по сюжетам прочитанных книг. После школы, по совету матери, окончил историко-архивный институт, поступил в аспирантуру, затем перешел на должность научного сотрудника. Увлекался отечественной историей эпохи Средневековья, посещал с экскурсиями древние города, где и познакомился с будущей женой. В 27 лет женился, вскоре родилась дочь. В семье складывались неплохие взаимоотношения. Свободное время проводил в клубе исторической реконструкции.

В марте 2006 г. (в возрасте 30 лет), вне связи со стрессогенными факторами, впервые стойко снизилось настроение, появились подавленность, апатия, слабость, плохой сон, навязчивое самокопание, перестал справляться с работой. Обратился к психотерапевту и был направлен в клинику Научного центра психического здоровья (НЦПЗ), где прошел курс стационарного лечения. Добросовестно принимал в течение полугода поддерживающую терапию мапротилином, несмотря на сухость во рту и небольшую прибавку массы тела. В последующем сходные депрессивные состояния, потребовавшие госпитализации, отмечались весной 2011 и 2019 гг. После выписки в мае 2019 г. поддерживающую терапию пароксетином принимал всего 1,5 мес из рекомендованных 6 мес вследствие проблем с потенцией и претензий со стороны супруги. С работой справлялся, социальная активность не снижалась. Однако в апреле 2020 г., на фоне развития пандемии коронавирусной инфекции, перехода на самоизоляцию, снижения доходов семьи, вновь появились слабость, апатия, трудности концентрации, навязчивое самокопание. Нарастала подавленность, нарушился сон. Самостоятельно обратился в клинику НЦПЗ. При соматическом и неврологическом обследовании патологии не выявлено.

Психическое состояние: выглядит по возрасту. Заторможен, гипомимичен. Жалуется на подавленность, уныние, упадок сил, тяжесть в конечностях, апатию, безрадостность, снижение либидо, трудности концентрации, нарушения засыпания в течение примерно 1 ч каждую ночь, беспокойный сон, не приносящий отдыха. Хуже чувствует себя утром, «залеживается», не может включиться в дела. Отмечает снижение активности, интереса к окружающей среде. Даже мысли и напоминания о любимых увлечениях военно-исторической литературой и реконструкцией не вызывают душевного отклика. Высказывает идеи виновности с навязчивым анализом прошлой жизни, в которой выискивает различные проступки. Суицидальных мыслей не выявляется. С трудом справляется с повседневными обязанностями, не может работать даже в удаленном режиме. Аппетит снижен, «пища не имеет вкуса», пациент заставляет себя есть, похудел за последний месяц на 4 кг. Осознает, что болен депрессией, настроен на лечение. Выраженной тревоги и опасений по поводу возможного заражения

COVID-19 не испытывает, развитие очередной депрессии «прежде обычного срока» связывает с влиянием «патологической атмосферы в обществе, нагнетаемой средствами массовой информации, финансовой и производственной неопределенности».

Состояние значительно улучшилось на фоне купирующей терапии в течение 1,5 мес: милнаципран (Иксел®) 200 мг (с быстрой титрацией суточной дозы от 50 мг); хлорпропиксен 30 мг на ночь (2 нед). Выровнялось настроение, редуцировались идеи самообвинения, ангедония, слабость, когнитивные нарушения, наладился сон, нормализовался аппетит, восстановилась масса тела. Вернулись активность, оптимизм, интерес к увлечениям. Перешел частично на очный режим работы. Выписан на поддерживающей терапии (милнаципран 100 мг/сут первые 3 мес, затем 50 мг/сут), которую принимает по настоящее время — в течение полугода. Нежелательных явлений на фоне терапии милнаципраном не отмечалось (в анамнезе, при приеме пароксетина, — сексуальные дисфункции).

Состояние определяется эндогенной апато-адинамической депрессией непсихотического уровня с преобладанием подчиненных суточному ритму депрессивных проявлений: подавленность, апатия, адинамия, астения, ангедония, конгруэнтные знаку аффекта кататимные образования (идеи вины, моральной ответственности), заниженная самооценка с представлениями о собственной никчемности, когнитивные нарушения. Заболевание манифестировало аутохтонно в возрасте 30 лет у личности ананкастного круга (кластер С). В пользу аффективного заболевания свидетельствует ряд признаков: динамика расстройств в форме депрессивных фаз с типичными витальной и идеаторной составляющими; их сезонный характер (весенние экзацербации); отсутствие симптомов психотического регистра, расстройств мышления и процессуальных изменений личности; сохранная социальная адаптация; наследственный анамнез (непсихотические депрессии у матери; депрессии с дипсоманиями и суицидом у дяди).

Диагноз по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): «F33.2. Рекуррентное депрессивное расстройство. Большой депрессивный эпизод без психотических симптомов».

Рассмотренный случай свидетельствует о вероятной стрессогенной экзацербации рекуррентной депрессии уже через год после предыдущего депрессивного эпизода и соотносится с данными о том, что лица с аффективными расстройствами в анамнезе оказались более уязвимы к травматическому стрессу и социально-экономическим последствиям пандемии коронавирусной инфекции, чем не страдающие психическими расстройствами [3–5]. В отличие от результатов сравнительного исследования воздействия пандемии на страдающих и не страдающих психическими расстройствами [6], в представленном случае не выявлено коморбидной тревожно-фобической и сене-сто-ипохондрической симптоматики, а также суицидальных тенденций как в предшествующем депрессии периоде, так и в текущем депрессивном эпизоде, развившемся в условиях пандемии.

На фоне монотерапии милнаципраном — современным антидепрессантом двойного действия с первичным ак-

тивирующим эффектом — в высокой суточной дозировке, соответствующей клиническому типу и тяжести депрессии, регистрировалась отчетливая редукция как гипотимических, так и апато-динамических проявлений депрессии. Сочетание эффективности с хорошей переносимостью препарата обеспечило высокий уровень социального функционирования пациента и в ходе поддерживающей терапии, которую планируется проводить до 1 года в связи с учащением эксацербаций в динамике аффективного заболевания. В данном наблюдении комбинация с «малым» антипсихотиком хлорпропиксеном на этапе купирующей терапии была обусловлена необходимостью симптоматического воздействия на отдельные гиперестетические проявления депрессивного синдрома, включая раннюю и среднюю инсомнию.

Нозогенная депрессивная реакция деморализации на фоне коронавирусной пневмонии

Пациентка Л., 31 года, сотрудник страховой компании. Наследственность психопатологически неотягощена. Пациентка росла тревожной, боязливой, гиперответственной. В детстве отмечался страх темноты. Всегда слушалась родителей и учителей. Училась хорошо, но при ответах всегда волновалась и краснела, путала слова. Зато ее ставили в пример другим детям за грамотность и аккуратность почерка. Вне школы время проводила в основном дома за чтением книг, просмотром познавательных программ, ходила погулять с подругами недалеко от дома. В общении с молодыми людьми никогда не проявляла инициативу. В 17 лет стала встречаться с одноклассником из интеллигентной семьи, который давно нравился. Очень беспокоилась из-за вступительных экзаменов на филфак МГУ, проводила за занятиями практически все время. Не могла унять тревогу из-за опасений, что не поступит, а молодой человек найдет ей замену. Плакала и искала поддержки у близких, считая себя никчемной и глупой, но в университете поступила успешно и сразу получила предложение о замужестве. По окончании университета устроилась работать в международную страховую компанию. Семейная жизнь сложилась удачно, родила двух детей. Беременности и роды протекали без патологии.

В марте 2020 г., через 8 дней после того как пациентка с мужем вернулись из Австрии, появились сильный кашель, затруднение дыхания и подъем температуры до фебрильных значений. Вызвала бригаду скорой медицинской помощи, были взяты образцы выделений из носоглотки, так как симптоматика совпала с проявлениями COVID-19. Диагноз был подтвержден ПЦР-тестом, пациентку экстренно госпитализировали в ковидное отделение городского стационара, где была выявлена двусторонняя очаговая пневмония; изменения при компьютерной томографии (КТ) легких соответствовали степени КТ2 (среднетяжелое течение без необходимости реанимационных мероприятий). Вначале воспринимала произошедшее с ней как кошмарный сон, отказывалась верить пугающему диагнозу. Затем полностью погрузилась в тему болезни, целыми днями читала в интернете статьи о коронавирусе, отслеживала статистику заразившихся и умерших пациентов. Появились подавленность, плаксивость, ощущение бесперспективности лечения. При этом объективно неплохо переносила массивную

терапию и шла на поправку. В ходе лечения не отмечалось страха смерти от коронавируса, тревожные опасения ассоциировались с возможными негативными социальными последствиями. Несмотря на существенное улучшение соматического статуса и подготовку к выписке, стала реже вставать с кровати, начала отказываться от еды. Была консультирована психиатром.

Психическое состояние: движения замедлены. На вопросы отвечает пассивно. Отмечает плаксивость, слабость, отсутствие аппетита, поверхностный сон, трудности концентрации. Связывает свое угнетенное состояние с фактом заражения «страшным неистребимым вирусом». Испытывает чувство вины за то, что могла заразить кого-то из членов семьи и коллег на работе, что ее никогда не смогут за это простить, если выздоровеет. Переживает, что муж больше не будет относиться к ней как прежде, потому что она спланировала отпуск в Европе и не подумала о вирусе заранее, а также подвергла опасности двух маленьких детей. На фоне госпитализации чувствует свое полное одиночество. Даже переписка по телефону и ответы на звонки близких кажутся непосильно трудными и не приносят радости. Суицидальные мысли отрицает. Очень хочет выздороветь и вернуться к мужу и детям, но пока не верит в благоприятный исход заболевания и не ждет ничего хорошего от будущего.

На фоне терапии милнаципраном (Иксел®) в течение 3 мес (50–50–0 мг/сут, с постепенной титрацией стартовой дозы от 25 мг/сут и постепенным снижением перед отменой препарата), наряду с психотерапией и под контролем динамики соматического статуса после перенесенной коронавирусной пневмонии, состояние полностью нормализовалось. В течение первых 3 нед лечения улучшилось настроение, редуцировались безрадостность, апатия, плаксивость, мысли о бесперспективности, наладился сон. Восстановились чувства к близким и повседневная активность.

Состояние определяется нозогенной депрессивной реакцией деморализации, обусловленной COVID-19 среднетяжелого течения у тревожно-мнительной личности (кластер С). В статусе доминируют гипотимия с отчаянием, апатией, нарушениями сна, аппетита, притуплением эмоций, беспомощностью, обусловленной невозможностью самостоятельно совладать с проявлениями смертельно опасного заболевания. В идеаторной сфере фигурируют сопряженные с глобально деморализующим нозогенным комплексом идеи собственной несостоятельности, никчемности с пессимистическим восприятием перспектив. При этом депрессивная реакция не соответствует критериям депрессивного эпизода благодаря непосредственной связи с фактом заражения коронавирусной инфекцией, доминирующему в клинической картине нозогенному комплексу, а также отсутствию витальных нарушений.

Диагноз по МКБ-10: «F43.8. Расстройство адаптации. Нозогенная депрессивная реакция».

По аналогии с представленным случаем, зарубежные исследователи сообщают о высокой частоте обусловленного COVID-19 посттравматического стресса у клинически стабильных пациентов еще до выписки из стационара [7], а также высокий процент расстройств адаптации и депрессий после выписки [8, 9]. Рассматривая механизмы форми-

рования тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с COVID-19, итальянские исследователи наряду с психогенными факторами (социальная изоляция, психологическое воздействие нового тяжелого и потенциально смертельного заболевания, опасения по поводу заражения других и стигматизация) отводят важную роль биологическим факторам, прежде всего общему иммунному ответу, маркером которого служит базовый индекс системного иммунного воспаления [10].

Выбор милнаципрана определялся как клинической картиной нозогенной депрессии, так и благоприятным для психосоматической практики спектром лекарственных взаимодействий за счет внепеченочного метаболизма у перенесшей коронавирусную пневмонию и получающей массивную соматотропную терапию пациентки. Постепенное наращивание суточной дозы от минимальной стартовой (25 мг) до эффективной (100 мг) соответствует общим требованиям психофармакотерапии при COVID-19. Единственное исключение на сегодняшний день составило новое двойное слепое рандомизированное исследование, проведенное в США, в котором были выявлены дополнительные соматотропные свойства другого современного антидепрессанта — флувоксамина — как средства профилактики осложнений и борьбы с коронарусом у инфицированных лиц. Здесь проводилось быстрое наращивание суточной дозы до максимальной (300 мг), что, по мнению авторов, позволяет задействовать широкий противовирусный потенциал сигма-1-рецепторов флувоксамина [11].

Соматизированная дистимия в инволюционном возрасте в условиях карантина

Пациентка М., 52 лет, косметолог-визажист, владелица косметического салона. Семейный анамнез: дочь — студентка, страдает депрессиями, наблюдается у психиатра. Пациентка родилась в ближнем Подмосковье от нормально протекавших беременностей и родов. Росла активной, любознательной, с богатым воображением, стремилась оказаться в центре внимания, получать похвалу. С удовольствием занималась общественной работой. Посещала театральные, танцевальные и художественные кружки. Окончила педагогический институт. Работала в детском саду, где ей нравилось рисовать и оформлять наглядные пособия для детей. Познакомившись с молодым человеком, была инициатором быстрого развития отношений, завершившихся заключением брака. В 27 лет купили квартиру, автомобиль, но начались семейные конфликты. Спорила по поводу прав на совместно нажитое имущество, сходилась и расходилась с мужем несколько раз, с истериками, битьем посуды. В 29 лет забеременела, отношения в семье окончательно разладились на фоне измены мужа. Оформила развод, когда дочери было 8 мес. Отмечала снижение настроения, была плаксива, раздражалась по любому поводу. Прокручивала мысли, что ее бросили, ревновала к новой возлюбленной мужа. Состояние длилось 2 мес и вскоре разрешилось, как только бывший муж согласился на ее условия раздела имущества.

Через год освоила новую профессию косметолога, в которой нашла приложение своим художественным способностям. В день принимала много клиентов, работать нравилось, но сильно уставала. Стали появляться слабость в те-

ле, ломота и напряжение мышц в течение нескольких дней. Ходила по врачам, считала, что причина в герпесной инфекции, которая эпизодически беспокоила с детства, однако обследования результатов не дали. Эпизоды телесного неблагополучия, нерегулярно персистируя, отмечались до последнего времени. Открыла и успешно развивала собственное дело (косметический салон), стала вести курсы, преподавала неинвазивные методики. Продолжала принимать клиентов и заниматься любимым делом. После нескольких неудачных попыток построить отношения с мужчинами стала встречаться с постоянным партнером, но замуж не стремилась.

В весны 2018 г. участились состояния ломоты, слабости, дрожи в теле, нерезко снизилось настроение, нарушился сон. В марте 2020 г., на фоне стресса, связанного с введением режима самоизоляции, существенными финансовыми потерями, угрозой разорения бизнеса вследствие принудительного закрытия салона на период карантина, симптоматика резко усилилась. С начала апреля в течение 1 мес по совету психотерапевта принимала миртазапин 7,5 мг на ночь, этифоксин 50 мг 3 раза в день без эффекта. Решила обратиться к психиатру. При соматическом и неврологическом обследовании патологии не выявлено.

Психическое состояние: выглядит моложе своего возраста. Одето опрятно, волосы уложены, на лице макияж и признаки умеренных пластических вмешательств. Гипомимична. Выражение лица жалобное, близко слезы. Сидит в однообразной статичной позе, эффектно подчеркивающей стройную фигуру. Пытается вызвать сочувствие, жеманно спрашивает, нет ли у нее тяжелого психического заболевания.

Жалуется на постоянное ощущение ломоты в мышцах, гудения, вибрации в теле, физической немоции, усиливающихся после стрессов или напряженной работы. Эпизодически отмечает появление кома в горле. Фон настроения нерезко, но стойко снижен с безрадостностью, апатией, мыслями о безысходности, бесперспективности, «плачевном» состоянии здоровья. Опасается, что даже при успешном лечении боль в мышцах и слабость вернутся после карантина, и заранее готовится к ним. Аппетит в норме. Сон нарушен, часто просыпается среди ночи. Суицидальных мыслей не выявляет. Отмечает, что легко раздражается, появились нервозность, плаксивость, несвойственная ранее сентиментальность. Стала задумываться о надвигающейся старости, о возможных тяжелых болезнях у себя и близких. Отмечает, что такое состояние мешает справляться с работой, так как она не может правильно выстроить рабочий процесс и «собрать себя в кулак». Не без гордости рассказывает о себе, достижениях в бизнесе и успехах в воспитании дочери. Себя характеризует как общительную, обаятельную, предприимчивую, при этом творческую натуру.

На фоне амбулаторной купирующей терапии: милнаципран (Иксел®) 100–50–0 мг (3 мес); миртазапин 15 мг на ночь (2 нед) — состояние постепенно улучшилось. Выровнялось настроение, наладился сон, исчезли слабость и болевые ощущения в мышцах, вернулись уверенность в своих силах и оптимизм. Стала активно вести онлайн-семинары и блог по косметологии, смогла сохранить косметический салон и штат сотрудников, воспользовавшись льготами для малого бизнеса. По настоящее время (в течение 4 мес) принимает поддерживающую терапию: милнаципран: 25–25–0 мг.

Состояние определяется затяжной соматизированной депрессией дистимического круга в инволюционном возрасте у гистрионной личности (кластер В). На фоне нерезко выраженной гипотимии с инсомнией в клинической картине преобладает соматизированная (полиморфные миалгии), неврастеническая и нестойкая конверсионная симптоматика наряду с кататимно окрашенными переживаниями о финансовом благополучии и собственном здоровье в связи с пандемией коронавируса в условиях карантина.

Диагноз по МКБ-10: «F34.1. Дистимия».

Среди наиболее значимых стрессогенных факторов, провоцирующих развитие либо утяжеляющих течение психических расстройств при COVID-19, во многих исследованиях фигурируют карантин и финансовые потери [12, 13]. Имеются также указания на значимость выявившихся в ближайшем анамнезе пациентов с депрессией в период пандемии физических симптомов (включая астению и различные алгии) [14], как и в нашем случае с миалгиями. Однако, в отличие от работ, регистрирующих большую уязвимость в отношении депрессии молодежи на фоне карантинных ограничений и финансовой нестабильности [15, 16], наша пациентка находится в инволюционном возрасте.

Выбор милнаципрана в качестве базового антидепрессанта обусловлен поливалентным спектром его психофармакологической активности: сочетание выраженного антидепрессивного эффекта с антиастеническим (со

стартовой дозировки), а также антиалгическим и анксиолитическим (со средней суточной дозировки в 100 мг, когда включается двойной механизм действия препарата). Сохранение в схеме минимальной дозы ранее назначенного психотерапевтом мirtазапина на начальном этапе купирующей терапии в качестве седативного «средства прикрытия» позволило достаточно быстро нарастить дозировку милнаципрана до эффективной без нежелательных явлений в амбулаторном режиме. Учитывая особенности динамики и клинической картины соматизированной дистимии в инволюционном периоде у личности драматического кластера на фоне продолжающейся пандемии, а также хорошую переносимость препарата, по завершении купирующего этапа показан курс поддерживающей (9 мес) терапии милнаципраном.

Заключение

В представленных случаях рассмотрены клинические аспекты участия стрессогенных факторов пандемии COVID-19 в развитии и психопатологической структуре различных типов депрессии (рекуррентной, нозогенной, дистимической). Залогом оказания успешной специализированной помощи является адекватная синдромальная и нозологическая квалификация депрессии в период пандемии, а также терапия современными и безопасными антидепрессантами первого ряда с учетом сопутствующей соматотропной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McCracken LM, Badinlou F, Buhrman M, Brocki KC. Psychological impact of COVID-19 in the Swedish population: Depression, anxiety, and insomnia and their associations to risk and vulnerability factors. *Eur Psychiatry*. 2020 Aug 26;63(1):e81. doi: 10.1192/j.eurpsy.2020.81
- Shi L, Lu ZA, Que JY, et al. Prevalence of and Risk Factors Associated With Mental Health Symptoms Among the General Population in China During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020 Jul 1;3(7):e2014053. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2020.14053
- Asmundson GJG, Paluszek MM, Landry CA, et al. Do pre-existing anxiety-related and mood disorders differentially impact COVID-19 stress responses and coping? *J Anxiety Disord*. 2020 Aug;74:102271. doi: 10.1016/j.janxdis.2020.102271. Epub 2020 Jul 7.
- Iob E, Frank Ph, Steptoe A, Fancourt D. Levels of Severity of Depressive Symptoms Among At-Risk Groups in the UK During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct;3(10):e2026064. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2020.26064
- Van Rheenen TE, Meyer D, Neill E, et al. Mental health status of individuals with a mood-disorder during the COVID-19 pandemic in Australia: Initial results from the COLLATE project. *J Affect Disord*. 2020 Oct 1;275:69-77. doi: 10.1016/j.jad.2020.06.037. Epub 2020 Jul 2.
- Hao F, Tan W, Jiang L, et al. Do psychiatric patients experience more psychiatric symptoms during COVID-19 pandemic and lockdown? A case-control study with service and research implications for immunopsychiatry. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:100-6. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.069. Epub 2020 Apr 27.
- Bo HX, Li W, Yang Y, et al. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable mental patients with COVID-19 in China. *Psychol Med*. 2020. doi: 10.1017/S0033291720000999. Epub 2020 Mar 27.
- Liu D, Baumeister RF, Veilleux JC, et al. Risk factors associated with mental illness in hospital discharged patients infected with COVID-19 in Wuhan, China. *Psychiatry Res*. 2020 Oct;292:113297. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113297. Epub 2020 Jul 13.
- Poyraz BC, Poyraz CA, Olgun Y, et al. Psychiatric morbidity and protracted symptoms after COVID-19. *Psychiatry Res*. 2020 Nov 28;295:113604. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113604. Online ahead of print.
- Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group; Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:594-600. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037. Epub 2020 Jul 30.
- Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Nov 12. doi: 10.1001/jama.2020.22760. Epub ahead of print.
- Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020 14-20 March;395(10227): 912-20. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8. Epub 2020 Feb 26.
- Guo J, Feng XL, Wang XH, van IJendoorn MH. Coping with COVID-19: Exposure to COVID-19 and Negative Impact on Livelihood Predict Elevated Mental Health Problems in Chinese Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 29;17(11):3857. doi: 10.3390/ijerph17113857
- Chew NWS, Lee GKH, Tan BYQ, et al. A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain Behav Immun*. 2020 Aug;88:559-65. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.049. Epub 2020 Apr 21.
- Al Omari O, Al Sabei S, Al Rawajfah O, et al. Prevalence and Predictors of Depression, Anxiety, and Stress among Youth at the Time of COVID-19: An Online Cross-Sectional Multicountry

Study. *Depress Res Treat*. 2020 Oct 6;2020:8887727.
doi: 10.1155/2020/8887727. eCollection 2020.

16. Kujawa A, Green H, Compas BE, et al. Exposure to COVID-19 pandemic stress: Associations with depression and anxiety

in emerging adults in the United States. *Depress Anxiety*. 2020 Dec;37(12):1280-8. doi: 10.1002/da.23109. Epub 2020 Nov 10.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
15.11.2020/27.12.2020/29.12.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Фарм Фирма «Сотекс». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. 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.

This article has been supported by Sotex PharmFirma. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. 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.

Дороженок И.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1613-2510>

Отказ психически больных от еды и тактика их ведения

Данилов Д.С.¹, Котик (Мацнева) М.Е.², Яковлева И.И.¹

¹Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ООО «Центр изучения расстройств пищевого поведения», Москва
¹Россия, 119435, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9; ²Россия, 125367, Москва, Полесский проезд, 16, стр. 6

В статье изложены обобщенные данные о психопатологической симптоматике, обуславливающей отказ психически больных от еды. Систематизированы сведения о методах, направленных на предотвращение и восполнение дефицита питательных веществ в организме психически больных, отказывающихся от еды. Приводятся клинические наблюдения использования зондового кормления у пациентов психиатрического стационара при отказе от еды или при невозможности принимать пищу. Обосновывается рациональность описания отказа психически больных от еды и методов симптоматической коррекции этого состояния в современных фундаментальных руководствах по психиатрии.

Ключевые слова: психически больные; отказ от еды; симптоматические методы коррекции; зондовое кормление.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Данилов; clinica2001@inbox.ru

Для ссылки: Данилов ДС, Котик (Мацнева) МЕ, Яковлева ИИ. Отказ психически больных от еды и тактика их ведения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):87–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-87-93

Food refusal in mentally ill patients and their management tactics

Danilov D.S.¹, Kotik (Matsneva) M.E.², Yakovleva I.I.¹

¹S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Eating Disorders Center, Moscow
¹11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119435; ²16, Polessky Passage, Build. 6, Moscow 125367, Russia

The paper presents generalized data on psychopathological symptoms that cause food refusal in mentally ill patients. It systematizes information about methods for preventing and supplying nutrient deficiencies in mentally ill patients who refuse to eat. The paper describes clinical cases of probe feeding in psychiatric inpatients when they refuse eat or cannot take food. It provides evidence for the rationality of describing food refusal in mentally ill people and the methods for symptomatic correction of this condition in the current fundamental guidelines on psychiatry.

Keywords: mentally ill patients; food refusal; symptomatic methods for correction; probe feeding.

Contact: Dmitry Sergeevich Danilov; clinica2001@inbox.ru

For reference: Danilov DS, Kotik (Matsneva) ME, Yakovleva II. Food refusal in mentally ill patients and their management tactics. Neurologiya, neuropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(1):87–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-87-93

Отказ психически больных от еды – хорошо известное психиатрам проявление различной психопатологической симптоматики (табл. 1). Обычно оно возникает вследствие феноменов психотического регистра. Иногда от приема пищи отказываются больные с психопатологической симптоматикой невротического или субпсихотического уровня. Как правило, под отказом от еды понимается состояние активного сопротивления психически больного приему пищи. Иногда к отказу от еды относят случаи, при которых пациенты не едят из-за снижения аппетита или «отсутствия волевых импульсов». Отказ от еды чаще наблюдается у больных шизофренией, аффективными психозами и нервной анорексией (в данном случае имеется в виду самостоятельная нозология, а не синдром нервной анорексии, развивающийся в рамках других психических расстройств) [2, 4, 8, 13, 18, 19]. Отказ от еды также описан у пациентов с некоторыми органическими поражениями головного мозга [2, 10, 20].

Пристальное внимание к психически больным, отказывающимся от еды, определяется опасными последствиями длительного голодания – истощением, нарушениями жизненно важных функций организма и смертью. Поэтому важна правильная тактика ведения таких пациентов. Кроме патогенетической терапии, которая направлена на ослабление выраженности психопатологических расстройств, определяющих отказ больных от приема пищи, большое значение имеет симптоматическое воздействие, направленное на предотвращение и восполнение дефицита в организме питательных веществ. Методы такого воздействия довольно разнообразны (табл. 2). Их индивидуальный выбор (в том числе в виде сочетания нескольких методов) зависит от того, какие психопатологические симптомы определяют отказ больного от еды, и от того, в какой степени выражен симптом отказа от еды. Некоторые из этих методов имеют историческое значение, другие применяются в современной психиатрической практике.

Таблица 1. Психопатологическая симптоматика, обуславливающая отказ психически больных от еды¹
Table 1. Psychopathological symptoms that cause food refusal in mentally ill patients¹

Галлюциаторно-бредовые синдромы	Депрессивный синдром	Кататонический синдром	Обсессивно-фобический синдром
<ul style="list-style-type: none"> • Бред отравления • Императивные слуховые галлюцинации (запрещающие есть) • Вкусовые галлюцинации • Обонятельные галлюцинации • Ипохондрический бред 	<ul style="list-style-type: none"> • Бред самообвинения • Суицидальные намерения («стремление умереть себя голодом», «умереть голодной смертью») • Ступор 	<ul style="list-style-type: none"> • Негативизм • Ступор 	<ul style="list-style-type: none"> • Страх проглотить острый предмет или поперхнуться² • Страх полноты – нервная анорексия³

Примечания. ¹Таблица составлена на основании обобщения данных из источников [1–18]. ²При страхе поперхнуться больные чаще едят жидкую или мелконарезанную пищу. ³При синдроме нервной анорексии полный отказ от еды наблюдается редко, но из-за длительности пищевых ограничений часто развивается кахексия.
Notes. ¹The table is based on the generalization of data from the references [1–18]. ²For fear of choking, the patients often eat liquid or finely chopped food. ³In anorexia nervosa, a complete food refusal is seen rarely, but cachexia frequently develops because of prolonged food restrictions.

Особое положение среди методов, направленных на предотвращение и восполнение дефицита питательных веществ в организме психически больных, отказывающихся от еды, занимает зондовое энтеральное питание. Оно используется в наиболее тяжелых (стойких) случаях отказа от приема пищи при неэффективности других, более простых для исполнения методик. Зондовое кормление не всегда является принудительной процедурой. Пациенты в состоянии кататонического ступора без негативизма «часто спокойно воспринимают» эту процедуру [3]. Для некоторых больных со слуховыми галлюцинациями, запрещающими есть, «насильственное кормление зондом оказывается вполне приемлемым выходом из положения, так как избавляет» их «от мучений голода и не делает» их «нарушителями обязательных приказаний» [4]. В настоящее время для применения доступны различные официальные смеси для зондового энтерального питания. Появление таких смесей стало прогрессом в решении проблемы кормления психически больных, отказывающихся от самостоятельного приема пищи (табл. 3; см. описания клинических наблюдений).

Пациент Ш., 50 лет. Психиатрический диагноз: «Органическое психотическое расстройство вследствие болезни Паркинсона (приема дофаминергических средств). Аффективно-бредовой синдром. F06.27».

Из анамнеза: наследственность психическими расстройствами неотягощена. В течение жизни был психически здоров. Получил образование. Служил в армии. Работал по специальности. Женат, есть взрослые дети. Алкоголем не злоупотреблял. Профессиональных вредностей не было. С 42 лет наблюдался неврологами в связи с болезнью Паркинсона. Лечился различными противопаркинсоническими средствами. Неврологическое состояние постепенно ухудшалось. Психическое состояние впервые резко изменилось год назад, что совпало с началом приема леводопы + бенсеразида. Дома «стал тревожным и малодоступным». Психиатрами не осматривался. Леводопы + бенсеразид были отменены. Поведение нормализовалось. Продолжил принимать пирибедил, амантадин, тригексифенидил. Полгода назад была начата терапия леводопой + карбидопой (Наком). Психическое состояние вновь резко ухудшилось. Стал тревожным. Говорил, что ему и его семье «что-

то угрожает». Отказывался выходить из дома. Считал, что люди на улице говорят о нем, «могут навредить». Рассказал, что его «сняли на видеокамеру и будут показывать по телевизору». Перестал общаться с родственниками. Нанес себе порезы на предплечье. Объяснил этот поступок тем, что «подумал», что жена его «бросила». Амбулаторно был осмотрен неврологом и психиатром. К терапии леводопой + карбидопой (Наком) и пирибедилом были присоединены кветиапин, клозапин и миансерин. Психическое состояние улучшилось. Продолжил лечение под наблюдением невролога. За 10 дней до поступления в нашу клинику был госпитализирован в неврологический стационар для подбора противопаркинсонической терапии. Лечился леводопой + карбидопой (Тремонорм), амантадином и миансерином. Спустя 7 дней «стал тревожным». В день поступления был остановлен, когда стоял на подоконнике в палате. Был направлен в психиатрический стационар.

Состояние при поступлении: передвигается очень медленно. Амимичен. Наблюдается сильный тремор, особенно в левой руке. Говорит тихо, часто неразборчиво, отдельными словами или короткими фразами. Точно называет дату. Понимает, что находится в психиатрическом отделении. Описывает, что «хотел убить себя». Считает, что это было связано с «приступом тревоги». Говорит, что «виноват», но не может пояснить, что означают его слова. При попытках разузнать о его состоянии подробнее становится недоступным, молчит, резко усиливается тревога. Повторяет: «позвонить жене». В отделении сидит или лежит, смотря в одну точку. Рост – 185 см, масса тела – 70 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 20,45 (норма).

Динамика состояния и лекарственное лечение: была начата терапия клозапином 50 мг/сут и диазепамом до 30 мг/сут. Продолжалась противопаркинсоническая терапия (по назначению невролога) леводопой + карбидопой (Тремонорм) 250+25 мг/сут. Психическое состояние продолжало ухудшаться. Стал полностью недоступным. Поговорить не удавалось. Нарастал негативизм. Отталкивал медицинских работников, подходящих к нему для осмотра и медицинских манипуляций. Почти все время лежал в кровати. Противился попыткам врачей, нянь и жены поднять его. В такие моменты становился еще более напряженным, усиливался тремор, отмечался гипергидроз кожи лица. Доза клозапина была увеличена до 100 мг/сут, доза леводопы + карбидопы (Тремонорм) был за-

Таблица 2. Методы предотвращения и компенсации дефицита питательных веществ в организме психически больных, стойко отказывающихся от еды¹

Table 2. Methods for preventing and compensating for nutrient deficiencies in mentally ill patients who persistently refuse to eat¹

«Психотерапия» (условно)	Стимуляция аппетита	Кратковременное симптоматическое ослабление психопатологической симптоматики	Принудительное введение питательных веществ
<ul style="list-style-type: none"> Убеждение и уговоры (повторные и терпеливые)^{2*} Привлечение к кормлению людей (персонала или близких), к которым больной относится наиболее благожелательно и доверительно[*] Кормление «с ложки», «из рук», в том числе «так, как кормят маленьких детей»^{3*} Оставление еды рядом с больным, в том числе на ночь^{4*} Пробование пищи медицинским работником в присутствии больного^{5*} Кормление «неотравленной» пищей⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> Пероральное применение «горечей»⁶ Внутривенное или подкожное введение гипертонического раствора натрия хлорида⁷ Подкожное введение «больших доз» изотонического раствора натрия хлорида⁸ Подкожное введение инсулина^{9*} 	<ul style="list-style-type: none"> Амитал-кофеиновое растормаживание (во время растормаживания удается накормить)^{10, 11, 12} Растормаживание при помощи метофеназина (френолона)¹³ Растормаживание при помощи диазепам и кофеина^{14*} 	<ul style="list-style-type: none"> Кормление «с ложки» (принудительно)^{15*} Кормление при помощи гуттаперчевого баллона¹⁶ Вызывание глотательного акта при принудительном кормлении «с ложки»¹⁷ «Питательные клизмы»¹⁸ Кормление через зонд[*] Внутривенное и подкожное введение глюкозы^{19*} Парентеральное введение витаминов[*] Внутривенное введение изотонического раствора натрия хлорида[*] Переливание крови Внутривенное введение специальных средств для парентерального питания, содержащих аминокислоты, жиры и углеводы^{20*}

Примечания. ¹Таблица составлена на основании обобщения данных из источников [1–7, 9, 12–19, 21–34]. ²Уговоры особенно эффективны у больных с депрессивной симптоматикой. ³Описана эффективность кормления «с ложки» и «из рук» при депрессивной симптоматике, бреде отравления, кататонии. ⁴Оставление пищи рядом с больным особенно эффективно при кататонической симптоматике, описана эффективность оставления пищи при ипохондрии. ⁵Пробование пищи и кормление «неотравленной» пищей (яйца в скорлупе, еда, принесенная родственниками из дома) полезны при бреде отравления. ⁶«Горечи» — препараты растительного происхождения, обладающие горьким вкусом, которые раздражают вкусовые рецепторы слизистой оболочки полости рта, усиливают секрецию желудочного сока и повышают аппетит. ⁷Введение 20–50 мл 10% раствора натрия хлорида ежедневно «до тех пор, пока больной не начнет есть сам». ⁸Разные авторы рекомендовали использовать различные дозы раствора натрия хлорида — 300 или 500–1000 мл. ⁹Разные авторы рекомендовали использовать различные диапазоны однократных доз инсулина: от 4 до 10 ЕД или от 10 до 20 ЕД. ¹⁰Растормаживание эффективно при кататоническом ступоре. ¹¹Обычно использовалась методика подкожного введения кофеина и внутривенного введения амобарбитала (амитала), но некоторые психиатры вводили амобарбитал ректально. ¹²Некоторые психиатры для того, чтобы накормить больного, использовали только амобарбитал без введения кофеина. ¹³Предлагалось использовать однократное внутримышечное введение невысоких доз метофеназина (0,5% — 1–2 мл). ¹⁴Современные авторы вместо амобарбитала рекомендуют внутривенно вводить диазепам (0,5% — 4–10 мл). ¹⁵При принудительном кормлении «с ложки» одной ложкой разжимают зубы, другой вливают пищу. ¹⁶Трубка гуттаперчевого баллона проводилась в полость рта «через отверстие, находящееся сзади коренных зубов». ¹⁷Глотательный акт вызывался при помощи прикладывания электродов близ угла нижних челюстей. ¹⁸Введение в толстую кишку смеси молока, сырых яиц, бульонов, глютаминовой кислоты, пептонов, глюкозы, жиров, витаминов, алкоголя и (для лучшего удержания смеси в кишке) опиатов. ¹⁹Применяются растворы глюкозы разных концентраций. ²⁰В настоящее время для применения доступно большое количество таких препаратов.

* — методы, которые применялись в клинической практике авторами статьи.

Notes. ¹The table is based on the generalization of data from the references [1–7, 9, 12–19, 21, 24–34]. ²Persuasion is particularly effective in patients with depressive symptoms. ³The efficiency of feeding with a spoon and out of hand in depressive symptoms, delirium of poisoning, and catatonia is described. ⁴Leaving food next to the patient is especially effective in catatonic symptoms; the efficiency of leaving food in hypochondria is described. ⁵Tasting food and feeding unpoisoned foods (eggs in the shell, food brought by relatives from home) is useful for delusions of poisoning. ⁶Bitter stuffs are herbal preparations with a bitter taste, which irritate taste buds, increase gastric juice secretion and appetite. ⁷The daily injection of 20–50 ml of 10% sodium chloride solution until the patient begins to eat himself. ⁸Different authors have recommended using different sodium chloride solution doses (300 or 500–1000 ml). ⁹Different authors have recommended using different ranges of single insulin doses (from 4 to 10 units or from 10 to 20 units). ¹⁰Disinhibition is effective in catatonic stupor. ¹¹The procedure for subcutaneous caffeine administration or intravenous amobarbital (sodium amytal) injection was usually used, but some psychiatrists administered amobarbital rectally. ¹²Some psychiatrists used amobarbital only without caffeine to feed the patient. ¹³A single intramuscular injection of small-dose meprobamate (0.5% — 1–2 ml) was proposed. ¹⁴Contemporary authors recommend intravenous diazepam (0.5% — 4–10 ml) instead of amobarbital. ¹⁵In forced feeding, the patient's teeth are parted with one spoon; food is poured with another. ¹⁶The tube of a gutta-percha balloon was inserted into the oral cavity through an opening located behind the molars. ¹⁷The act of swallowing was induced with the electrodes applied near the angle of the mandible. ¹⁸Administration of a mixture of milk, raw eggs, broths, glutamic acid, peptones, glucose, fats, vitamins, alcohol, and (for better intestinal mixture retention) opiates into the colon. ¹⁹Solutions with different glucose concentrations are used. ²⁰A large number of such drugs are currently available for use.

* — methods that were used by the authors of the article in clinical practice.

менен на Наком) была снижена (по согласованию с неврологом) до 187,5+18,75 мг/сут. После изменения терапии психическое состояние пациента стало улучшаться. Начал общаться, хотя коротко, отрывочно, односложно. Стал менее негативистичным. Вставал, ходил при поддержке жены или няни. При повторных попытках увеличения разовой дозы леводопы +

карбидопы (Накома) до 125+12,5 мг уже через несколько часов становился недоступным, но постоянно спрашивал: «Что происходит?». Состояние разрешалось после дополнительного однократного приема 25 мг клозапина, 10 мг диазепам и возвращения разовой дозы леводопы + карбидопы (Наком) до прежних величин — 62,5+6,25 мг.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Динамика пищевого и лекарственного поведения, кормление и введение лекарственных средств: в первые недели нахождения в отделении отказывался от еды и приема лекарств. При попытках накормить и дать лекарства через рот сжимал челюсти, отпалкивал врачей и медицинских сестер. В биохимическом анализе крови: альбумин — 30 г/л (норма — от 32 г/л), глюкоза — 3,5 ммоль/л (норма — от 4,1 ммоль/л). В общем анализе мочи: ацетон — положительно. Было начато кормление и введение лекарств через назогастральный зонд. Манипуляция проводилась при физической фиксации дважды в день — утром и вечером. После каждого кормления зонд удалялся в связи с попытками больного извлечь его самостоятельно. Использовалась смесь для зондового энтерального питания «Фрезубин ВП 2 ккал» 1000 мл/сут, бульоны, кисели, компот — 1000 мл/сут, в которые добавлялись лекарства, измельченные в порошок. В обеденное время лекарства, растворенные в воде, вводились в рот шприцем в условиях принудительного разжатия челюстей. Ежедневное зондовое кормление осуществлялось в течение 7 дней. Через 7 дней: масса тела — 72 кг, ИМТ — 21,04 (норма, повышение в сравнении с исходным значением). По мере улучшения психического состояния зондовое кормление постепенно было заменено на естественный способ приема пищи.

Исход стационарного лечения: находился в отделении 1,5 мес. В течение нескольких недель перед выпиской признаков психоза не выявлялось. Настроение было ровным. Ел и принимал лекарства сам. Состояние определялось яркой неврологи-

ческой симптоматикой и снижением когнитивных функций. Был выписан домой с рекомендацией лечения клозапином 75 мг/сут и леводопой + карбидопой 187,5+18,75 мг/сут.

Пациент С., 30 лет. Психиатрический диагноз: «Шизофрения непрерывная параноидная. Параноидный синдром (в анамнезе — острая парафрения). F20.006».

Из анамнеза: из родных к психиатрам никто не обращался. В детстве был непослушным. Воспитатели и учителя жаловались на его поведение, «срывал уроки». Поменял несколько школ. Учился удовлетворительно. После окончания школы поступил в вуз. Учебной обременен не был. Много времени проводил с друзьями, ходил в ночные клубы, выпивал, употреблял наркотики. Работал в коммерческой организации, которая принадлежала родителям. Психическое состояние резко изменилось 3 года назад. Увлёкся «шаманизмом», эзотерикой. Отказался от употребления алкоголя и наркотиков. Перестал работать и общаться с прежними друзьями. Много времени проводил за городом, «общался с природой», занимался «духовными поисками». Говорил родным, что находится под «наблюдением высшей силы», которая указывает ему «правильный жизненный путь». Стал есть только растительную пищу, а затем перешел на сыроедение. Год назад начал практиковать голодание. Утверждал, что это необходимо для «очищения души». Если после настойчивых долгих уговоров родителей что-то съедал, то сразу вызывал рвоту, объясняя это тем, что «засоряет желудок и душу», «в желудке образуется слизь», которая «засоряет организм и не дает возможности духовного роста». «Боролся со слизью» при помощи клизм и физических упражнений, но считал, что «слизь не уходит». Очень сильно похудел. После долгих уговоров родных согласился на госпитализацию в психиатрический стационар.

Состояние при поступлении: двигается медленно. Выглядит неряшливо. Выражение лица почти не меняется, но ожидается при расспросе о самочувствии. Сразу начинает вымаркиваться и сплевывать слюну. Делает это много раз. Поясняет: «Выходит слизь». Говорит, что она «скапливается в желудке». Показывает на верхнюю часть живота, просит врача послушать живот. Спрашивает: «Вы же слышите — это слизь?» Говорит, что «слизь образуется из-за еды». Много раз говорит, что ему нельзя есть, что он «на голоде». Описывает, что таким образом «очищает организм и душу». Долго и подробно описывает свой «путь к очищению души». Поясняет, что несколько лет назад к нему «явилась высшая сила», «она наказывала за отступление от голода». Говорит врачу, что ему нужен «свежий воздух и родниковая вода». Артериальное давление — 80/50 мм рт. ст, частота сердечных сокращений — 32 в 1 мин. Рост — 181 см, масса тела — 46 кг, ИМТ — 14,04 (дефицит). В биохимическом анализе крови: общий белок — 64 г/л (норма — от 66 г/л), мочевины — 11,7 ммоль/л (норма — до 7,2 ммоль/л), глюкоза — 3,5 ммоль/л (норма — от 4,1 ммоль/л), лептин — 0,2 нг/мл (норма — от 2,0 нг/мл). В общем анализе мочи: ацетон — положительно.

Динамика состояния и лекарственное лечение: было начато лечение галоперидолом с постепенным повышением дозы до 15 мг/сут и оланзапином с постепенным повышением дозы до 20 мг/сут, тиамином 500 мг/сут, глюкозой 10% 400 мл/сут, калия и магния аспарагинатом 20 мл/сут, инозином + никотиномидом + рибофлавином + янтарной кислотой 20 мл/сут. Все лекарства вводились парентерально. В первые недели активно высказывал идеи о голодании, пытался вызвать рвоту, зани-

Таблица 3. Пероральные смеси, вводимые психически больным, отказывающимся от еды

Table 3. Oral mixtures administered to mentally ill patients who refuse to eat

В прошлом ¹	В настоящее время
<ul style="list-style-type: none"> Смеси, приготовляемые непосредственно перед введением (молоко, бульон, сырые яйца, сливочное масло, сахар, соль, овощные и фруктовые соки, аскорбиновая кислота, иногда — алкоголь)² Официальная смесь «Белковый напиток»³ 	<ul style="list-style-type: none"> Различные официальные смеси, например «Фрезубин ВП 2 ккал»⁴, «Фрезубин ВП Энергия», «Фрезубин Оригинал», «Фрезубин Оригинал с пищевыми волокнами», «Фрезубин Энергия с пищевыми волокнами» и многие другие

Примечания. ¹Составлено на основании обобщения данных из источников [2, 5, 6, 12–14, 16, 26, 34]. ²Предпочтительно введение чуть более 1 л смеси 1 раз в сутки. ³Смесь применялась в 60-е годы XX в. и состояла из сыворотки крови крупного рогатого скота, сахарного сиропа, спирта ректификата и глицерина. ⁴«Фрезубин ВП 2 ккал» — высококалорийная и высокобелковая питательная смесь, содержащая белок, жирные кислоты, триглицериды, углеводы и комплекс витаминов. Своевременное начало применения «Фрезубина ВП 2 ккал» эффективно предотвращает развитие дефицита массы тела у больных, отказывающихся от еды (см. клинические наблюдения). У больных, у которых дефицит массы тела уже наступил, применение «Фрезубина ВП 2 ккал» позволяет в кратчайшие сроки достичь целевых показателей нутритивной терапии (см. клинические наблюдения).

Notes. ¹The table is based on the generalization of data from the references [2, 5, 6, 12–14, 16, 26, 34]. ²Administration of a little more than 1 liter of a mixture once a day is preferable. ³The mixture that consisted of bovine serum, sugar syrup, rectified alcohol, and glycerol was used in the 1960s. ⁴Fresubin VP 2 kcal is a high-calorie and high-protein nutritional mixture containing protein, fatty acids, triglycerides, carbohydrates, and a complex of vitamins. Timely initiation of Fresubin VP 2 kcal use effectively prevents underweight in patients who refuse to eat (see clinical observations). In patients who were underweight, the use of «Fresubin VP 2 kcal» allows the targets of nutrition therapy to be achieved in the shortest possible time (see clinical observations).

мался физическими упражнениями, просил поставить клизму. Постепенно стал спокойнее, перестал стремиться к физическим упражнениям. Затем ослабла яркость бредовых идей. Перестал вызывать рвоту и просить поставить клизму. Стал общаться на темы, не связанные с «голоданием».

Динамика пищевого и лекарственного поведения, кормление и введение лекарственных средств: в первые недели нахождения в стационаре на просьбы поесть и принять лекарства отвечал категорическим отказом, отталкивал медсестер, нянь и врачей. Было начато зондовое кормление. Назогастральный зонд устанавливали ежедневно на период кормления в условиях предварительной лекарственной седации (бромидгидрохлорфенилбензодиазепин парентерально). Использовали смесь для зондового энтерального питания «Фрезубин ВП 2 ккал» до 1000 мл/сут. По мере ослабления психопатологической симптоматики зондовое кормление постепенно заменялось естественным приемом пищи (в некоторые периоды осуществлялось докармливание через зонд). Через месяц после начала лечения ел самостоятельно. От перорального приема лекарств не отказывался. К этому моменту (т. е. за период зондового кормления) набрал массу тела. Через месяц после госпитализации: масса тела — 61,2 кг, ИМТ — 18,68 (норма). В дальнейшем эти показатели сохранились.

Исход стационарного лечения: находился в стационаре 3 мес. Перед выпиской бредовых идей не высказывал, ел и принимал лекарства сам и без уговоров, на первый план выступили признаки эмоционально-волевого снижения. Был выписан домой с рекомендацией продолжать амбулаторное лечение: оланзапин 20 мг/сут, галоперидол деканоат 50 мг в/м 1 раз в месяц.

Пациент М., 38 лет. Психиатрический диагноз: «Органическое поражение головного мозга, развившееся остро вследствие затяжной комы. Острый психоорганический синдром (“вегетативное состояние”). F06.89».

Из анамнеза: всю жизнь был психически здоров. Окончил школу. Получил среднее специальное образование. Успешно работал до последнего времени. Женат, есть двое детей. Год назад были диагностированы доброкачественная опухоль двенадцатиперстной кишки и фиброматоз поджелудочной железы. Проводились повторные оперативные вмешательства. Месяц назад поступил в хирургический стационар для очередной плановой операции. Вмешательство прошло успешно. После нее был экстубирован. Находился в ясном сознании. Через 3 дня после операции развилось коматозное состояние (был обнаружен утром медицинским персоналом). При проведении компьютерной томографии наблюдались «признаки отека головного мозга». В связи с угнетением дыхания был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Повторно консультирован различными специалистами. Через 20 дней был полностью отлучен от ИВЛ. Дышал сам. Отсутствовала речь. Инструкций не выполнял. Хаотично нецеленаправленно двигался на ограниченном пространстве. Самостоятельно не ел. На магнитно-резонансной томограмме наблюдалась «картина гипоксического повреждения головного мозга в подострой стадии, многочисленных очагов (до 3 мм), вероятно, сосудистого генеза». Получал терапию цитиколином, актовегином, холина альфосцератом, инозином + никотинамидом + рибофлавином + янтарной кислотой, карбамазепином. Находился на зондовом питании. Для продолжения лечения был переведен в психиатрическое отделение.

Состояние при поступлении: двигательно беспокоен. Постоянно находится в движении. На месте не удерживается. Садится, тут же встает. Сам пытается надеть тапки, но не может этого сделать. Предоставленный сам себе, идет по отделению, обходя препятствия. Садится на диван, встает, снова идет, вновь садится. На окружающих не реагирует. На оклики внимания не обращает. Периодически на лице появляются гримасы, которые усиливаются, если попытаться его остановить, когда идет. Контакт установить не удается. Речь отсутствует. Редко бессмысленно кричит, мычит. Иногда зевает. Агрессии к окружающим не проявляет. Себя не обслуживает. Нуждается в постоянном уходе. Физиологические отправления — в памперс. Спит спокойно. Рост — 178 см, масса тела — 68 кг, ИМТ — 21,46 (норма).

Динамика состояния и лекарственное лечение: в период нахождения в отделении проводилась терапия (одновременно или в разные периоды) цитиколином 2000 мг/сут парентерально, мексантином 20 мг/сут перорально, церебролизин 50 мл/сут парентерально, холина альфосцератом 1000 мг/сут парентерально, инозином + никотинамидом + рибофлавином + янтарной кислотой 20 мг/сут парентерально, рисперидоном 3 мг/сут перорально (для ослабления двигательного беспокойства). Назначение лекарственных средств осуществлялось на основании регулярных консилиумов психиатров, неврологов и реаниматологов. За время нахождения в отделении ослабли хаотичные движения.

Динамика пищевого и лекарственного поведения, кормление и введение лекарственных средств: в течение всего периода нахождения в отделении самостоятельно не ел. Накормить не удавалось, пищу не глотал. В биохимическом анализе крови: общий белок — 55 г/л (норма — от 57 г/л), альбумин — 29,9 г/л (норма — от 32 г/л). Кормление и пероральный прием лекарств осуществлялись через назогастральный зонд. Смена зонда проводилась каждые 3 дня. Использовали смесь для зондового энтерального питания «Фрезубин ВП 2 ккал» — 1000 мл/сут, бульоны, кисели, компот — 1000 мл/сут. Во время кормления хаотичные движения прекращались. Лежал абсолютно спокойно, исчезали гримасы. Меры физического сдерживания во время кормления не применялись.

Исход стационарного лечения. Находился в отделении 20 дней. Состояние перед выпиской — без значительных перемен (за исключением ослабления двигательного беспокойства). Масса тела — 70 кг, ИМТ — 22,09 (норма, повышение в сравнении с исходным значением).

Обсуждение

Представленные истории болезни ярко иллюстрируют проблему стойкого отказа от еды у пациентов психиатрического стационара. В настоящее время, конечно, вряд ли встречаются столь тяжелые случаи, которые описывались до появления психотропных средств, когда больные отказывались от еды месяцами или даже годами [3, 6, 8, 9, 29]. Однако клинический опыт свидетельствует о том, что отказ от приема пищи в течение нескольких недель (или более длительная невозможность ее приема — см. клиническое наблюдение пациента М.) не является редким для современной психиатрической практики. В связи с этим удивительным выглядит тот факт, что в современных фундаментальных руководствах по психиатрии (при огромном объеме изложенной в них информации, например при описании психических расстройств при очень редко встречающихся

соматических заболеваний) полностью отсутствуют разделы, посвященные вопросу отказа психически больных от еды [35–37]. Сложилась ли такая ситуация непреднамеренно или по определенным мотивам — остается только догадываться. Логичным представляется ее исправление в будущем в виде описания проблемы отказа психически больных от еды и особенно вопроса медицинской тактики в такой

ситуации в разделе «жизнеугрожающие состояния», или «расстройства пищевого поведения» / «расстройств, связанные с едой», или «уход за психически больными», поскольку практикующие психиатры, особенно молодые специалисты, сталкиваясь с тем или иным клиническим случаем, часто обращаются за помощью именно к фундаментальным изданиям по психиатрии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Корсаков СС. Курс психиатрии: Учебник. 3-е изд. Т. 1. Москва: Общество для пособия нуждающимся студентам Императорского Московского университета; 1913. 523 с. [Korsakov SS. *Kurs psikhiiatrii: Uchebnik* [Psychiatry Course: Textbook]. 3rd ed. Vol. 1. Moscow: Society for the Benefit of Needy Students of the Imperial Moscow University; 1913. 523 p. (In Russ.)].
2. Рыбаков ФЕ. Душевные болезни. Москва: Издание М.М. Аникина и А.С. Мокроусова; 1916. 488 с. [Rybakov FE. *Dushevnyye bolezni* [Mental illness]. Moscow: Edition of MM Anikin and AS Mokrousov; 1916. 488 p. (In Russ.)].
3. Осипов ВП. Курс общего учения о душевных болезнях. Берлин: Государственное издательство РСФСР; 1923. 723 с. [Osipov VP. *Kurs obshchego ucheniya o dushevnykh boleznyakh* [General Doctrine Course on Mental Illness]. Berlin: State Publishing House of the RSFSR; 1923. 723 p. (In Russ.)].
4. Гиляровский ВА. Психиатрия: Руководство для врачей и студентов. Москва—Ленинград: Государственное медицинское издательство; 1931. 660 с. [Gilyarovskiy VA. *Psikhiiatriya: Rukovodstvo dlya vrachey i studentov* [Psychiatry: A Guide for Physicians and Students]. Moscow — Leningrad: State Medical Publishing House; 1931. 660 p. (In Russ.)].
5. Гиляровский ВА. Психиатрия: Руководство для врачей и студентов. 4-е изд. Москва: Медгиз; 1954. 520 с. [Gilyarovskiy VA. *Psikhiiatriya: Rukovodstvo dlya vrachey i studentov* [Psychiatry: A Guide for Physicians and Students]. 4th ed. Moscow: Medgiz; 1954. 520 p. (In Russ.)].
6. Кербилов ОВ, Озеретский НИ, Попов ЕА, Снежневский АВ. Учебник психиатрии. Москва: Медгиз; 1958. 368 с. [Kerbikov OV, Ozeretskiy NI, Popov EA, Snezhnevskiy AV. *Uchebnik psikhiiatrii* [Psychiatry textbook]. Moscow: Medgiz; 1958. 368 p. (In Russ.)].
7. Авруцкий ГЯ. Неотложная помощь при психических заболеваниях. Москва: Медгиз; 1960. 88 с. [Avrutskiy GYA. *Neotlozhnaya pomoshch' pri psikhicheskikh zabolovaniyakh* [Urgent care for mental illness]. Moscow: Medgiz; 1960. 88 p. (In Russ.)].
8. Молохов АН. О кататонической форме шизофрении и ее проблематике. В кн.: Мо-
лохов АН, Златан БД, редакторы. Клиника шизофрении. Кишинев: Картя Молдовенячкэ; 1967. С. 19-34. [Molokhov AN. On the catatonic form of schizophrenia and its problems. In: Molokhov AN, Zlatan BD, editors. *Klinika shizofrenii* [Clinic of schizophrenia]. Kishinev: Kartya Moldovenyachke; 1967. P. 19-34 (In Russ.)].
9. Тинтук ММ. Об отказе от еды у кататоников. В кн.: Молохов АН, Златан БД, редакторы. Клиника шизофрении. Кишинев: Картя Молдовенячкэ; 1967. С. 113-8. [Tintyuk MM. Refusal to eat in catatonic people. In: Molokhov AN, Zlatan BD, editors. *Klinika shizofrenii* [Clinic of schizophrenia]. Kishinev: Kartya Moldovenyachke; 1967. P. 113-8 (In Russ.)].
10. Бреднев АГ. Кататонический ступор при атеросклерозе сосудов головного мозга. В кн.: Молохов АН, Златан БД, редакторы. Клиника шизофрении. Кишинев: Картя Молдовенячкэ; 1967. С. 198-203. [Brednev AG. Catatonic stupor in atherosclerosis of the cerebral vessels. In: Molokhov AN, Zlatan BD, editors. *Klinika shizofrenii* [Clinic of schizophrenia]. Kishinev: Kartya Moldovenyachke; 1967. P. 198-203 (In Russ.)].
11. Мейер НН. Лечение маниакально-депрессивных психозов. В кн.: Груле Г, Юнг Р, Майер-Гросс В, М. Мюллер М, редакторы. Клиническая психиатрия (перевод с нем., редактор Федотов ДД). Москва: Медицина; 1967. С. 102-18. [Meyer NN. Treatment of manic-depressive psychosis. In: Grule G, Jung R, Mayer-Gross V, Muller M, editors. *Klinicheskaya psikhiiatriya* [Clinical Psychiatry] (translated from Germ., editor Fedotov DD). Moscow: Medicine; 1967. P. 102-18 (In Russ.)].
12. Гращенко НИ, Снежневский АВ, редакторы. Справочник невропатолога и психиатра. 2-е изд. Москва: Медицина; 1968. 580 с. [Grashchenkov NI, Snezhnevskiy AV, editors. *Spravochnik nevropatologa i psikhiiatra* [Reference book of the neuropathologist and psychiatrist]. 2nd ed. Moscow: Medicine; 1968. 580 p. (In Russ.)].
13. Портнов АА, Федотов ДД. Психиатрия: Учебник. 3-е изд. Москва: Медицина; 1971. 472 с. [Portnov AA, Fedotov DD. *Psikhiiatriya: Uchebnik* [Psychiatry: Textbook]. 3rd ed. Moscow: Medicine; 1971. 472 p. (In Russ.)].
14. Смудевич АБ. Скорая и неотложная психиатрическая помощь. В кн.: Снежневский АВ, редактор. Справочник по психиатрии. Москва: Медицина; 1974. С. 297-306. [Smulevich AB. Ambulance and emergency psychiatric care. In: Snezhnevskiy AV, editor. *Spravochnik po psikhiiatrii* [Handbook of Psychiatry]. Moscow: Meditsina; 1974. P. 297-306 (In Russ.)].
15. Авруцкий ГЯ. Неотложная помощь в психиатрии. Москва: Медицина; 1979. 184 с. [Avrutskiy GYA. *Neotlozhnaya pomoshch' v psikhiiatrii* [Urgent care in psychiatry]. Moscow: Medicine; 1979. 184 p. (In Russ.)].
16. Смудевич АБ. Лечение психических болезней. В кн.: Снежневский АВ, редактор. Справочник по психиатрии. 2-е изд. Москва: Медицина; 1985. С. 264-300. [Smulevich AB. Treatment of mental illness. In: Snezhnevskiy AV, editor. *Spravochnik po psikhiiatrii* [Handbook of Psychiatry]. 2nd ed. Moscow: Meditsina; 1985. P. 264-300 (In Russ.)].
17. Эграс У. Расстройства пищевого поведения. В кн.: Шейдер Р, редактор. Психиатрия. 2-е изд. Москва: Практика; 1998. С. 88-98. [Egras U. Eating disorders. In: Shader R, editor. *Psikhiiatriya* [Psychiatry]. 2nd ed. Moscow: Praktika; 1998. P. 88-98 (In Russ.)].
18. Бройтигам В, Кристиан П, Рад М. Психосоматическая медицина. Москва: ГЭОТАР-Медицина; 1999. 376 с. [Broytigam V, Kristian P, Rad M. *Psikhosomaticheskaya meditsina* [Psychosomatic medicine]. Moscow: GEOTAR-Meditsina; 1999. 376 p. (In Russ.)].
19. Сухарева ГЕ. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. Т. 1. Москва: Медгиз; 1955. 460 с. [Sukhareva GE. *Klinicheskkiye lektzii po psikhiiatrii detskogo vozrasta* [Clinical lectures on child psychiatry]. Vol. 1. Moscow: Medgiz; 1955. 460 p. (In Russ.)].
20. Полянская ОВ, Куташов ВА. Клинический случай лечения постинсультной депрессии с расстройством сна и отказа пациента от еды. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2017;20(2):127-38. [Polyanskaya OV, Kutashov VA. A clinical case of the treatment of post-stroke depression with sleep disorder and patient refusal to eat. *Prikladnyye informatsionnyye aspekty meditsiny*. 2017;20(2):127-38 (In Russ.)].

21. Суханов СА. О меланхолии. Санкт-Петербург: Практическая медицина; 1906. 42 с. [Sukhanov SA. *O melankholii* [About melancholy]. St. Petersburg: Prakticheskaya meditsina; 1906. 42 p. (In Russ.).]
22. Машковский МД. Лекарственные средства. 6-е изд. Т. 1. Москва: Медицина; 1967. 708 с. [Mashkovskiy MD. *Lekarstvennyye sredstva* [Medicines]. 6th ed. Vol. 1. Moscow: Meditsina; 1967. 708 p. (In Russ.).]
23. Машковский МД. Лекарственные средства. 13-е изд. Т. 1. Москва: Медицина; 1997. 544 с. [Mashkovskiy MD. *Lekarstvennyye sredstva* [Medicines]. 13th ed. Vol. 1. Moscow: Meditsina; 1997. 544 p. (In Russ.).]
24. Серейский МЯ; редактор Посвянский ПБ. Терапия психических заболеваний. Москва: Центральный научно-исследовательский институт психиатрии МЗ РСФСР; 1948. 295 с. [Sereyskiy MYa; editor Posvyanskiy PB. *Terapiya psikhicheskikh zabolevaniy* [Therapy for mental illness]. Moscow: Central Research Institute of Psychiatry, Ministry of Health of the RSFSR; 1948. 295 p. (In Russ.).]
25. Серейский МЯ. Психические болезни. В кн.: Рафалкес СБ, редактор. Терапевтический справочник. 4-е изд. Т. 2. Москва: Медгиз; 1947. С. 75-123. [Sereyskiy MYa. Mental illness. In: Rafal'kes SB, editor. *Terapevicheskiy spravochnik* [Therapeutic reference book]. 4th ed. Vol. 2. Moscow: Medgiz; 1947. P. 75-123 (In Russ.).]
26. Сливко ИМ. Психические заболевания. В кн.: Родионов ПВ, редактор. Рецептурный справочник. Киев: Госмедиздат УССР; 1955. С. 77-87. [Slivko IM. Mental illness. In: Rodionov PV, editor. *Retsepturnyy spravochnik* [Prescription reference book]. Kiev: Gosmedizdat USSR; 1955. P. 77-87 (In Russ.).]
27. Жариков НМ, Тюльпин ЮГ. Психиатрия: Учебник. Москва: Медицина; 2000. 544 с. [Zharikov NM, Tyul'pin YuG. *Psikhiatriya: Uchebnik* [Psychiatry: Textbook]. Moscow: Meditsina; 2000. 544 p. (In Russ.).]
28. Тюльпин ЮГ. Неотложные состояния в психиатрии. В кн.: Иванец НН, Тюльпин ЮГ, Чирко ВВ, Кинкулькина МА. Психиатрия и наркология: Учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006. С. 629-47. [Tyul'pin YuG. Emergencies in psychiatry. In: Ivanets NN, Tyul'pin YuG, Chirko VV, Kinkul'kina MA. *Psikhiatriya i narkologiya: Uchebnik* [Psychiatry and Narcology: Textbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. P. 629-47 (In Russ.).]
29. Михеев ВВ, Невзорова ТА. Нервные и психические болезни: Учебник. Москва: Медгиз; 1953. 328 с. [Mikheyev VV, Nevzorova TA. *Nervnyye i psikhicheskkiye bolezni: Uchebnik* [Nervous and Mental Diseases: Textbook]. Moscow: Medgiz; 1953. 328 p. (In Russ.).]
30. Каплан НИ, Садок ВJ. Клиническая психиатрия: Пер. с англ., глав. ред. ТБ Дмитриева. Москва: ГЭОТАР-Медицина; 1998. 512 с. [Kaplan NI, Sadock BJ. *Klinicheskaya psikhia-triya* [Clinical Psychiatry]: Transl. from Engl. Editor Dmitriyeva TB. Moscow: GEOTAR-Meditsina; 1998. 512 p. (In Russ.).]
31. Каплан ГИ, Сэдок БДж. Клиническая психиатрия: Пер. с англ. Т. 2. Москва: Медицина; 1994. 528 с. [Kaplan HI, Sadock BJ. *Klinicheskaya psikhia-triya* [Clinical Psychiatry]: Transl. from Engl. Vol. 2. Moscow: Meditsina; 1994. 528 p. (In Russ.).]
32. Кекелидзе ЗИ, Чехонин ВП. Критические состояния в психиатрии (клинические и иммунохимические аспекты). Москва: Издательство ГНЦССП им. В.П. Сербского; 1997. 362 с. [Kekelidze ZI, Chekhonin VP. *Kriticheskiye sostoyaniya v psikhia-trii (klinicheskkiye i immunokhimicheskkiye aspekty)* [Critical conditions in psychiatry (clinical and immunochemical aspects)]. Moscow: Publishing house of V.P. Serbskiy National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology; 1997. 362 p. (In Russ.).]
33. Коркина МВ. Дисморфомания в подростковом и юношеском возрасте. Москва: Медицина; 1984. 224 с. [Korkina MV. *Dismorfomaniya v podrostkovom i yunosheskom vozraste* [Dysmorphomania in adolescence and adolescence]. Moscow: Meditsina; 1984. 224 p. (In Russ.).]
34. Голдовт ЮД, Урванцев ИФ, Чикин ОИ. Лекарственные препараты. 2-е изд., (ред. Урванцев ИФ). Минск: Издательство Академии наук БССР; 1961. 444 с. [Goldovt YuD, Urvantsev IF, Chikin OI. *Lekarstvennyye preparaty* [Medications]. 2nd ed. (Urvantsev IF, editor). Minsk: Izdatel'stvo Akademii nauk BSSR; 1961. 444 p. (In Russ.).]
35. Тиганов АС, редактор. Руководство по психиатрии. Т. 1. Москва: Медицина; 1999. 712 с. [Tiganov AS, editor. *Rukovodstvo po psikhia-trii* [Psychiatric Guide]. Vol. 1. Moscow: Meditsina; 1999. 712 s. (In Russ.).]
36. Тиганов АС, редактор. Руководство по психиатрии. Т. 2. Москва: Медицина; 1999. 784 с. [Tiganov AS, editor. *Rukovodstvo po psikhia-trii* [Psychiatric Guide]. Vol. 2. Moscow: Meditsina; 1999. 784 s. (In Russ.).]
37. Александровский ЮА, Незнанов НГ, редакторы. Психиатрия: Национальное руководство. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1008 с. [Aleksandrovskiy YuA, Neznanov NG, editors. *Psikhia-triya: Natsional'noye rukovodstvo* [Psychiatry: National Guidelines]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1008 p. (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.12.2020/26.01.2021/29.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Фрезениус Каби». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Fresenius-Kabi. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Данилов Д.С. <http://orcid.org/0000-0002-9589-3707>

Котик (Мацнева) М.Е. <https://orcid.org/0000-0002-8589-7990>

Яковлева И.И. <https://orcid.org/0000-0002-6516-2161>

Детские эквиваленты мигрени

Жмылёва П.В., Табеева Г.Р., Сергеев А.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

Мигрень — распространенное в педиатрической практике заболевание. Ее проявления у детей чрезвычайно разнообразны. Детские эквиваленты мигрени представляют собой группу различных по характеру расстройств, которые тесно связаны с мигренью и чаще наблюдаются у детей задолго до манифестации мигренозной головной боли. В клинической практике их верификация представляет значительные трудности, и это зачастую предопределяет использование неадекватных стратегий ведения этих пациентов. Между тем диагностика и подходы к лечению детских эквивалентов мигрени имеют свои особенности, знание которых может в значительной степени определять качество жизни пациентов. Рассматриваются современные представления о детских периодических синдромах и данные об их связи с мигренью, а также обсуждаются вопросы их диагностики и лечения.

Ключевые слова: детские эквиваленты мигрени; синдром циклической рвоты; абдоминальная мигрень; доброкачественное пароксизмальное головокружение; доброкачественный пароксизмальный тортиколиз; младенческая колика; альтернирующая гемиплегия детства.

Контакты: Гюзьял Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Жмылёва П.В., Табеева Г.Р., Сергеев А.В. Детские эквиваленты мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):94–100. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-94-100

Pediatric migraine equivalents

Zhmylyova P.V., Tabeeva G.R., Sergeev A.V.

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

Migraine is a common disease in pediatric practice. Its manifestations are extremely diverse in children. Pediatric migraine equivalents are a group of different disorders that are closely related to migraine and are more common in children long before the manifestation of migraine headache. Their verification presents significant difficulties in clinical practice, and this often predetermines the use of inadequate management strategies for these patients. Meanwhile, the diagnosis of and approaches to treating pediatric migraine equivalents have their own characteristics, the knowledge of which can significantly determine quality of life in patients. The paper considers modern ideas about pediatric periodic syndromes and data on their relationship to migraine and discusses the issues of their diagnosis and treatment.

Keywords: pediatric migraine equivalents; cyclic vomiting syndrome; abdominal migraine; benign paroxysmal vertigo; benign paroxysmal torticollis; infantile colic; alternating hemiplegia of childhood.

Contact: Guzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Zhmylyova PV, Tabeeva GR, Sergeev AV. Pediatric migraine equivalents. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):94–100. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-94-100

Мигрень — часто встречающееся в педиатрической практике расстройство, распространенность которого у детей в целом составляет 7,7% [1]. Ее представленность нарастает по мере взросления ребенка: так, среди детей 5–10 лет ее частота составляет около 5%, а у подростков — 15% [2]. В детском возрасте мальчики и девочки страдают мигренью с одинаковой частотой, но к пубертату она чаще встречается у девочек и ее распространенность достигает примерно того соотношения, наблюдаемого у женщин и мужчин во взрослой популяции [1]. Мигрень у детей оказывает значительное влияние на качество жизни, приводя к пропуску занятий в школе, снижению успеваемости и нарушению повседневного функционирования в целом [3]. Фенотипическое разнообразие мигрени у детей включает и самые разные эпизодические синдромы, которые рассматривают

как раннюю манифестацию мигрени. Их верификация и ранняя диагностика позволяют существенно оптимизировать стратегии ведения пациентов детского возраста. Значение выявления этих состояний важно для предотвращения использования неоправданных и инвазивных диагностических тестов и процедур, а также неэффективных методов лечения.

Особенности мигрени у детей

Течение мигрени в детском возрасте имеет много особенностей и клинических вариантов, с чем связан низкий уровень ее диагностики. Диагностика мигрени у детей является клинической и не опирается только на формальные критерии, но также предполагает учет множества ее форм у детей. В целом у педиатрических пациентов диагноз миг-

рени устанавливается с использованием диагностических критериев мигрени у взрослых в соответствии с Международной классификацией головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) [4], однако учитывают ряд ключевых отличий. Так, у взрослых мигрень длится от 4 до 72 ч, а у педиатрических пациентов ее продолжительность может составлять всего 2 ч. Односторонняя локализация боли типична для мигрени у взрослых пациентов, однако более 80% детей и подростков имеют двусторонние симптомы. Ключевым диагностическим признаком мигрени у ребенка может стать осмофобия, встречающаяся у 34,6% пациентов [5]. Кроме того, у детей часто отмечаются краниальные автономные симптомы (покраснение и потливость лица, слезотечение); по крайней мере один вегетативный симптом во время приступа мигрени испытывают 2/3 пациентов [5]. Дети и подростки также часто имеют пред- и постприступные проявления. Продромальные симптомы (астения, раздражительность, подавленность, зевота, учащенное мочеиспускание, фотофобия, тошнота, напряжение в шее) отмечают около 2/3 детей, а симптомы постдромального периода, которые схожи с продромальными проявлениями, наблюдаются более чем у 80% пациентов [5]. Наряду с этим мигрень у детей отличается высокой коморбидностью с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, циркадным течением с учащением приступов в осенне-зимний период, влиянием экзогенных триггеров [6]. По мере взросления ребенка частота приступов головной боли при мигрени меняется. Сорокалетнее наблюдение за течением мигрени у детей [7] показало, что, при среднем возрасте начала мигрени 6 лет, в пубертатном периоде 62% детей отмечали полный регресс головной боли по крайней мере на 2 года, и примерно у 33% из них атаки возобновились в последующие 6 лет. Таким образом, спустя 30 лет 60% участников исследования продолжали испытывать приступы мигрени [7].

Важной особенностью мигрени детского возраста является наличие характерных форм заболевания, которые не только широко распространены у детей, но и могут иметь разнообразные проявления и при этом не всегда сопровождаться головной болью. Речь идет о периодических синдромах детства, которые ранее называли «предшественниками» мигрени.

Эпизодические синдромы, ассоциированные с мигренью, у детей

В педиатрической практике врачам часто приходится сталкиваться с кажущимися необъяснимыми с медицинской точки зрения клиническими феноменами. К ним, в частности, относятся так называемые эпизодические синдромы, возможно ассоциированные с мигренью (ЭСАМ). Этот термин используется в МКГБ-3, заменив ранее существовавшие термины: «детские эквиваленты мигрени», «детские периодические синдромы», «периодические синдромы детства» [4]. Хотя исторически эти синдромы описывались как расстройства исключительно детского возраста, в настоящее время известно, что они могут наблюдаться и у взрослых. ЭСАМ представляют собой группу заболеваний, характеризующихся ограниченными временными рамками, которые возникают регулярно в течение нескольких лет у клинически здоровых с других точек зрения детей. Все ЭСАМ имеют сходную длительность, доброкачественное течение, могут дебютировать в младенческом

возрасте с устойчивым течением на протяжении нескольких лет. При этих заболеваниях, как правило, не выявляется органической причины рецидивирующих клинических феноменов. Описаны случаи, когда во время длительного наблюдения у пациента происходила трансформация одного синдрома в другой [6].

В МКГБ-3 ЭСАМ включены как «группа наблюдаемых у детей расстройств, которые связаны с высокой вероятностью развития в последующем мигренозной головной боли» [4]. К этим синдромам относят рекуррентные желудочно-кишечные расстройства (синдром циклической рвоты – СЦР; абдоминальная мигрень – АМ), доброкачественный пароксизмальный тортиколиз (ДПТ), доброкачественное пароксизмальное головокружение (ДПГ). Еще два состояния: младенческая колика (МК) и альтернирующая гемиплегия детства (АГД) – описаны в приложении МКГБ-3 (см. таблицу) [5].

Кроме вышеупомянутых расстройств в качестве потенциальных предшественников мигрени у детей также рассматриваются такие частые состояния, как синдром укачивания, периодические расстройства, ассоциированные со сном (снохождение, сноговорение, ночные кошмары и бруксизм) [5]. Верификация ЭСАМ крайне важна не только с точки зрения адекватной терапии, но и с позиций долгосрочного прогноза течения заболевания.

Синдром циклической рвоты. СЦР характеризуется повторяющимися эпизодами интенсивной рвоты, разделенными асимптомными периодами. СЦР обычно начинается в возрасте от 4,8 до 5,2 года [8], а средний возраст на момент постановки диагноза составляет 8,2–9,5 года [9]. СЦР среди детей чаще встречается у девочек (86%) [10]. Семейная история мигрени отмечается у 27–82% пациентов с СЦР [11].

СЦР характеризуется эпизодическими приступами сильной тошноты и рвоты с предсказуемо циклическим возникновением эпизодов и полным устранением симптомов между приступами [12]. Распространенность заболевания в целом составляет 3,5% [13], среди детей школьного возраста – до 2% [14]. К настоящему времени накоплены данные о возможности развития СЦР у взрослых [15].

Течение эпизода СЦР напоминает течение мигренозного приступа. Эпизод может начинаться с продромальных симптомов. Приступный период сопровождается сильной тошнотой и бледностью, рвотой, которая сохраняется до фазы восстановления и полного разрешения приступа [16]. До 75% детей отмечают появление приступов в интервале с полуночи до раннего утра [17, 18]. Рвота наиболее интенсивна в течение первого часа: средняя частота в начале приступа – до 6 раз в час, затем она снижается в течение последующих 4–8 ч [19, 20]. В приступный период у 75% детей наблюдаются вялость, бледность, продолжающаяся тошнота, рвота и боль в животе [11]. Приступы у детей в среднем возникают примерно один раз в месяц, и таких эпизодов бывает до 7–8 в год [10], а длительность одного эпизода может достигать 3–4 дней [17]. Более 75% детей с СЦР отмечают влияние таких провоцирующих факторов, как стресс, некоторые продукты питания, физическая активность, инфекции [14].

Лечение СЦР предполагает привлечение нефармакологических подходов, включая коррекцию образа жизни и соблюдение диеты. Во время приступа нужно рекомендо-

*Эпизодические синдромы, ассоциированные с мигренью, у детей [5]
Pediatric episodic syndromes associated with migraine [5]*

Синдром	Возраст	Клинические характеристики	Длительность эпизода	Сопровождающие симптомы
СЦР	4–9 лет	Эпизоды повторной рвоты	От нескольких часов до нескольких дней	Рвота до 4 раз в час Атаки от 1 ч до 10 сут
АМ	4–7 лет	Эпизоды умеренной/сильной тупой боли	То же	Анорексия, тошнота, бледность кожи
ДПГ	Ранний детский (2–4 года)	Внезапное начало с симптомов атаксии и головокружения	От нескольких минут до нескольких часов	Нистагм, атаксия, рвота, бледность кожи, возбуждение. Аудиометрия и вестибулярные функции между приступами без изменений
ДПТ	Ранний младенческий (2–5 мес)	Эпизоды поворота головы с регулярными интервалами	От нескольких минут до нескольких дней	Раздражительность, атаксия, побледнение, слабость, рвота. Мутация гена <i>SACNA1A</i>
МК	Младенческий (чаще в 6 нед)	Сильный плач	≥3 ч в день в день на протяжении >3 дней в неделю	Часто выявляется мигрень у матери
АГД	Младенческий (до 18 мес)	Эпизоды альтернирующей гемиплегии	От нескольких минут до нескольких дней	Энцефалопатия, пароксизмальные приступы дистонии или хорей, вегетативные расстройства Мутации гена <i>ATPIA3</i>

вать прием большого количества жидкости, а при необходимости следует проводить инфузионную терапию. В приступный период также целесообразно назначение противорвотных средств в соответствии с возрастом ребенка [21–23]. В случае тяжелых приступов можно рассмотреть возможность применения подкожного или интраназального введения суматриптана или золмитриптана. Профилактическая терапия может быть рассмотрена у тех детей, которые страдают тяжелыми или дезадаптирующими приступами. Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), традиционно у детей используют амитриптилин, коэнзим Q10, рибофлавин, L-карнитин, флунаризин, топирамат и пропранолол [6].

Абдоминальная мигрень. АМ – самая частая форма ЭСАМ (до 50% всех случаев), ее распространенность в педиатрической практике достигает 2–4% среди детей школьного возраста (3–15 лет) [24, 25]. Девочки страдают чаще, чем мальчики (3:2) [24]. Семейная история мигрени выявляется в 65–90% случаев [26].

АМ характеризуется приступами болей в животе, которые длятся от нескольких часов до нескольких дней. Средняя частота приступов АМ у детей составляет 14 эпизодов в год, а средняя продолжительность атаки – 17 ч. В 72% случаев приступы носят выраженный характер и нарушают функциональную активность пациента [24, 27]. В 14% случаев приступ начинается с продромальных явлений в виде поведенческой раздражительности. Боль не имеет четкой локализации, чаще она двусторонняя, по средней линии (65–80%) или диффузная (16%). Приступы разной длительности (от 2 до 72 ч) и с разной интенсивностью боли, часто сопровождаются тошнотой (73–91%), рвотой (35–50%) или анорексией (91%). Следует отметить, что собственно головная боль часто не возникает во время этих эпизодов.

Естественное течение АМ имеет одну важную закономерность: у подавляющего большинства детей с нею позже развиваются мигренозные головные боли [6]. Приступы АМ и мигрени имеют много общих черт: пароксизмальный характер, доброкачественное течение, высокая степень дезадаптации во время приступа, похожее влияние провоцирующих факторов. Наиболее частыми триггерами АМ являются стресс, смена климата, яркий свет и употребление некоторых пищевых продуктов.

Лечение АМ следует начинать с выявления и возможного контроля триггерных факторов. Рекомендована диета с низким содержанием лактозы, а также с ограничением шоколада, какао, цитрусовых, кофеина, сыра, красителей и ароматизаторов, глутамата натрия, изюма и винограда [28]. Традиционно применяемые в детской практике анальгетики (парацетамол или ибупрофен) обладают недостаточной эффективностью при АМ. Возможно, это связано с явлениями гастростаза в приступе АМ, который препятствует абсорбции лекарств. Поэтому целесообразно применение противорвотных средств и регидратации. Данных об эффективности специфических антимигренозных средств, таких как суматриптан, для купирования приступов АМ к настоящему времени нет. При этом имеются наблюдения, что злоупотребление лекарственными средствами может усугубить течение АМ, поэтому следует ограничивать применение анальгетиков для купирования ее приступов [29]. В случаях частых и упорных приступов АМ пациентам должно быть назначено профилактическое лечение. С этой целью чаще применяют пизотифен, пропранолол, флунаризин и ципрогептадин [6]. Длительное (10 лет) наблюдение за детьми с АМ показало, что у 40% из них симптомы АМ персистируют в пубертате, у 60% – в позднем подростковом возрасте и у 70% в последующие годы развивается типичная мигренозная цефалгия [30].

Доброкачественное пароксизмальное головокружение.

ДПГ проявляется повторяющимися эпизодами головокружения с ощущением вращения пациента или окружающих предметов, без потери сознания, без неврологических и слуховых нарушений и с полным восстановлением между атаками [31]. Вестибулярное головокружение является частым симптомом, который сопровождает мигрень у взрослых, но не менее часто эти нарушения возникают у детей. Клинически эпизоды ДПГ характеризуются ощущением неустойчивости, которое сопровождается нистагмом, рвотой, бледностью кожных покровов, атаксией, иногда страхом [32]. В ходе некоторых приступов может возникать односторонняя пульсирующая головная боль. Наиболее частым триггерным фактором, провоцирующим приступы ДПГ, является переутомление; облегчают эти состояния отдых и сон.

Типичный возраст возникновения ДПГ – от 2 до 5 лет [31]. У маленьких детей атаки начинаются внезапно и обычно длятся от нескольких минут до нескольких часов [33]. ДПГ выявляется приблизительно у 14% детей с головокружением [34]. У некоторых детей эти приступы проходят в пределах 2 лет после дебюта [32], в 20% случаев ДПГ к 7 годам развивается типичная картина мигрени [33]. Связь ДПГ с мигренью является более очевидной, если иметь в виду не только «перекрытие» клинической феноменологии этих двух состояний, но и высокую частоту случаев их возникновения в рамках одного приступа.

Лечение этих состояний не разработано. Несмотря на отдельные успешные попытки применения антимигренозных средств, специальных РКИ их эффективности у пациентов с ДПГ не проводилось. Учитывая, что атаки чаще всего длятся лишь несколько минут, их купирование не представляется возможным. При частых эпизодах стоит рассматривать возможность проведения превентивной терапии. С этой целью детям чаще назначают гептадин и пропранолол, которые имеют благоприятный профиль безопасности в детском возрасте и эффективность которых изучалась в РКИ [35].

Доброкачественный пароксизмальный тортиколиз.

ДПТ – это эпизоды поворота головы в сторону, которые возникают у ребенка с регулярными интервалами. ДПТ считается весьма редким относительно других эпизодических синдромов и встречается в педиатрической практике только в 2,4% случаев [25]. ДПТ обычно начинается в младенчестве и разрешается к дошкольному возрасту. Ребенок испытывает стереотипные пароксизмы тортиколиза в младенчестве и раннем детстве. Эпизоды могут длиться от нескольких минут или дней до недели и возникают с определенной периодичностью (например, ежемесячно) [36, 37].

Сопутствующие симптомы могут включать раздражительность, бледность, рвоту, атаксию [37]. ДПТ может быть причиной грубой задержки моторного развития. ДПТ, как правило, начинает улучшаться к двум годам, а к трем или четырем годам уже полностью проходит [37]. У многих детей впоследствии формируется мигренозная головная боль, а семейный анамнез мигрени выявляется у 55% детей с ДПТ [36]. В некоторых случаях генетическая связь между ДПТ, ДПГ младенчества, детской и семейной гемиплегической мигренью связана с мутацией в гене *SACNA1A* [38, 39], реже – в гене *PRRT2* [40]. Вероятность

выявления мутации *SACNA1A*, по-видимому, выше в тех случаях, когда имеется семейная история гемиплегической мигрени, эпизодическая атаксия или пароксизмальный нистагм [41].

Лечение ДПТ не разработано, поскольку, ввиду редкости синдрома, РКИ не проводились. Если приступы ДПТ становятся частыми или тяжелыми, может быть показано купирование приступов или профилактическое лечение. Учитывая тот факт, что у младенцев с более продолжительными приступами может отмечаться задержка моторного развития, эта группа пациентов нуждается в тщательном наблюдении. Имеются описания профилактической эффективности топирамата в дозе 2–4 мг/кг в день в тяжелых случаях заболевания. Для лечения острых состояний можно рассмотреть применение нестероидных противовоспалительных препаратов и противорвотных средств у младенцев более старшего возраста [25].

Младенческая колика. МК – рецидивирующие эпизоды чрезмерного плача и беспокойства у здорового и сытого младенца. Обычно это расстройство начинается в первые несколько недель жизни, достигает пика в возрасте 6 нед и регрессирует по достижении 3–4-месячного возраста ребенка. Предполагается, что МК возникает примерно у 5–19% младенцев, с одинаковой представленностью у мальчиков и девочек [42]. Согласно критериям МКГБ-3 диагноз МК рассматривается в случае наличия у ребенка с момента рождения до 4-месячного возраста рецидивирующих эпизодов раздражительности, беспокойства или плача длительностью ≥ 3 ч в день, которые возникают с частотой ≥ 3 дней в неделю на протяжении ≥ 3 нед.

Этиология МК не известна, тем не менее в нескольких ретроспективных исследованиях выявлена их закономерная связь с мигренью [42]. При этом попытки выявить какую-либо патологию желудочно-кишечного тракта у пациентов с МК оказались безуспешными [43]. Ряд авторов придерживаются мнения о возможной роли в их происхождении нарушений микрофлоры кишечника [44]. Вероятность развития мигрени более чем в пять раз выше у младенцев с коликами в анамнезе по сравнению с детьми соответствующего возраста без колик [45].

Лечение МК является трудной задачей, и применение традиционных антимигренозных средств в этой возрастной группе не изучалось. С целью понимания причин плача и беспокойства ребенка необходимо информировать родителей о связи между МК и мигренью, а также о благоприятном прогнозе этого расстройства. Во время эпизода МК целесообразно применение поведенческих стратегий, используемых во время приступа мигрени у детей: обеспечить покой, ограничить влияние света, шума и резких запахов, покормить ребенка грудью [46, 47].

Альтернирующая гемиплегия детства. АГД – редкое неврологическое заболевание, возникающее у детей до 18 мес. Клинически АГД проявляется преходящими эпизодами альтернирующей гемиплегии, тетраплегии, которые часто сопровождаются нистагмом и перемежающимися тоническими и дистоническими феноменами [48]. Нередко этим расстройствам сопутствуют глазодвигательные нарушения и автономные симптомы (одно- или двусторонний мидриаз, покраснение или побледнение кожи), которые могут быть изолированными или входить в клиническую картину атак гемиплегии. Пароксизмы обычно

провоцируются эмоциональными переживаниями, физической активностью, воздействием яркого света, звуков, горячей воды или употреблением специфических пищевых продуктов [48].

Расстройство характеризуется высокой вариабельностью клинических проявлений, продолжительности и частоты пароксизмов: даже у одного и того же пациента продолжительность эпизодов может составлять от нескольких минут до нескольких дней, и они могут возникать несколько раз в день [49]. В типичных случаях АГД возникает в возрасте от 3 до 5 мес, хотя описаны случаи дебюта заболевания в интервале от неонатального периода до 4-летнего возраста [48]. Примерно у 50% пациентов с АГД развиваются фокальные или генерализованные эпилептические припадки, часто резистентные к антиконвульсантам [50, 51], нередко случаи повторных рефрактерных эпилептических статусов [52].

Наиболее драматическое проявление заболевания — нарушения развития ребенка, среди которых наиболее часто встречаются задержка речи, когнитивный дефицит и поведенческие нарушения разной степени выраженности, реже наблюдаются дизартрия, атаксия, хорей, дистония [48].

Около 70% случаев АГД обусловлены мутацией в гене *ATP1A3*, кодирующем $\alpha 3$ -субъединицу Na^+/K^+ АТФ-азы [53]. Мутации гена *ATP1A3* вызывают и другие неврологические заболевания: мозжечковую атаксию, арефлексию, атрофию зрительного нерва и синдром нейросенсорной тугоухости [54]. Развитие генетических исследований в последние годы привело к описанию новых фенотипов, связанных с мутациями *ATP1A3*, которые позволяют объяснять высокую клиническую сопряженность АГД с определенными неврологическими расстройствами.

Для облегчения симптомов АГД в клинической практике применяют флунаризин, бензодиазепины, карбамазепин, барбитураты и вальпроевую кислоту. Так, замечено, что флунаризин и бензодиазепины в большей степени улучшают симптомы дистонии или пареза. Профилактическое лечение флунаризином снижает продолжительность, тяжесть и частоту приступов гемиплегии у 80% пациентов с АГД [55]. Учитывая генетическую природу большинства случаев АГД, дальнейшие исследования молекулярных механизмов, лежащих в основе нарушений функции белка *ATP1A3*, необходимы для разработки новых терапевтических подходов.

Другие периодические расстройства также часто рассматриваются у детей разного возраста в качестве возможных предшественников мигрени. Среди них такие состояния, как синдром укачивания, а также частые у детей фено-

мены, ассоциированные со сном: снохождение (сомнамбулизм), сноговорение, ночные кошмары, бруксизм. Их взаимоотношения с мигренью носят различный характер. Так, синдром укачивания весьма распространен среди пациентов с мигренью: примерно 2/3 детей с мигренью склонны к повторяющимся эпизодам укачивания, а вестибулярная стимуляция является установленным триггером мигренозной головной боли [56]. Их сопряженность может быть объяснена общими патофизиологическими механизмами гиперактивности стволовых систем и тесными взаимоотношениями процессов контроля боли и вегетативной регуляции [56]. Нарушения паттерна сна также являются хорошо известным триггером приступов мигрени как у взрослых, так и у детей. У последних также известна ассоциация парасомний (снохождение, сноговорение, ночные кошмары, бруксизм) с мигренозной головной болью [57]. Хотя эти расстройства не рассматриваются в МКГБ-3 как ЭСАМ, тем не менее их тесные взаимоотношения с мигренью являются предметом многочисленных исследований. Кроме того, рекомендации ведения пациентов с парасомниями часто обсуждаются как эффективные стратегии лечения головной боли у детей [58]. Эта проблема нуждается в дальнейших исследованиях, что, по-видимому, позволит существенно улучшить исходы лечения мигрени у этой группы пациентов.

Заключение

Мигрень — весьма распространенное в педиатрической практике заболевание. У детей ее проявления чрезвычайно разнообразны. Уникальными для детской популяции являются фенотипически разные формы ЭСАМ, которые имеют схожие с мигренью паттерны: пароксизмальность, периодичность, полный регресс симптомов, зависимость от определенных триггеров, а в некоторых случаях — эффективность антимигренозной терапии. Сложность выявления ЭСАМ заключается в том, что в подавляющем большинстве случаев отсутствуют жалобы на головную боль. Основой для их диагностики должны служить критерии МКГБ-3, которые являются надежным инструментом стандартизации диагностического подхода и представляют собой «золотой стандарт» для диагностики мигрени и эпизодических синдромов у детей. Это позволит избежать ошибок в диагностике детских периодических синдромов и, соответственно, использования неоправданных диагностических процедур и неоптимальных методов лечения. Одновременно адекватная диагностика ЭСАМ будет способствовать более рациональному использованию разработанных подходов к ведению этих пациентов и стимулировать дальнейший поиск рациональных способов их лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, et al. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Dec;52(12):1088-97. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03793.x. Epub 2010 Sep 28.

2. Victor TW, Hu X, Campbell JC, et al. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia*. 2010 Sep;30(9):1065-72. doi: 10.1177/0333102409355601. Epub 2010 Mar 12.

3. Arruda MA, Bigal ME. Migraine and migraine subtypes in preadolescent chil-

dren: association with school performance. *Neurology*. 2012 Oct 30;79(18):1881-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f812

4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202

5. Greene K, Irwin SL, Gelfand AA. Pediatric Migraine An Update. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):815-33. doi: 10.1016/j.ncl.2019.07.009. Epub 2019 Aug 31.
6. Табеева ГН, Яхно НН. Мигрень. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 684 с. [Tabeyeva GN, Yakhno NN. *Migren'* [Migraine]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 684 p. (In Russ.)].
7. Bille B. A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia*. 1997 Jun;17(4):488-91; discussion 487. doi: 10.1046/j.1468-2982.1997.1704488.x
8. Catto-Smith AG, Ranuh R. Abdominal migraine and cyclical vomiting. *Semin Pediatr Surg*. 2003 Nov;12(4):254-8. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2003.08.006
9. Lagman-Bartolome AM, Lay C. Pediatric migraine variants: a review of epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Jun;15(6):34. doi: 10.1007/s11910-015-0551-3
10. Lin YP, Ni YH, Weng WC, Lee WT. Cyclic vomiting syndrome and migraine in children. *J Formos Med Assoc*. 2011 Jun;110(6):382-7. doi: 10.1016/S0929-6646(11)60056-9
11. Lee LY, Abbott L, Moodie S, Anderson S. Cyclic vomiting syndrome in 28 patients: demographics, features and outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Aug;24(8):939-43. doi: 10.1097/MEG.0b013e328354fc83
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul;33(9):629-808. doi: 10.1177/0333102413485658
13. Abu-Arafeh I, Russell G. Cyclical vomiting syndrome in children: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995 Nov;21(4):454-8. doi: 10.1097/00005176-199511000-00014
14. Drumm BR. Cyclical vomiting syndrome in children: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995 Nov;21(4):454-8. doi: 10.1097/00005176-199511000-00014
15. Lee LYW, Abbott L, Mahlangu B, et al. The management of cyclic vomiting syndrome: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Sep;24(9):1001-6. doi: 10.1097/MEG.0b013e328355638f
16. Li B, Lefevre F, Chelimsky GG, et al. North American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(3):379-93. doi: 10.1097/MPG.0b013e318173ed39
17. Rashed H, Abell TL, FAMILONI BO, Cardoso S. Autonomic function in cyclic vomiting syndrome and classic migraine. *Dig Dis Sci*. 1999 Aug;44(8 Suppl):74S-78S.
18. Haghghat M, Rafie SM, Dehghani SM, et al. Cyclic vomiting syndrome in children: Experience with 181 cases in southern Iran. *World J Gastroenterol*. 2007 Mar 28;13(12):1833-6. doi: 10.3748/wjg.v13.i12.1833
19. Boles RG, Chun N, Senadheera D. Cyclic vomiting syndrome and mitochondrial DNA mutations. *Lancet*. 1997 Nov 1;350(9087):1299-300. doi: 10.1016/S0140-6736(05)62477-4
20. Lewis ML, Palsson OS, Whitehead WE, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. *J Pediatr*. 2016 Oct;177:39-43.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.008. Epub 2016 May 4.
21. Li B, Balint J. Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder. *Adv Pediatr*. 2000;47:117-60.
22. Singhi SC, Shah R, Bansal A, Jayashree M. Management of a child with vomiting. *Indian J Pediatr*. 2013 Apr;80(4):318-25. doi: 10.1007/s12098-012-0959-6. Epub 2013 Jan 23.
23. Li BUK. Treating Cyclic Vomiting Syndrome in the Emergency Department: Sooner Appears Better. *J Pediatr*. 2020 Dec 26;S0022-3476(20)31576-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.12.066. Online ahead of print
24. Carson L, Lewis D, Tsou M, et al. Abdominal migraine: An underdiagnosed cause of recurrent abdominal pain in children. *Headache*. 2011 May;51(5):707-12. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01855.x. Epub 2011 Mar 11.
25. Tarantino S, Capuano A, Torriero R, et al. Migraine equivalents as part of migraine syndrome in childhood. *Pediatr Neurol*. 2014 Nov;51(5):645-9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.018. Epub 2014 Jul 22.
26. Rothner AD, Parikh S. Migraine variants or episodic syndromes that may be associated with migraine and other unusual pediatric headache syndromes. *Headache*. 2016 Jan;56(1):206-14. doi: 10.1111/head.12750
27. Roberts JE, Deshazo RD. Abdominal migraine, another cause of abdominal pain in adults. *Am J Med*. 2012 Nov;125(11):1135-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.06.008. Epub 2012 Aug 30.
28. Russell G, Abu-Arafeh I, Symon DNK. Abdominal migraine: evidence for existence and treatment options. *Paediatr Drugs*. 2002;4(1):1-8. doi: 10.2165/00128072-200204010-00001
29. Newman LC, Newman EB. Rebound Abdominal Pain: Noncephalic pain in abdominal migraine is exacerbated by medication overuse. *Headache*. 2008 Jun;48(6):959-61. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01126.x. Epub 2008 May 9.
30. Dignan F, Abu-Arafeh I, Russell G. The prognosis of childhood abdominal migraine. *Arch Dis Child*. 2001 May;84(5):415-8. doi: 10.1136/adc.84.5.415
31. Batuecas-Caletrio A, Martin-Sanchez V, Cordero-Civantos C, et al. Is benign paroxysmal vertigo of childhood a migraine precursor? *Eur J Paediatr Neurol*. 2013 Jul;17(4):397-400. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.01.006. Epub 2013 Feb 21.
32. Krams B, Echenne B, Leydet J, et al. Benign paroxysmal vertigo of childhood: long-term outcome. *Cephalalgia*. 2011 Mar;31(4):439-43. doi: 10.1177/0333102410382797. Epub 2010 Sep 17.
33. Batu ED, Anlar B, Topcu M, et al. Vertigo in childhood: a retrospective series of 100 children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 Mar;19(2):226-32. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.12.009. Epub 2014 Dec 18.
34. Davitt M, Delvecchio MT, Aronoff SC. The differential diagnosis of vertigo in children: a systematic review of 2726 cases. *Pediatr Emerg Care*. 2020 Aug;36(8):368-71. doi: 10.1097/PEC.0000000000001281
35. Leaute-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):735-46. doi: 10.1056/NEJMoa1404710
36. Drigo P, Carli G, Laverda AM. Benign paroxysmal torticollis of infancy. *Brain Dev*. 2000 May;22(3):169-72. doi: 10.1016/s0387-7604(00)00099-1
37. Rosman NP, Douglass LM, Sharif UM, Paolini J. The neurology of benign paroxysmal torticollis of infancy: report of 10 new cases and review of the literature. *J Child Neurol*. 2009 Feb;24(2):155-60. doi: 10.1177/0883073808322338
38. Cuenca-Leon E, Corominas R, Fernandez-Castillo N, et al. Genetic analysis of 27 Spanish patients with hemiplegic migraine, basilar-type migraine and childhood periodic syndromes. *Cephalalgia*. 2008 Oct;28(10):1039-47. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01645.x. Epub 2008 Jul 17.
39. Giffin NJ, Benton S, Goadsby PJ. Benign paroxysmal torticollis of infancy: four new cases and linkage to CACNA1A mutation. *Dev Med Child Neurol*. 2002 Jul;44(7):490-3. doi: 10.1017/s0012162201002407
40. Dale RC, Gardiner A, Antony J, Houlden H. Familial PRRT2 mutation with heterogeneous paroxysmal disorders including paroxysmal torticollis and hemiplegic migraine. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54:958-60. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04394.x
41. Shin M, Douglass LM, Milunsky JM, Rosman NP. The genetics of benign paroxysmal torticollis of infancy: is there an association with mutations in the CACNA1A gene? *J Child Neurol*. 2016 Jul;31(8):1057-61. doi: 10.1177/0883073816636226. Epub 2016 Mar 9.
42. Gelfand AA. Infant colic. *Semin Pediatr Neurol*. 2016 Feb;23(1):79-82. doi: 10.1016/j.spen.2015.08.003. Epub 2015 Aug 17.
43. Gordon M, Biagioli E, Sorrenti M, et al. Dietary modifications for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 10;10(10):CD011029. doi: 10.1002/14651858.CD011029.pub2

44. Zeevenhooven J, Browne PD, L'Hoir MP, et al. Infant colic: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug;15(8):479-96. doi: 10.1038/s41575-018-0008-7
45. Gelfand AA, Goadsby PJ, Allen IE. The relationship between migraine and infant colic: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2015 Jan;35(1):63-72. doi: 10.1177/0333102414534326. Epub 2014 May 22.
46. Gelfand AA, Bartel K, Scheeren R, Gradisar M. Altering adolescents' pre-bedtime phone use to achieve better sleep health. *Health Commun*. 2019 Apr;34(4):456-62. doi: 10.1080/10410236.2017.1422099. Epub 2018 Jan 9.
47. Perrault AA, Bayer L, Peuvrier M, et al. Reducing the use of screen electronic devices in the evening is associated with improved sleep and daytime vigilance in adolescents. *Sleep*. 2019 Sep 6;42(9):zsz125. doi: 10.1093/sleep/zsz125
48. Roubergue A, Roze E, Vuillaumier-Barrot S, et al. The multiple faces of the ATP1A3-related dystonic movement disorder. *Mov Disord*. 2013 Sep;28(10):1457-9. doi: 10.1002/mds.25396. Epub 2013 Mar 8.
49. Brashear A, Sweadner KJ, Cook JF, et al. ATP1A3-Related Neurologic Disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. Gene Review. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11115/>
50. Viollet L, Glusman G, Murphy KJ, et al. Alternating hemiplegia of childhood: retrospective genetic study and genotype-phenotype correlations in 187 subjects from the US AHCF registry. *PLoS One*. 2015 May 21;10(5):e0127045. doi: 10.1371/journal.pone.0127045. eCollection 2015.
51. Panagiotakaki E, De Grandis E, Stagnaro M, et al. Clinical profile of patients with ATP1A3 mutations in alternating hemiplegia of childhood—a study of 155 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Sep 26;10:123. doi: 10.1186/s13023-015-0335-5
52. Uchitel J, Helseth A, Prange L, et al. The epileptology of alternating hemiplegia of childhood. *Neurology*. 2019 Sep 24;93(13):e1248-e1259. doi: 10.1212/WNL.00000000000008159. Epub 2019 Sep 4.
53. De Carvalho Aguiar P, Sweadner KJ, Penniston JT, et al. Mutations in the Na⁺/K⁺ - ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. *Neuron*. 2004 Jul 22;43(2):169-75. doi: 10.1016/j.neuron.2004.06.028
54. Heimer G, Sadaka Y, Israelian L, et al. CAOS-episodic cerebellar ataxia, areflexia, optic atrophy, and sensorineural hearing loss: a third allelic disorder of the ATP1A3 gene. *J Child Neurol*. 2015 Nov;30(13):1749-56. doi: 10.1177/0883073815579708. Epub 2015 Apr 20.
55. Mikati MA, Kramer U, Zupanc ML, Shanahan RJ. Alternating hemiplegia of childhood: clinical manifestations and long-term outcome. *Pediatr Neurol*. 2000 Aug;23(2):134-41. doi: 10.1016/s0887-8994(00)00157-0
56. Cuomo-Granston A, Drummond PD. Migraine and motion sickness: What is the link? *Prog Neurobiol*. 2010 Aug;91(4):300-12. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.04.001. Epub 2010 Apr 21.
57. Leung AK. Motion sickness. In: Leung AK, editor. Common Problems in Ambulatory Pediatrics: Symptoms and Signs. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2011. P. 323-8.
58. Pavkovic IM, Kothare SV. Migraine and Sleep in Children: A Bidirectional Relationship. *Pediatr Neurol*. 2020 Aug;109:20-27. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.12.013. Epub 2020 Feb 11.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
19.10.2020/27.12.2020/29.12.2020

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.

Жмылёва П.В. <https://orcid.org/0000-0001-8519-3822>
Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>
Сергеев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>

Современные подходы к медикаментозному лечению вестибулярного головокружения

Замерград М.В.^{1,2}, Морозова С.В.³

¹Кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²Российский геронтологический научно-клинический центр ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В последние годы достигнут определенный прогресс в создании алгоритмов и стандартов терапии многих состояний, сопровождающихся головокружением. Современные возможности лечения вестибулярного головокружения складываются из постепенно расширяющегося арсенала лекарственных средств симптоматического и патогенетического действия. Среди препаратов для симптоматического лечения вестибулярного головокружения — вестибулярные супрессанты (антигистаминные средства, бензодиазепины и антагонисты кальция) и противорвотные средства (антагонисты дофамина и антагонисты серотониновых 5-HT₃-рецепторы). Обсуждаются возможности применения в качестве патогенетических средств бетагистина и витамина D при рецидивирующем доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении; диуретиков, бетагистина (в том числе новой пролонгированной формы — Бетасерк® Лонг), глюкокортикоидов и гентамицина — при болезни Меньера; триптанов, бета-адреноблокаторов, трициклических антидепрессантов и антиконвульсантов — при вестибулярной мигрени; глюкокортикоидов, противовирусных средств и препаратов, ускоряющих вестибулярную компенсацию, — при острой односторонней периферической вестибулопатии (вестибулярном нейроните и синдроме Рамсея Ханта).

Появление новых препаратов, а также создание новых лекарственных форм, способствующих повышению приверженности пациентов назначенному лечению, позволяют повысить качество жизни пациентов, страдающих заболеваниями, которые еще недавно приводили к длительной нетрудоспособности или даже инвалидизации.

Ключевые слова: лечение головокружения; вестибулярные супрессанты; доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; вестибулярный нейронит; болезнь Меньера; вестибулярная мигрень.

Контакты: Максим Валерьевич Замерград; zamergrad@gmail.com

Для ссылки: Замерград МВ, Морозова СВ. Современные подходы к медикаментозному лечению вестибулярного головокружения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):101–106. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-101-106

Modern approaches to drug treatment for vestibular vertigo

Zamergrad M.V.^{1,2}, Morozova S.V.³

¹Department of Neurology with Course of Reflexology and Manual Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Russian Gerontology Research and Clinical Center, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ³8, Trubetskaya St., Build 2, Moscow 119991, Russia

In recent years, some progress has been achieved in elaborating the algorithms and standards for the treatment of many conditions accompanied by vertigo. The current possibilities of treating vestibular vertigo consist of a gradually expanding arsenal of symptomatic and pathogenetic drugs. Among the drugs used for the symptomatic treatment of vestibular vertigo, there are vestibular suppressants (antihistamines, benzodiazepines, and calcium antagonists) and antiemetics (dopamine antagonists and serotonin 5-HT₃ receptor antagonists). The paper discusses the possibilities of using betahistine and vitamin D as pathogenetic agents for recurrent benign paroxysmal positional vertigo; diuretics, betahistine (including the new prolonged release formulation Betaserc® Long), glucocorticoids, and gentamicin for Meniere's disease; triptans, beta-blockers, tricyclic antidepressants, and anticonvulsants for vestibular migraine; glucocorticoids, antiviral agents, and drugs that accelerate vestibular compensation for acute unilateral peripheral vestibulopathy (vestibular neuritis and Ramsey Hunt syndrome).

The emergence of new drugs, as well as the design of new dosage forms that enhance patient adherence to the prescribed treatment, can improve quality of life in patients suffering from diseases that have recently led to long-term disability or even incapacitation.

Keywords: vertigo treatment; vestibular suppressants; benign paroxysmal positional vertigo; vestibular neuritis; Meniere's disease; vestibular migraine.

Contact: Maksim Valeryevich Zamergrad; zamergrad@gmail.com

For reference: Zamergrad MV, Morozova SV. Modern approaches to drug treatment for vestibular vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):101–106. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-101-106

В последние годы достигнут определенный прогресс в создании алгоритмов и стандартов терапии многих состояний, сопровождающихся головокружением. Так, усовершенствованы подходы к симптоматическому лечению острого вестибулярного синдрома, созданы поэтапные схемы лечения болезни Меньера и вестибулярной мигрени, уточнены показания к медикаментозной терапии доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения (ДППГ) и к назначению глюкокортикоидов (ГК) при вестибулярном нейроните, изучены возможности симптоматического лечения различных вариантов центрального нистагма и т. д.

Лечение большинства вестибулярных заболеваний складывается из трех компонентов: универсальной симптоматической терапии острого приступа головокружения; патогенетической и этиотропной терапии; вестибулярной реабилитации.

Симптоматическое лечение вестибулярного головокружения

Лечение вестибулярного головокружения начинается с симптоматических средств. Головокружение – универсальный симптом, возникающий при повреждении вестибулярной системы на любом уровне. Вне зависимости от уровня повреждения вестибулярной системы тактика использования симптоматических средств остается неизменной: в острейшем периоде назначают вестибулярные супрессанты и противорвотные препараты [1–3].

В качестве вестибулярных супрессантов чаще всего применяют бензодиазепины и антигистаминные средства. Из антигистаминных препаратов при лечении вестибулярного головокружения эффективны лишь те, которые хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер. К таким препаратам относятся дименгидринат (50–100 мг 2–3 раза в сутки), прометазин [25 мг 2–3 раза в сутки перорально (п/о) или внутримышечно (в/м)], дифенгидрамин (25–50 мг п/о 3–4 раза в сутки или 10–50 мг в/м) и меклозин (25–100 мг/сут в виде таблеток для разжевывания). Поскольку головокружение в остром периоде часто сопровождается рвотой, предпочтение отдается препаратам с парентеральным типом введения, т. е. прометазину и дифенгидрамину.

Из бензодиазепинов при вестибулярном головокружении применяют лоразепам (0,5–1 мг п/о 2 раза в сутки), диазепам (10 мг в/м), клоназепам (0,5 мг п/о 2 раза в сутки). Бензодиазепины длительного действия, например феназепам, при вестибулярном головокружении не эффективны [4].

Еще один класс препаратов, которые могут быть использованы в качестве вестибулярных супрессантов, – антагонисты кальция. Два препарата из этой группы – флунаризин и циннаризин – могут уменьшать выраженность вестибулярного головокружения [4, 5]. Циннаризин используется в дозе 25 мг п/о 3 раза в сутки.

Остается открытым вопрос о том, какому классу препаратов следует отдать предпочтение. По-видимому, эффек-

тивность антигистаминных препаратов и бензодиазепинов примерно равна, хотя в недавнем сравнительном исследовании лоразепама и прометазина некоторое преимущество было на стороне последнего [6]. Вестибулосупрессивное действие антагонистов кальция, по-видимому, уступает эффективности антигистаминных средств и бензодиазепинов, но они могут использоваться при приступах вестибулярной мигрени [7].

Продолжительность использования вестибулярных супрессантов не должна превышать 2–3 сут, поскольку они замедляют восстановление, препятствуя вестибулярной компенсации [8, 9].

Среди противорвотных препаратов предпочтение отдают антагонистам дофамина [домперидон 10 мг сублингвально или метоклопрамид 10 мг внутримышечно (в/м) или в/в] или блокаторам 5-НТЗ-рецепторов (например, ондансетрон 8–16 мг ректально, в/м или в/в). При этом эффективность ондансетрона в качестве противорвотного средства, по-видимому, выше, по сравнению с антагонистами дофамина. Более того, есть данные об отсутствии замедления центральной вестибулярной компенсации под влиянием ондансетрона и даже о нейропротективном действии этого препарата при повреждении вестибулярной системы, что потенциально может сделать его препаратом выбора среди антиэметиков у пациентов с острыми вестибулярными расстройствами [10, 11].

Патогенетическое лечение наиболее распространенных вестибулярных заболеваний

ДППГ – самое распространенное заболевание вестибулярной системы, обусловленное проникновением фрагментов отолитовой мембраны (отоконий) в полукружные каналы.

В основе лечения ДППГ – не медикаментозная терапия, а лечебные репозиционные маневры, предназначенные для перемещения отолитовых фрагментов из полукружных каналов обратно в преддверие лабиринта.

Роль медикаментозной терапии в лечении ДППГ невелика. Есть данные о повышении эффективности лечебных репозиционных маневров в случае использования их совместно с бетагистином [12]. Кроме того, бетагистин, по-видимому, уменьшает ощущение неустойчивости, которое нередко сохраняется у пациентов в течение нескольких дней даже после успешно проведенного лечебного репозиционного маневра [13]. Длительность использования бетагистина в этих случаях не ясна, по-видимому, она колеблется от 1–2 нед в первом случае до 1–1,5 мес во втором.

Предполагаемая связь между рецидивирующим вариантом течения ДППГ и дефицитом витамина D делает необходимым добавление последнего к репозиционным маневрам в комплексном лечении таких пациентов [14]. Так, в исследовании H.S. Talaat и соавт. [15] коррекция дефицита витамина D приводила к снижению частоты рецидивов ДППГ с 43 до 14%. В другом исследовании [16] также было проде-

монстрировано снижение частоты рецидивов ДППГ на фоне приема витамина D в дозе 800 МЕ/сут и кальция в дозе 1000 мг/сут.

Болезнь Меньера — заболевание внутреннего уха, которое проявляется эпизодами вестибулярного головокружения, прогрессирующим снижением слуха и шумом в ухе.

Профилактическая медикаментозная терапия болезни Меньера складывается из нескольких этапов. На первом этапе лечение состоит из диеты с ограничением соли (не более 1,5 г соли в сутки), питьевого режима с увеличением объема выпиваемой в сутки жидкости до 2 л, диуретиков и бетагистина (Бетасерк®). Из диуретиков предпочтение отдают ингибиторам карбоангидразы (ацетазоламиду), поскольку они предположительно способны снижать продукцию эндолимфатической жидкости [17]. В то же время рекомендации по использованию диуретиков при болезни Меньера основаны главным образом на экспертных мнениях и результатах небольших исследований, тогда как крупных контролируемых исследований не проводилось [18, 19].

Бетагистин традиционно используется в качестве препарата для профилактики приступов болезни Меньера, и к настоящему времени он стал одним из основных медикаментозных средств, применяемых для контроля за течением болезни Меньера. Бетагистин улучшает гидро- и гемодинамику внутреннего уха, а также модулирует активность вестибулярных ядер ствола мозга.

Данные большого количества клинических исследований продемонстрировали эффективность бетагистина в лечении болезни Меньера и профилактике приступов вестибулярного головокружения [20–23]. Следует отметить, что бетагистин предлагается в качестве лекарственного средства для профилактики приступов вестибулярного головокружения и обострений болезни Меньера как в европейских [24], так и в последних американских клинических рекомендациях [25].

Несмотря на появляющиеся время от времени данные о большей эффективности высоких доз бетагистина при болезни Меньера, стандартная схема подразумевает использование этого препарата в дозе 48 мг/сут. С учетом хронического характера болезни Меньера, бетагистин иногда приходится использовать месяцами и даже годами. Все это ставит вопрос о выборе более удобных лекарственных форм, в том числе пролонгированных, что будет способствовать приверженности пациентов лечению и, стало быть, повышению его эффективности.

Новой пролонгированной лекарственной формой бетагистина является препарат Бетасерк® Лонг 48 мг. Лекарственная форма характеризуется двухфазным высвобождением действующего вещества, когда в начальной фазе благодаря быстрому поступлению препарата достигается необходимая терапевтическая концентрация бетагистина с последующей фазой замедленного высвобождения, обеспечивающей поддержание эффекта в течение более продолжительного периода. Предполагается, что применение данной формы препарата, предназначенной для приема 1 раз в день, может повысить приверженность пациентов лечению, что особенно важно при длительной терапии. В 2018 г. было проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное сравнительное клиническое исследо-

вание эффективности препаратов Бетасерк® Лонг 48 мг 1 раз в сутки (1-я группа) и Бетасерк® 24 мг 2 раза в сутки (2-я группа) с участием 264 пациентов с установленным диагнозом «болезнь Меньера» или вестибулярным головокружением.

Первичная конечная точка была определена как изменение количества баллов по Шкале оценки головокружения (Dizziness Handicap Inventory, DHI) после 12 нед лечения. Общий балл снизился на $32,0 \pm 20,7$ в 1-й группе и на $31,8 \pm 19,8$ во 2-й группе ($p < 0,001$ внутри каждой группы); таким образом, была подтверждена не меньшая эффективность препарата Бетасерк® Лонг 48 мг при приеме 1 раз в сутки по сравнению с Бетасерком® 24 мг, принимаемым 2 раза в сутки.

Бетасерк® Лонг 48 мг при приеме 1 раз в сутки так же эффективно снижал интенсивность приступов головокружения по визуальной аналоговой шкале, как и Бетасерк® 24 мг при приеме 2 раза в день.

В результате терапии в обеих группах было показано значительное снижение частоты приступов головокружения — на 5,2 и 4,6 приступа в месяц соответственно ($p < 0,001$ внутри каждой группы), а также снижение интенсивности и длительности приступов головокружения на основании данных дневников пациентов. По Шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression, Global Improvement, CGI-I) большинство пациентов (67,4 и 72,0% соответственно в 1-й и 2-й группах) через 12 нед отмечали выраженное или значительное улучшение. При этом динамика показателей была сопоставима в обеих группах лечения.

В ходе анализа безопасности не было выявлено значимого влияния бетагистина на лабораторные параметры, показатели жизненных функций, параметры электрокардиограммы.

Таким образом, было показано, что новая лекарственная форма бетагистина 48 мг с модифицированным высвобождением не уступает традиционной в отношении своей эффективности и имеет сопоставимый благоприятный профиль безопасности [26]. При этом наблюдается меньше нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы (головная боль), что было статистически подтверждено проведением дополнительного анализа в клиническом исследовании эффективности и безопасности препарата Бетасерк® Лонг [27] и, вероятно, связано с более медленным высвобождением активного вещества.

Следующим этапом лечения больного с болезнью Меньера становится присоединение малоинвазивных методов, таких как транстимпанальное введение ГК или введение ГК непосредственно в эндолимфатический мешок. На третьем этапе прибегают к химической лабиринтэктомии, которая достигается при помощи транстимпанального введения гентамицина, селективной вестибулярной нейрэктомии или лабиринтэктомии [24].

Среди других лекарственных средств, применяемых при болезни Меньера для профилактики приступов, можно упомянуть антагонисты кальция, такие как флунаризин и верапамил, прием которых целесообразен в тех нередких случаях, когда болезнь Меньера сочетается с мигренью [28].

Среди экспериментальных препаратов для профилактики приступов болезни Меньера, эффективность которых

лишь начинает изучаться, следует упомянуть латанопрост — аналог простагландина F2-альфа. Согласно результатам небольшого контролируемого исследования, интратимпанальные инъекции латанопроста, проводимые 1 раз в 3 дня, урежали приступы болезни Меньера [29].

Вестибулярная мигрень — еще одно заболевание, как и болезнь Меньера, проявляющееся приступами спонтанного вестибулярного головокружения. Диагностические критерии вестибулярной мигрени разработаны и опубликованы сравнительно недавно [30]. Возможно, в связи с этим крупные контролируемые исследования, в которых оценивалась бы эффективность медикаментозных средств в лечении вестибулярной мигрени, на сегодняшний день отсутствуют [31].

При лечении приступа вестибулярной мигрени помимо вестибулярных супрессантов и противорвотных средств используют и традиционные противомигренозные средства — комбинированные препараты, содержащие ацетаминофен, аспирин и кофеин, а также триптаны [32, 33].

Для профилактики вестибулярной мигрени применяют бета-адреноблокаторы (пропранолол 40–240 мг/сут или метопролол 50–200 мг/сут), антагонисты кальция (верапамил 80–320 мг/сут), трициклические антидепрессанты (амитриптилин 25–75 мг/сут) и антиконвульсанты (прежде всего топирамат 25–75 мг/сут) [34]. Реже используют ацетазоламид (250–500 мг/сут) и ламотриджин (50–100 мг/сут). Эффективность при вестибулярной мигрени новых противомигренозных препаратов, влияющих на систему кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), лишь начинает оцениваться [35]. Продолжительность профилактического лечения вестибулярной мигрени не ясна. Считается, что урежение приступов по меньшей мере вдвое в течение полугода приема препаратов может служить поводом для постепенной отмены профилактических средств [36].

Вестибулярный нейронит представляет собой острое одностороннее повреждение периферического отдела вестибулярной системы, вызванное, по-видимому, реактивацией вируса простого герпеса 1-го типа [37]. Аналогичное, но, как правило, более тяжелое и распространенное повреждение периферической вестибулярной системы

встречается при инфекции, вызванной вирусом *varicella zoster* [37].

Лечение вестибулярного нейронита в остром периоде складывается из применения вестибулярных супрессантов и противорвотных средств. Кроме того, в первые сутки заболевания можно использовать ГК (преднизолон 50 мг/сут п/о — 5 дней, с дальнейшим постепенным снижением в течение следующих 5 дней), что, по-видимому, повышает вероятность восстановления вестибулярной функции [38].

Противовирусные препараты при вестибулярном нейроните не эффективны [39]. При синдроме Рамсея Ханта, напротив, противовирусные препараты — обязательный компонент лечения и ацикловир (800 мг 5 раз в сутки) или валацикловир (1 г 3 раза в сутки) должны быть назначены как можно раньше [40, 41].

Вестибулярную реабилитацию при вестибулярном нейроните начинают как можно раньше, обычно сразу после прекращения рвоты, и продолжают не менее 2 мес.

Ускорить центральную вестибулярную компенсацию при периферической вестибулярной дисфункции можно при помощи некоторых лекарственных средств. В частности, такие эффекты выявлены у бетагистина и препаратов на основе экстракта листьев гинкго билоба (EGb 761) [42, 43]. Например, бетагистин в сочетании с вестибулярной реабилитацией примерно в 3 раза ускорял вестибулярную компенсацию в сравнении с плацебо в исследовании на пациентах с односторонней периферической вестибулярной арефлексией [43].

Таким образом, арсенал лекарственных препаратов для лечения вестибулярных заболеваний в последние годы постепенно расширяется. Появляются новые препараты, с которыми могут быть связаны надежды на повышение эффективности лечения некоторых распространенных заболеваний (такие как антагонисты CGRP при вестибулярной мигрени или латанопрост при болезни Меньера), а также создаются новые лекарственные формы, способствующие повышению приверженности пациентов назначенному лечению (например, Бетасерк® Лонг). Все это повышает качество жизни пациентов, страдающих теми заболеваниями, которые еще недавно приводили к длительной нетрудоспособности или даже инвалидизации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА, Замерград МВ, Мельников ОА. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. 3-е изд. Москва: МИА; 2019. 208 с. [Parfenov VA, Zamergrad MV, Melnikov OA. *Golovokruzheniye: diagnostika i lecheniye, rasprostranennyye diagnosticheskiye oshibki* [Dizziness: diagnosis and management, common pitfalls]. 3rd ed. Moscow: MIA; 2019. 208 p. (In Russ.)].
2. Strupp M, Mandala M, Lopez-Escamez JA. Peripheral vestibular disorders: an update. *Curr Opin Neurol*. 2019 Feb;32(1):165-73. doi: 10.1097/WCO.0000000000000649
3. Muncie HL, Sirmans SM, Dizziness JE. Approach to Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2017;95(3):154-62.
4. Hain TC, Uddin M. Pharmacological treatment of vertigo. *CNS Drugs*. 2003;17(2):85-100. doi: 10.2165/00023210-200317020-00002
5. Scholtz AW, Ilgner J, Loader B, et al. Cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo in medical practice. *Wien Klin Wochenschr*. 2016 May;128(9-10):341-7. doi: 10.1007/s00508-015-0905-5. Epub 2015 Dec 11.
6. Amini A, Heidari K, Asadollahi S, et al. Intravenous promethazine versus lorazepam for the treatment of peripheral vertigo in the emergency department: A double blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *J Vestib Res*. 2014;24(1):39-47. doi: 10.3233/VES-130506
7. Taghdiri F, Togha M, Razeghi Jahromi S, Refaiean F. Cinnarizine for the prophylaxis of migraine associated vertigo: a retrospective study. *Springerplus*. 2014 May 7;3:231. doi: 10.1186/2193-1801-3-231
8. Cesarani A, Alpini D, Monti B, Raponi G; ENT Department, University of Milan, Milan, Italy. The treatment of acute vertigo. *Neurol Sci*. 2004 Mar;25 Suppl 1:S26-30. doi: 10.1007/s10072-004-0213-8
9. 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. Epub 2016 Apr 15.

10. Venail F, Biboulet R, Mondain M, Uziel A. A protective effect of 5-HT3 antagonist against vestibular deficit? Metoclopramide versus ondansetron at the early stage of vestibular neuritis: a pilot study. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2012 Apr;129(2):65-8. doi: 10.1016/j.anorl.2011.10.006
11. Dyhrfeld-Johnsen J, Gaboyard-Niay S, Broussy A, et al. Ondansetron reduces lasting vestibular deficits in a model of severe peripheral excitotoxic injury. *J Vestib Res.* 2013;23(3):177-86. doi: 10.3233/VES-130483
12. Guneri EA, Kustutan O. The effects of betahistine in addition to epley maneuver in posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Jan;146(1):104-8. doi: 10.1177/0194599811419093. Epub 2011 Aug 18.
13. Jalali MM, Gerami H, Saberi A, Razaghi S. The Impact of Betahistine versus Dimenhydrinate in the Resolution of Residual Dizziness in Patients with Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Randomized Clinical Trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2020 May;129(5):434-40. doi: 10.1177/0003489419892285. Epub 2019 Dec 6.
14. AlGarni MA, Mirza AA, Althobaiti AA, et al. Association of benign paroxysmal positional vertigo with vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018 Nov;275(11):2705-11. doi: 10.1007/s00405-018-5146-6. Epub 2018 Oct 9.
15. Talaat HS, Kabel AM, Khaliel LH, et al. Reduction of recurrence rate of benign paroxysmal positional vertigo by treatment of severe vitamin D deficiency. *Auris Nasus Larynx.* 2016 Jun;43(3):237-41. doi: 10.1016/j.anl.2015.08.009. Epub 2015 Sep 16.
16. Jeong SH, Kim JS, Kim HJ, et al. Prevention of benign paroxysmal positional vertigo with vitamin D supplementation: A randomized trial. *Neurology.* 2020 Sep 1;95(9):e1117-e1125. doi: 10.1212/WNL.0000000000010343. Epub 2020 Aug 5.
17. Sepahdari AR, Vorasubin N, Ishiyama G, Ishiyama A. Endolymphatic Hydrops Reversal following Acetazolamide Therapy: Demonstration with Delayed Intravenous Contrast-Enhanced 3D-FLAIR MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Jan;37(1):151-4. doi: 10.3174/ajnr.A4462
18. Thirlwall AS, Kundu S. Diuretics for Meniere's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;(3):CD003599. doi: 10.1002/14651858.CD003599.pub2
19. Crowson MG, Patki A, Tucci DL. A Systematic Review of Diuretics in the Medical Management of Meniere's Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 May;154(5):824-34. doi: 10.1177/0194599816630733. Epub 2016 Mar 1.
20. 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. Epub 2013 Jun 19.
21. Strupp M, Hupert D, Frenzel C, et al. Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Meniere's disease – comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial. *Acta Otolaryngol.* 2008 May;128(5):520-4. doi: 10.1080/00016480701724912
22. Mira E, Guidetti G, Ghilardi L, et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2003 Feb;260(2):73-7. doi: 10.1007/s00405-002-0524-4. Epub 2002 Sep 11.
23. Parfenov VA, Golyk VA, Matsnev EI, et al. Effectiveness of betahistine (48 mg/day) in patients with vestibular vertigo during routine practice: The VIRTUOSO study. *PLoS One.* 2017 Mar 30;12(3):e0174114. doi: 10.1371/journal.pone.0174114. eCollection 2017.
24. Magnan J, Ezgirgin ON, Trabalzini F, et al. European Position Statement on Diagnosis, and Treatment of Meniere's Disease. *J Int Adv Otol.* 2018 Aug;14(2):317-21. doi: 10.5152/iao.2018.140818
25. Basura GJ, Adams ME, Monfared A, et al. Clinical Practice Guideline: Meniere's Disease Executive Summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Apr;162(4):415-34. doi: 10.1177/0194599820909439
26. Парфенов ВА, Замерград МВ, Казей ДВ, Наута Й. Исследование эффективности и безопасности новой формы бетагистина с модифицированным высвобождением в лечении вестибулярного головокружения и болезни Меньера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(12):42-8. doi: 10.17116/jnevro202012012142 [Parfenov VA, Zamergrad MV, Kazey DV, Nauta Y. Study of the efficacy and safety of a new form of betahistine with modified release in the treatment of vestibular vertigo and Meniere's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020;120(12):42-8. doi: 10.17116/jnevro202012012142 (In Russ.)].
27. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бетасерк® Лонг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 48 мг (Эбботт Продактс Оперейшнз ЭйДжи, Швейцария). Регистрационный номер: ЛП-006452. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e9a13fa6-0d53-4aa5-9303-29a46779a51c&t= [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Betaserk® Long, tabletki s modifitsirovannym vysvobozhdeniyem, pokrytyye plenochnoy obolochkoy, 48 mg (Ebbott Prodakts Opreyshnz EyDzhi, Shveytsariya).
28. Kaya I, Eraslan S, Tarhan C, et al. Can verapamil be effective in controlling vertigo and headache attacks in vestibular migraine accompanied with Meniere's disease? A preliminary study. *J Neurol.* 2019 Sep;266(Suppl 1):62-4. doi: 10.1007/s00415-019-09309-w. Epub 2019 Apr 15.
29. Rask-Andersen H, Friberg U, Johansson M, Stjernschantz J. Effects of intratympanic injection of latanoprost in Meniere's disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Sep;133(3):441-3. doi: 10.1016/j.otohns.2005.05.043
30. Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res.* 2012;22(4):167-72. doi: 10.3233/VES-2012-0453
31. Maldonado Fernandez M, Birdi JS, Irving GJ, et al. Pharmacological agents for the prevention of vestibular migraine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 21;2015(6):CD010600. doi: 10.1002/14651858.CD010600.pub2
32. Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Rizatriptan reduces vestibular-induced motion sickness in migraineurs. *J Headache Pain.* 2011 Feb;12(1):81-8. doi: 10.1007/s10194-010-0250-z. Epub 2010 Sep 23.
33. Lauritsen CG, Marmura MJ. Current Treatment Options: Vestibular Migraine. *Curr Treat Options Neurol.* 2017 Sep 30;19(11):38. doi: 10.1007/s11940-017-0476-z
34. Lapira A. Vestibular migraine treatment and prevention. *HNO.* 2019 Jun;67(6):425-8. doi: 10.1007/s00106-019-0661-3
35. Balaban CD, Black RD, Silberstein SD. Vestibular Neuroscience for the Headache Specialist. *Headache.* 2019 Jul;59(7):1109-27. doi: 10.1111/head.13550. Epub 2019 May 11.
36. Lempert T, von Brevem M. Vestibular Migraine. *Neurol Clin.* 2019 Nov;37(4):695-706. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.003. Epub 2019 Aug 20.
37. 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. Epub 2019 Jan 15.
38. Sjögren J, Magnusson M, Tjernström F, Karlberg M. Steroids for Acute Vestibular Neuritis: The Earlier the Treatment, the Better the Outcome? *Otol Neurotol.* 2019 Mar;40(3):372-4. doi: 10.1097/MAO.0000000000002106
39. Strupp M, Zingler VC, Arbusow V, et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med.* 2004 Jul 22;351(4):354-61. doi: 10.1056/NEJMoa033280

40. Гусева АЛ, Замерград МВ, Левин ОС. Синдром Рамсея-Ханта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9):151-7. doi: 10.17116/jnevro2020120091151 [Guseva AL, Zamergrad MV, Levin OS. Ramsay Hunt syndrome. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(9):151-7. doi: 10.17116/jnevro2020120091151 (In Russ.)].
41. Zainine R, Sellami M, Charfeddine A, et al. Ramsay Hunt syndrome. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2012 Feb;129(1):22-5. doi: 10.1016/j.anorl.2011.08.003. Epub 2012 Feb 24.
42. Redon C, Lopez C, Bernard-Demanze L. 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. Epub 2010 Oct 12.
43. Hamann KF. Special ginkgo extract in cases of vertigo: a systematic review of randomised, double-blind, placebo controlled clinical examinations. *HNO*. 2007;55(4):258-63. doi: 10.1007/s00106-006-1440-5

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.12.2020/25.01.2021/28.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Abbott. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Abbott. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Замерград М.В. <https://orcid.org/0000-0002-0193-2243>
Морозова С.В. <https://orcid.org/0000-0003-1458-6279>

Тревожность: феноменология, эпидемиология и факторы риска на фоне пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19)

Меркин А.Г.^{1,2}, Акинфиева С.С.³, Мартюшев-Поклад А.В.⁴, Белоскурская О.П.⁵, Динов Е.Н.⁵, Островский С.Л.⁵, Комаров А.Н.³, Захарова О.Ю.⁶, Кажин В.А.², Никифоров И.А.¹, Гловер М.⁷

¹Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва; ²Centre for Precise Psychiatry and Neurosciences, Kaufbeuren, Germany; ³АНО «Национальный центр развития технологий социальной поддержки и реабилитации «Доверие», Москва; ⁴ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Лыткино; ⁵Институт повышения квалификации и переподготовки кадров ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; ⁶Институт общественных наук ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ», Москва; ⁷Centre of Research Excellence: Indigenous Sovereignty & Smoking, Auckland, New Zealand
¹Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91; ²Hennersdorfer Weg 3, 87600 Kaufbeuren, Germany; ³Россия, 127051, Москва, Лихов переулок, 10; ⁴Россия, 141534, Московская обл., Солнечногорский р-н, дер. Лыткино, 777; ⁵Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2; ⁶Россия, 119571, Москва, проспект Вернадского, 82, стр. 1; ⁷PO Box 89186, Torbay, Auckland 0742, New Zealand

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 в 2020 г. привела к значительным негативным социальным последствиям, связанным в том числе с неблагоприятными эффектами для психического здоровья. Одними из наиболее распространенных психических нарушений являются тревожные расстройства, рост которых характерен для периодов социальных потрясений. В настоящей работе изучена проблема тревожности, представлен обзор сведений об эпидемиологии тревожности, о факторах и механизмах ее развития. Раскрыта связь тревожности с аддиктивными нарушениями, факторами образа жизни и травматическим детским опытом, а также освещена проблема повышенной тревожности в контексте пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в России.

Ключевые слова: тревога; тревожность; личностная тревожность; ситуационная тревожность; пандемия; эпидемия; коронавирус; COVID-19.

Контакты: Александр Геннадиевич Меркин; a.g.merkin@yandex.com

Для ссылки: Меркин АГ, Акинфиева СС, Мартюшев-Поклад АВ и др. Тревожность: феноменология, эпидемиология и факторы риска на фоне пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):107–112. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-107-112

Anxiety: phenomenology, epidemiology, and risk factors during the novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic

Merkin A.G.^{1,2}, Akinfieva S.S.³, Martyshev-Poklad A.V.⁴, Beloskurskaya O.P.⁵, Dinov E.N.⁵, Ostrovsky S.L.⁵, Komarov A.N.³, Zakharova O.Yu.⁶, Kazhin V.A.², Nikiforov I.A.¹, Glover M.⁷

¹Academy for Postgraduate Training, Federal Research and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow; ²Centre for Precise Psychiatry and Neurosciences, Kaufbeuren, Germany; ³Doverie (Trust) National Center for Social Support and Rehabilitation Technologies, Moscow; ⁴Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, Lytkino Village, Moscow Region; ⁵Institute for Advanced Training and Retraining of Personnel, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow; ⁶Institute of Social Sciences, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow; ⁷Centre of Research Excellence: Indigenous Sovereignty & Smoking, Auckland, New Zealand
¹91, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia; ²Hennersdorfer Weg 3, 87600 Kaufbeuren, Germany; ³10, Likhov Lane, Moscow 127051, Russia; ⁴777, Lytkino Village, Solnechnogorsky District, Moscow Region 141534, Russia; ⁵10, Miklukho-Maklai St., Build. 2, Moscow 117198, Russia; ⁶82, Vernadsky Prospect, Build. 1, Moscow 119571, Russia; ⁷PO Box 89186, Torbay, Auckland 0742, New Zealand

The novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has caused significant negative clinical and social impact on peoples' life worldwide. Anxiety, one of the most prevalent mental conditions, tends to spread during periods of social upheaval. The present paper examines the problem of anxiety and reviews epidemiology of anxiety, its risk factors and underlying mechanisms. It discloses associations between anxiety and addictions, lifestyle factors and traumatic childhood experience, and discusses increased anxiety in the context of the novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic in Russia.

Keywords: anxiety; trait anxiety; state anxiety; pandemic; coronavirus; COVID-19.

Contact: Aleksander Gennadievich Merkin; a.g.merkin@yandex.com

For reference: Merkin AG, Akinfiyeva SS, Martyushev-Poklad AV, et al. Anxiety: phenomenology, epidemiology, and risk factors during the novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):107–112. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-107-112

Влияние пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 на психическое здоровье населения

Инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), началась в декабре 2019 г. в городе Ухань (Китай) и получила статус пандемии в марте 2020 г. по решению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В конце марта 2020 г. в России было принято решение о введении режима самоизоляции, который продлился с 29 марта по 14 июня 2020 г. Целью предпринятых мер было предотвращение массового заражения лиц, входящих в группы риска тяжелого течения инфекции, с неизбежной перегрузкой системы здравоохранения, и связанных с этим нежелательных медицинских и социальных последствий. В октябре 2020 г. в связи с ростом заболеваемости в ряде субъектов Российской Федерации были повторно введены ограничительные меры.

Подобные социальные катаклизмы неизбежно приводят к росту количества психических нарушений [1], среди которых широко распространены тревожные расстройства [2].

Тревожность. Основные понятия

Тревожность и ее проявления тесно связаны со стрессом — ситуацией, которая объективно или субъективно представляет угрозу для существования человека, реализации его планов, для благополучия или постоянства условий существования; ситуацией, которая снижает предсказуемость развития событий или требует усилий по адаптации, мобилизации физических и психических ресурсов [3]. Тревогу принято отличать от стресса по наличию фактора ожидания угрозы [4].

По определению Американской психиатрической ассоциации (American Psychiatric Association, APA), «страх — это эмоциональный ответ на реальную или воображаемую неизбежную угрозу, тогда как тревога — это ожидание будущей угрозы» [5]. Таким образом, эмоциональное состояние индивидуума при страхе (встрече с реальной угрозой) отличается от тревоги (ожидания возможной угрозы в будущем). Тревога определяется как временное размытое эмоциональное состояние, вызванное потенциально опасной ситуацией, вред от которой незначителен или его сложно определить [6].

Способность испытывать тревогу является адаптивным свойством психики человека и позволяет сохранять готовность к реакции на реальную угрозу. Однако повышенная тревожность не способствует адаптации, а, наоборот, снижает умственную и физическую работоспособность, ухудшает самочувствие, способствует развитию или прогрессированию хронических заболеваний [7]. Тревожность также становится дезадаптивной, если она присутствует постоянно или развивается под действием стимулов, не несущих реальной угрозы [8].

Тревожность подразделяется на ситуационную и личностную [9]. Под ситуационной тревожностью подразумевается острый ответ на потенциальную угрозу; личностная тревожность имеет хронический характер, проявляется постоянно в течение жизни человека и рассматривается как черта личности.

Ситуации, вызывающие тревогу, и проявления тревожности обычно меняются в течение жизни, по мере развития личности, приобретения жизненного опыта и освоения человеком стратегий совладания со стрессом. Поэтому у детей, подростков и взрослых используются различные инструменты оценки тревожности [10].

К наиболее часто используемым опросникам уровня тревожности у взрослых относятся: личностная шкала проявлений тревоги [11] и подшкала личностной тревожности по Спилбергеру—Ханину [12], опросник для определения генерализованного тревожного расстройства (ГТР-7) [13], Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [14]. У детей используются принципиально иные инструменты, привязанные к типичным возрастным проявлениям тревожности, например шкала личностной тревожности [15].

Эпидемиология тревожности и тревожных расстройств

Количественные оценки распространенности тревожных расстройств и субклинической тревожности в России могут значительно варьировать в зависимости от исследуемой популяции (в том числе региона) и методов исследования.

С.А. Шальнова и соавт. [16] исследовали с помощью HADS распространенность в регионах Российской Федерации тревоги и депрессии и ее ассоциации с социально-демографическими факторами. Среди респондентов (n=16 877) был выявлен повышенный уровень тревоги (≥ 8 баллов) у 35,5% мужчин и 54,9% женщин, а клиническая тревога (≥ 11 баллов) была выявлена соответственно у 10,9 и 22,7%. На уровень тревоги не оказывает влияния образование, однако влияет уровень финансовой обеспеченности. Увеличение тревожности отмечается с возрастом: так, среди лиц 25–34 лет частота повышенной тревожности составляет 40,7%, в то время как к 55–64 годам она возрастает до 51,8%. Также среди женщин тревожные расстройства встречаются чаще, чем среди мужчин. Возможный механизм этого может крыться в особенностях влияния половых стероидных гормонов на выработку и обмен серотонина [17], а также в гендерных социальных и экономических факторах.

За последние десятилетия в России отмечалась в целом положительная динамика показателей тревожности. В.В. Гафаров и соавт. [18, 19] исследовали изменение личностной тревожности с помощью теста Спилбергера (уровень личностной тревожности, подшкала «тревожность как свойство личности») в три этапа (1994, 2003, 2013–2016) в Новосибирске. В период между первым (1994) и третьим (2013–2016) этапами среди женщин в возрасте 25–34 лет распространенность высокого уровня тревожности снизилась с 64,6 до 40%, у мужчин того же возраста — с 38 до 22%. У женщин в возрасте 35–44 лет распространенность высокого уровня тревожности снизилась с 69 до 53%, у мужчин того же возраста — с 49,2 до 33,6%. В целом в популяции 25–64 лет у мужчин распространенность высокого уровня тревожности снизилась за прошедшие 20 лет с 50,9 до 29,3%, у жен-

щин тот же показатель снизился с 60 до 48,2%. При этом доля лиц с низким уровнем тревожности среди мужчин возросла с 2,5 до 14,1%, среди женщин — с 0,6 до 5,5% [19].

Более высокому уровню тревожности, как правило, соответствуют более частая негативная оценка своего здоровья («не совсем здоров», «болен») и жалобы на состояние здоровья [18]. У лиц с высоким уровнем тревоги отмечают постоянные стрессы на рабочем месте и в семье, нарушения сна, пристрастие к курению, сниженная физическая активность [18]. У лиц с тремя хроническими заболеваниями и более средний уровень тревожности примерно в 1,9 раза выше, чем у лиц без хронических заболеваний [16].

Снижение уровня тревожности за прошедшие 20 лет могло быть связано со снижением уровня стресса. Так, в период с 1994 по 2003 г. доля мужчин 25–64 лет с высоким уровнем стресса на работе уменьшилась с 20,9 до 13,5%, доля женщин — с 29,5 до 15,8%. Доля мужчин с высоким уровнем стресса в семье снизилась с 20,9 до 17,8%, доля женщин — с 31,5 до 12,8% [19]. Таким образом, рост уровня стресса в текущей ситуации пандемии может привести к росту уровня тревожности.

Тревожность и аддиктивные нарушения

Личностная тревожность связана с развитием аддиктивных нарушений, в частности с зависимостью от психоактивных веществ [20]. С точки зрения стресс-реакции, общим механизмом тревожности и зависимого поведения является дефицит стресс-лимитирующих и стресс-протекторных систем головного мозга (прежде всего, нейрональной пластичности) [21]. В частности, этот дефицит может быть обусловлен изменениями в системе кортиколиберина [22]. В связи с этим закономерно следует ожидать как повышенной склонности к аддиктивным нарушениям у лиц с личностной тревожностью, так и повышенного уровня ситуационной тревожности у лиц с аддиктивными нарушениями. По данным ряда исследований, это может быть справедливо не только в отношении пристрастия к алкоголю и табаку, но и в том, что касается злоупотребления сахаром [23] и углеводами [24].

Вещества, вызывающие зависимость, могут поначалу приниматься эпизодически с целью получить положительное подкрепление (удовольствие) или уменьшить неприятные эмоциональные проявления при стрессе, вызванном внешними обстоятельствами. Однако при развитии зависимости изменяется цель употребления: человек начинает употреблять соответствующее вещество уже для того, чтобы уменьшить негативное эмоциональное состояние от его отмены (в том числе тревогу), связанное со стрессом и дезадаптивной перестройкой нейробиологической системы вознаграждения в центральной нервной системе (ЦНС) [25].

У людей с состоянием зависимости происходит перестройка естественных механизмов вознаграждения и стресс-лимитирующих механизмов в ЦНС. Они становятся менее устойчивыми ко внешним стрессовым событиям и обстоятельствам. В этом процессе значительная роль отводится эпигенетическим изменениям, которые происходят в ЦНС при хроническом стрессе и употреблении алкоголя [26] — прежде всего, связанным с мозговым нейротрофическим фактором BDNF. Ключевую роль в нейробиологии аддикции и хронического стресса играет кортиколиберин (син.: кортикотропин-рилизинг-гормон, кортикотропин-

рилизинг-фактор), который опосредует субъективную оценку стрессовой ситуации как угрожающей гомеостазу и собственно запуск стресс-реакции [22]. В свою очередь, при развитии зависимости (например, в случае алкоголя, при повторных циклах интоксикации и отмены) повышается активность кортиколиберина и возрастает склонность к запуску стресс-реакции в ответ на более широкий спектр ситуаций — иными словами, снижается устойчивость к стрессу. Также длительное употребление алкоголя само по себе служит серьезным стрессором, вызывающим дисфункцию ЦНС [27].

Тревожность и факторы образа жизни

В последние годы растет число исследований, подтверждающих взаимосвязь между уровнем тревожности и модифицируемыми факторами образа жизни: питанием, физической активностью, сном и др. Это актуально для расширения спектра возможных интервенций при субклинических и донозологических проявлениях тревожности.

Имеются исследования связи недостаточности витамина D₃ и повышенной тревожности [28], депрессивных состояний [29]. Восполнение дефицита витамина D₃ потенциально может служить способом коррекции при тревожных состояниях [30].

Фактором для нормальной работы стресс-систем организма могут являться незаменимые омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (в том числе докозагексаеновая кислота — ДГК): они играют роль в равновесии иммунной системы (воспалительных реакций), оси «гипоталамус—гипофиз—надпочечники» (запуска стресс-реакции) и автономной нервной системы. Снижение уровня ДГК в плазме крови связано с нарушением регуляции перечисленных стресс-систем: повышением маркеров воспаления, уровня кортизола, активации симпатической нервной системы [31]. Недостаточное поступление ДГК с пищей может служить предпосылкой для повышения уровня тревожности и развития тревожных расстройств.

Некоторые исследования подтверждают, что неблагоприятным в плане повышения тревожности фактором является избыточное потребление сладкого [23] и простых углеводов [24]. У людей с избыточной массой тела / ожирением также значительно повышена предрасположенность к тревожным и депрессивным расстройствам [32].

Повышенная тревожность тесно связана с состоянием желудочно-кишечного тракта: при воспалительном поражении кишечника частота тревожных и депрессивных симптомов повышена в 3–5 раз по сравнению с популяцией в целом [33], а синдром раздраженного толстого кишечника (СРТК) тесно ассоциирован с ГТР: оно встречается при СРТК в 5 раз чаще, чем в популяции в целом [34]. В свою очередь, повышенная тревожность может быть предиктором развития воспалительных заболеваний кишечника, поскольку симптомы тревоги или депрессии у многих пациентов появляются за 2 года и более до поражения желудочно-кишечного тракта [35, 36].

Подтверждена взаимосвязь между повышенной тревожностью и состоянием кишечной микробиоты [37]. Ряд исследований указывают на перспективность нормализации микробиома с помощью пребиотиков и пробиотиков при коррекции тревожных расстройств, депрессии и когнитивных нарушений [38, 39] — возможно, за счет модуляции

нейровоспаления, характерного для состояния хронического стресса и нейродегенеративных заболеваний.

Физически более активные люди менее склонны к тревожным расстройствам. Рандомизированные контролируемые исследования свидетельствуют, что некоторые виды тренировок могут уменьшать симптомы тревожных и связанных со стрессом расстройств – таких как посттравматическое стрессовое расстройство, агорафобия и паническое расстройство [40]. Однако при этом важен правильный подбор вида и режима тренировок, поскольку избыточные нагрузки могут быть источником стресса и сами по себе вызывать проявления депрессии [41]. Так, например, простая ходьба потенциально снижает уровень тревожности [42].

Тревожность и ранний детский опыт

Существует корреляция между повышенной тревожностью (в форме социального тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства и др.) во взрослом возрасте и травмирующим ранним детским опытом [43, 44].

Также существуют взаимосвязи между травмирующим ранним детским опытом (хроническим стрессом) и множественными факторами риска ведущих причин смерти во взрослом возрасте (алкоголизм, наркомания, курение, депрессии, попытки суицида, большое число половых партнеров и заболеваний, передающихся половым путем, гиподинамия, ожирение), а также повышенным риском развития широкого спектра хронических заболеваний (ишемическая болезнь сердца, рак, хронические заболевания легких и др.) [45], которые, в свою очередь, являются факторами риска тяжелого течения COVID-19 и смертности от нее [46].

Тревожность в контексте пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19)

В условиях пандемии COVID-19 проблема тревожности важна по нескольким причинам:

- 1) угроза заражения и тяжелого течения инфекции вызывает стресс, особенно в группах повышенного риска (лиц с хроническими заболеваниями) и у людей с повышенной тревожностью;
- 2) необходимость самоизоляции, резкое изменение привычного уклада жизни, угроза ухудшения финансового положения, резкое снижение двигательной активности и инсоляции служат дополнительными источниками стресса;
- 3) состояние хронического стресса отрицательно влияет на функции иммунной системы и ухудшает течение хронических заболеваний – факторов риска тяжелого течения COVID-19.

Исходы стресса (адаптация или дезадаптация) тесно связаны со стратегиями совладания (копинг-стратегиями), которые использует человек в стрессовой ситуации. S. Folkman и R.S. Lazarus (1988) выделяют проблемно-фокусированные и эмоционально-фокусированные стратегии

[47]. Проблемно-фокусированные стратегии предусматривают рациональный анализ и построение плана разрешения ситуации. Эмоционально-фокусированные стратегии включают, прежде всего, эмоциональное переживание ситуации: например, стараться не думать о проблеме, забыться во сне, заглушить отрицательные эмоции с помощью еды, алкоголя, музыки, общения с другими людьми [48].

Эффективность адаптации в целом определяется гибкостью индивидуума в использовании различных стратегий в зависимости от конкретной стрессовой ситуации. Однако в условиях ограничительных мер в период пандемии человеку могут быть недоступны привычные ему адаптивные стратегии совладания со стрессом.

Исследования 2020 г. уже подтвердили отрицательное влияние самоизоляции на психологическое состояние как популяции в целом [1, 49], так и людей с повышенной тревожностью на фоне психического заболевания [50]. Тем не менее динамика психического состояния людей, длительное время находящихся в условиях карантина, в разных странах изучена недостаточно. В частности, динамика тревожности и используемых в период ограничительных мер копинг-стратегий нуждается в дополнительных исследованиях. Отрицательная динамика уровня тревожности может свидетельствовать о срыве адаптации человека к текущей жизненной ситуации и важна для прогноза уровня трудоспособности [51–53]. Поэтому оценка динамики тревожности необходима для своевременного выявления и преодоления угроз, связанных с психологической и социальной дезадаптацией населения России. Эта оценка также добавит важный аспект в прогноз относительно восстановления экономики страны после выхода из карантина. С другой стороны, понимание факторов риска и механизмов развития тревожности, раскрытых в настоящем обзоре, позволяет планировать комплекс немедикаментозных мер по персонализированной профилактике и коррекции тревожности через изменение образа жизни. Важным условием успешности таких мер будет эффективное информирование граждан о доступных способах индивидуальной профилактики тревожности в условиях пандемии [54], таких как нормализация режима сна, восполнение дефицита витамина D [30] и омега-3 жирных кислот [31], ограничение потребления сахара [23] и простых углеводов [24], употребление пре- и пробиотиков [38, 39], отказ от алкоголя [27], повышение двигательной активности [40], использование техник управления стрессом (дыхательные упражнения, медитация и т. п.) [40, 55, 56] и освоение проблемно-фокусированных стратегий совладания со стрессом.

Применение указанных мер позволит сохранить и улучшить состояние психического здоровья населения, положительно скажется на заболеваемости, работоспособности, числе бытовых конфликтов, риске более тяжелого течения инфекции в случае заражения, что в условиях пандемии COVID-19 и карантинных мер будет способствовать снижению распространенности уровня тревожности. Данная проблема требует неотложного внимания со стороны системы здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- | | |
|--|--|
| 1. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. <i>Lancet</i> . 2020 Mar 14;395(10227):912–20. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8. Epub 2020 Feb 26. | review and meta-regression. <i>Psychol Med</i> . 2013 May;43(5):897–910. doi: 10.1017/S003329171200147X. Epub 2012 Jul 10. |
| 2. Baxter AJ, Scott KM, Vos T, et al. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic | |

3. Апчел ВЯ, Цыган ВН. Стресс и стрессоустойчивость человека. Санкт-Петербург: Питер; 1999. 86 с. [Apchel VYa, Tsygan VN. *Stress i stressoustoychivost' cheloveka* [Human stress and resistance to stress]. St. Petersburg: Piter; 1999. 86 p. (In Russ.)].
4. De Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Jun;6(6):463-75. doi: 10.1038/nrn1683
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical manual of mental disorders, 5th ed. (DSM-V). American Psychiatric Publishing; 2013. 991 p.
6. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RD, et al. Consulting Psychol. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). CA: Consulting Psychologists Press; 1983.
7. Соловьева СЛ. Тревога и тревожность: теория и практика. *Медицинская психология в России*. 2012;(6):14. [Solov'yeva SL. Anxiety and anxiety: theory and practice. *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii*. 2012;(6):14 (In Russ.)].
8. Sylvers P, Lilienfeld SO, LaPrairie JL. Differences between trait fear and trait anxiety: Implications for psychopathology. *Clin Psychol Rev*. 2011 Feb;31(1):122-37. doi: 10.1016/j.cpr.2010.08.004. Epub 2010 Aug 14.
9. Спилбергер ЧД. Концептуальные и методологические проблемы исследования тревоги. В кн.: Ханин Ю, составитель. Стресс и тревога в спорте. Москва: Физкультура и спорт; 1983. С. 12-24. [Spielberger BH. Conceptual and methodological problems of anxiety research. In: Khanin Yu, compiler. *Stress i trevoga v sporte* [Stress and anxiety in sports]. Moscow: Fizkul'tura i sport; 1983. P. 12-24 (In Russ.)].
10. Прихожан АМ. Тревожность у детей и подростков: психологическая природа и возрастная динамика. Москва; 2000. [Prikhozhan AM. *Trevozhnost' u detey i podrostkov: psikhologicheskaya priroda i vozrastnaya dinamika* [Anxiety in children and adolescents: psychological nature and age dynamics]. Moscow; 2000 (In Russ.)].
11. Тейлор Дж (адаптация Немчина ТА). Личностная шкала проявлений тревоги. В кн.: Дерманова ИБ, редактор и составитель. Диагностика эмоционально-нравственного развития. Санкт-Петербург; 2002. С. 126. [Taylor J (adaptation by Nemchin TA). Personal scale of manifestations of anxiety. In: Dermanova IB, editor and compiler. *Diagnostika emotsional'no-nravstvennogo razvitiya* [Diagnostics of emotional and moral development]. St. Petersburg; 2002. P. 126 (In Russ.)].
12. Спилбергер ЧД (адаптация Ханина ЮЛ). Исследование тревожности. В кн.: Дерманова ИБ, редактор и составитель. Диагностика эмоционально-нравственного развития. Санкт-Петербург; 2002. С. 124-6. [Spielberger CD (adaptation by Hanin YuL). Research on anxiety. In: Dermanova IB, editor and compiler. *Diagnostika emotsional'no-nravstvennogo razvitiya* [Diagnostics of emotional and moral development]. St. Petersburg; 2002. P. 124-6 (In Russ.)].
13. Опросник ГТР-7 (GAD-7) и рекомендации WFSBP по терапии генерализованного тревожного расстройства. *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. 2013;(2):71. [GAD-7 Questionnaire (GAD-7) and WFSBP Recommendations for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *Obozreniye psikiatrii i meditsinskoy psikhologii*. 2013;(2):71 (In Russ.)].
14. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
15. Прихожан АМ. Психология тревожности: дошкольный и школьный возраст. Санкт-Петербург; 2009. 192 с. ISBN 978-5-469-01499-7 [Prikhozhan AM. *Psikhologiya trevozhnosti: doskol'noyu i shkol'noyu vozrast* [Psychology of anxiety: preschool and school age]. St. Petersburg; 2009. 192 p. ISBN 978-5-469-01499-7 (In Russ.)].
16. Шальнова СА, Евстифеева СЕ, Деев АД и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевтический архив*. 2014;86(12):53-60. doi: 10.17116/terarkh2014861253-60 [Shal'nova SA, Yevstifeyeva SE, Deyev AD, et al. Prevalence of anxiety and depression in various regions of the Russian Federation and its association with socio-demographic factors (according to the ESSE-RF study). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014;86(12):53-60. doi: 10.17116/terarkh2014861253-60 (In Russ.)].
17. Songtachalert T, Roomruangwong C, Carvalho AF, et al. Anxiety disorders: sex differences in serotonin and tryptophan metabolism. *Curr Top Med Chem*. 2018;18(19):1704-15. doi: 10.2174/1568026618666181115093136
18. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Панов ДО и др. Распространенность личностной тревожности и отношение к своему здоровью среди женщин – жительниц крупного промышленного центра. *Архив внутренней медицины*. 2012;(3):42-7. doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-3-42-47 [Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. Prevalence of personal anxiety and attitude to their health among women – residents of a large industrial center. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2012;(3):42-7. doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-3-42-47 (In Russ.)].
19. Гафаров ВВ, Гагулин ИВ, Гафарова АВ и др. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: гендерные различия и 22-летняя динамика среди населения Сибири (Программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная», HAPIEE). *Терапевтический архив*. 2020;92(1):15-24. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000249 [Gafarov VV, Gagulin IV, Gafarova AV, et al. Psychosocial risk factors for cardiovascular disease: gender differences and 22-year dynamics among the population of Siberia (WHO MONICA-Psychosocial Program, HAPIEE). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(1):15-24. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000249 (In Russ.)].
20. Смирнов АВ. Базовые психологические компоненты аддиктивного поведения в структуре интегральной индивидуальности. Москва: Центрполиграф; 2015. С. 134. [Smirnov AV. *Bazovyye psikhologicheskiye komponenty addiktivnogo povedeniya v strukture integral'noy individual'nosti* [Basic psychological components of addictive behavior in the structure of the integral personality]. Moscow: Tsentrpoligraf; 2015. P. 134 (In Russ.)].
21. Мартюшев-Поклад АВ, Воронина ТА. Стресс-лимитирующие системы и нейронная пластичность в патогенезе психических и неврологических расстройств. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2003;2(4):15-25. [Martyushev-Poklad AV, Voronina TA. Stress-limiting systems and neuronal plasticity in the pathogenesis of mental and neurological disorders. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2003;2(4):15-25 (In Russ.)].
22. Zorrilla EP, Logrip ML, Koob GF. Corticotropin releasing factor: a key role in the neurobiology of addiction. *Front Neuroendocrinol*. 2014 Apr;35(2):234-44. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.01.001. Epub 2014 Jan 20.
23. Jacques A, Chaaya N, Beecher K, et al. The impact of sugar consumption on stress driven, emotional and addictive behaviors. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Aug;103:178-99. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.05.021. Epub 2019 May 21.
24. Ventura T, Santander J, Torres R, et al. Neurobiologic basis of craving for carbohydrates. *Nutrition*. 2014 Mar;30(3):252-6. doi: 10.1016/j.nut.2013.06.010. Epub 2013 Oct 17.
25. Parylak SL, Koob GF, Zorrilla EP. The dark side of food addiction. *Physiol Behav*. 2011 Jul 25;104(1):149-56. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.04.063. Epub 2011 May 8.
26. Moonat S, Pandey SC. Stress, epigenetics, and alcoholism. *Alcohol Res*. 2012;34(4):495-505.
27. Becker HC. Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. *Neuropharmacology*. 2017 Aug 1;122:115-26. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.028. Epub 2017 Apr 19.
28. Han B, Zhu FX, Yu HF, et al. Low serum levels of vitamin D are associated with anxiety in children and adolescents with dialysis. *Sci Rep*. 2018 Apr 13;8(1):5956. doi: 10.1038/s41598-018-24451-7
29. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, et al. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Brit J Psychiatry*. 2013 Feb;202:100-7. doi: 10.1192/bjp.bp.111.106666

30. Casseb GA, Kaster MP, Rodrigues ALS. Potential role of vitamin D for the management of depression and anxiety. *CNS Drugs*. 2019 Jul;33(7):619-37. doi: 10.1007/s40263-019-00640-4
31. Thesing CS, Bot M, Milaneschi Y, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels and dysregulations in biological stress systems. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Nov;97:206-15. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.07.002. Epub 2018 Jul 8.
32. Petry NM, Barry D, Pietrzak RH, et al. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosomat Med*. 2008;70(3):288-97. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181651651
33. Häuser W, Janke K-H, Klump B, Hinz A. Anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: comparisons with chronic liver disease patients and the general population. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Feb;17(2):621-32. doi: 10.1002/ibd.21346
34. Lee S, Wu J, Ma YL, et al. Irritable bowel syndrome is strongly associated with generalized anxiety disorder: a community study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Sep 15;30(6):643-51. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04074.x. Epub 2009 Jun 23.
35. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jul;15(7):1105-18. doi: 10.1002/ibd.20873
36. Kurina L, Goldacre MJ, Yeates D, et al. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health*. 2001 Oct;55(10):716-20. doi: 10.1136/jech.55.10.716
37. Taylor AM, Thompson SV, Edwards CG, et al. Associations among diet, the gastrointestinal microbiota, and negative emotional states in adults. *Nutr Neurosci*. 2020 Dec;23(12):983-92. doi: 10.1080/1028415X.2019.1582578. Epub 2019 Feb 22.
38. Paiva IHR, Duarte-Silva E, Peixoto CA. The role of prebiotics in cognition, anxiety, and depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020 May;34:1-18. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.03.006. Epub 2020 Mar 30.
39. Ansari F, Pourjafar H, Tabrizi A, et al. The effects of probiotics and prebiotics on mental disorders: a review on depression, anxiety, Alzheimer, and autism spectrum disorders. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020;21(7):555-65. doi: 10.2174/1389201021666200107113812
40. Kandola A, Vancampfort D, Herring M, et al. Moving to beat anxiety: Epidemiology and therapeutic issues with physical activity for anxiety. *Curr Psychiatry Rep*. 2018 Jul 24;20(8):63. doi: 10.1007/s11920-018-0923-x
41. Paluska SA, Schwenk TL. Physical activity and mental health. current concepts. *Sports Med*. 2000 Mar;29(3):167-80. doi: 10.2165/00007256-200029030-00003
42. Kelly P, Williamson C, Niven AG, et al. Walking on sunshine: scoping review of the evidence for walking and mental health. *Brit J Sports Med*. 2018 Jun;52(12):800-6. doi: 10.1136/bjsports-2017-098827
43. Петрова ЕА. Влияние детского травматического опыта на формирование психопатологической симптоматики взрослых людей. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. 2016;2(93):88-91. [Petrova EA. Impact of children traumatic experience on the formation of psychopathology of adults. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo*. 2016;2(93):88-91 (In Russ.)].
44. Kuo JR, Goldin PR, Werner K, et al. Childhood trauma and current psychological functioning in adults with social anxiety disorder. *J Anxiety Disord*. 2011 May;25(4):467-73. doi: 10.1016/j.janxdis.2010.11.011. Epub 2010 Nov 26.
45. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prevent Med*. 1998 May;14(4):245-58. doi: 10.1016/s0749-3797(98)00017-8
46. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020 Jun 8;1-9. doi: 10.1080/13685538.2020.1774748. Online ahead of print.
47. Folkman S, Lazarus RS. Manual for the ways of coping questionnaire: Research edition. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1988.
48. Weber H. Breaking the rules: Personal and social responses to coping norm-violations. *Anxiety Stress Coping*. 2003;16(2):133-53. doi: 10.1080/1061580031000120174
49. Bäuerle A, Teufel M, Musche V, et al. Increased generalized anxiety, depression and distress during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in Germany. *J Pub Health*. 2020 Nov 23;42(4):672-8. doi: 10.1093/pubmed/fdaa106
50. Yao H, Chen JH, Xu YF. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr;7(4):e21. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30090-0
51. Pappa S, Ntella T, Giannakas T, et al. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2020 Aug;88:901-7. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.026. Epub 2020 May 8.
52. Asmundson GJ, Taylor S. How health anxiety influences responses to viral outbreaks like COVID-19: What all decision-makers, health authorities, and health care professionals need to know. *J Anxiety Disord*. 2020 Apr;71:102211. doi: 10.1016/j.janxdis.2020.102211. Epub 2020 Mar 10.
53. Mazza MG, Lorenzo RD, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:594-600. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037. Epub 2020 Jul 30.
54. Fullana MA, Hidalgo-Mazzei D, Vieta E, et al. Coping behaviors associated with decreased anxiety and depressive symptoms during the COVID-19 pandemic and lockdown. *J Affect Dis*. 2020 Oct 1;275:80-1. doi: 10.1016/j.jad.2020.06.027. Epub 2020 Jul 2.
55. Vollestad J, Sivertsen B, Nielsen GH. Mindfulness-based stress reduction for patients with anxiety disorders: Evaluation in a randomized controlled trial. *Behav Res Ther*. 2011 Apr;49(4):281-8. doi: 10.1016/j.brat.2011.01.007. Epub 2011 Jan 27.
56. Liu K, Chen Y, Wu D, et al. Effects of progressive muscle relaxation on anxiety and sleep quality in patients with COVID-19. *Complement Ther Clin Pract*. 2020 May;39:101132. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101132. Epub 2020 Mar 6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
12.11.2020/27.12.2020/29.12.2020

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.

Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии

Старчина Ю.А., Захаров В.В.

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

По мере увеличения продолжительности жизни населения когнитивные нарушения (КН), вызванные цереброваскулярными заболеваниями, становятся все более актуальной проблемой. Ведущая роль артериальной гипертензии (АГ) в развитии КН различного генеза привела к активным дискуссиям о контроле артериального давления как потенциальной терапевтической стратегии достижения оптимальной перфузии мозга и профилактике развития легких и умеренных КН. АГ является основным модифицируемым фактором риска развития инсульта и поражения мелких церебральных сосудов, приводящего к развитию не связанных с инсультом КН. Антигипертензивная терапия играет существенную роль в профилактике развития и замедлении прогрессирования КН посредством контроля артериального давления. Для лечения КН, не достигающих степени деменции, активно используются нейрометаболические и нейропротективные препараты (Винпотропил®, Холилитин®). При развитии деменции для коррекции КН используются обратимые ингибиторы NMDA-рецепторов (мемантин) и ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; церебральная микроангиопатия; когнитивные нарушения; деменция; антигипертензивная терапия.

Контакты: Юлия Александровна Старчина; yul-starchina@yandex.ru

Для ссылки: Старчина ЮА, Захаров ВВ. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):113–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-113-118

Cognitive impairment in hypertension

Starchina Yu.A., Zakharov V.V.

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

As the life expectancy of the population increases, cognitive impairment (CI) caused by cerebrovascular diseases is becoming an increasingly urgent problem. The leading role of hypertension in the development of CI of various origins has led to intense discussions about blood pressure control as a potential therapeutic strategy for achieving optimal brain perfusion and about the prevention of mild and moderate CI. Hypertension is the main modifiable risk factor for stroke and cerebral small vessel damage that results in nonstroke-related CI. Antihypertensive therapy plays an essential role in preventing the development and slowing down the progression of CI through blood pressure control. Neurometabolic and neuroprotective drugs (Vinpotropil®, Cholitolin®) are actively used to treat CI that does not reach the degree of dementia. When dementia develops, reversible NMDA receptor inhibitors (memantine) and central acetylcholinesterase inhibitors are used to correct CI.

Keywords: hypertension; cerebral microangiopathy; cognitive impairment; dementia; antihypertensive therapy.

Contact: Yulia Aleksandrovna Starchina; yul-starchina@yandex.ru

For reference: Starchina YuA, Zakharov VV. Cognitive impairment in hypertension. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(1):113–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-113-118

По мере увеличения продолжительности жизни населения когнитивные нарушения (КН), вызванные цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ), становятся все более актуальной проблемой. ЦВЗ являются второй по распространенности после болезни Альцгеймера (БА) причиной нарушения когнитивных функций (КФ). Клинические проявления ЦВЗ включают широкий спектр патологии: инсульт, недементные КН, деменцию, депрессию, нарушения походки и поведения [1, 2]. Наличие общих факторов риска (ФР) развития БА и ЦВЗ затрудняет клиническое дифференцирование; таким образом, предполагаемая доля демен-

ции, связанной с цереброваскулярной патологией, колеблется от 36 до 67% [3]. Ведущая роль артериальной гипертензии (АГ) в развитии КН различного генеза привела к активным дискуссиям о контроле артериального давления (АД) как потенциальной терапевтической стратегии достижения оптимальной перфузии мозга и профилактике развития легких и умеренных КН (УКН), предшествующих как БА, так и сосудистой и смешанной деменции [4]. Треть всех взрослых и две трети лиц старше 65 лет страдают АГ, что делает вопрос профилактики ее осложнений, включая КН, проблемой мирового значения [5].

Головной мозг как орган-мишень при АГ

АГ является основным модифицируемым ФР развития инсульта и поражения мелких сосудов (микроангиопатии), которая включает изменение структуры и функции мелких артерий, артериол, венул и капилляров, и выступает в качестве важной причины развития сосудистой и смешанной деменции [6–8]. Неспецифическая церебральная микроангиопатия при АГ характеризуется развитием гипертрофии, эндотелиальной дисфункции, расширения периваскулярных пространств и повышенной проницаемостью сосудов, что приводит к микрокровоизлияниям, подкорковым лакунарным инфарктам и диффузным участкам поражения белого вещества [9]. В зависимости от патогенеза выделяют различные типы микроангиопатии. Как отмечалось в обзоре L. Pantoni [8], двумя наиболее частыми разновидностями являются артериолосклероз и церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА). С патоморфологической точки зрения артериолосклероз характеризуется потерей гладкомышечных клеток из меди, отложением фиброгиалина, сужением просвета и утолщением стенки сосуда. Это наиболее распространенный тип микроангиопатии, который также поражает сосуды почек и сетчатки и тесно ассоциируется с АГ, сахарным диабетом и старением [8]. Другие возможные морфологические изменения этой формы микроангиопатии включают микроатеромы и микроаневризмы. ЦАА характеризуется прогрессирующим накоплением конгофильного β 4-иммунореактивного амилоидного белка в стенках артерий малого и среднего размера, артериол и капилляров. ЦАА – патоморфологический признак БА, но он часто встречается и в общей популяции пациентов старческого возраста (до 50% лиц, достигших 90 лет) [10]. ЦАА также ассоциируется с микрокровоизлияниями, обнаруживаемыми при проведении магнитно-резонансной томографии [11], а также с наличием церебральных ишемических изменений – лейкоареоза и микроинфарктов [12].

АД, перфузия головного мозга и КФ

Высокое АД влияет на церебральную перфузию, вызывая адаптивные сосудистые изменения. Хроническое повышение АД стимулирует рост гладкомышечных клеток и увеличение толщины меди в резистентных артериях, что приводит к гипертрофическому ремоделированию или, в качестве альтернативы, к эвтрофному ремоделированию. Таким образом, АГ влияет на ауторегуляцию мозгового кровотока, смещая как нижнюю, так и верхнюю границы ауторегуляторной способности в сторону более высокого АД; в то же время пациенты с АГ становятся особенно уязвимы к эпизодам гипотензии, которые могут играть определенную роль в развитии «немых» форм нарушения мозгового кровотока [6, 8]. АГ ускоряет прогрессирование атеросклеротических изменений в головном мозге, стимулируя образование атеросклеротических бляшек большого диаметра, формирование артериосклероза и артериолярной извитости мелких сосудов головного мозга, что также приводит к снижению церебральной перфузии [8, 13] и развитию «немых» лакунарных инфарктов и диффузных ишемических изменений в глубинных отделах и перивентрикулярных областях белого вещества головного мозга, связанных с сосудистыми КН [12]. Гипоперфузия также может вносить вклад в патогенез БА путем дестабилизации нейронов и синапсов [13]. Наиболее уязвимы к изменениям при АГ префронтальная кора, гиппокамп, кора нижней

части височной доли и нижняя теменная доля [14, 15]. Эти данные указывают на то, что высокое АД изменяет структуру серого вещества головного мозга и механизмы этого не связаны с возрастными изменениями.

Влияние АГ на риск развития КН у пациентов без инсульта

Результаты многих исследований [16–21] показали корреляцию между уровнем АД и КФ у пожилых людей. Была обнаружена ассоциация между высоким систолическим АД (САД) [18], высоким диастолическим АД (ДАД) [19], повышенным САД и ДАД [17], а также АГ [20] в среднем возрасте и КН в более позднем возрасте. Повышенный риск развития КН в пожилом возрасте нарастал при каждом увеличении САД на 10 мм рт. ст. независимо от наличия в анамнезе инсульта и субклинического атеросклероза [18]. Помимо САД и ДАД, на риск развития КН оказывают влияние и другие показатели АГ: пульсовое давление [18], статус нон-диппера и постоянно высокое АД в течение 24 ч при суточном мониторинге АД [19], высокая вариабельность АД в течение суток [22]. Кроме того, ортостатическая гипотензия, которая чаще встречается у пациентов с АГ, на 54% увеличивает риск развития КН [23]. Ряд эпидемиологических исследований показали, что АГ в среднем возрасте увеличивает риск развития КН два-три десятилетия спустя [21, 24–26], но результаты в отношении АГ, возникающей в позднем возрасте, противоречивы [27, 28]. АГ связана с более значительным и быстрым когнитивным снижением [29], риском развития УКН [30] и деменции [31, 32]. Кроме того, у пациентов с УКН повышенное АД связано с ускорением прогрессирования и ухудшением КФ [21, 33]. Прегипертензия, в качестве которой ранее расценивался уровень САД <140 мм рт. ст., тоже оказалась ФР развития деменции в нескольких исследованиях, включая ARIC [32], в котором как АГ среднего возраста, так и прегипертензия были связаны с аналогичным риском развития деменции – примерно на 40% выше, чем у лиц с нормальным АД. Роль прегипертензии в среднем возрасте была также показана в недавно опубликованном исследовании ELSA-Brasil с участием более 7 тыс. пациентов [21]. Новое определение АГ теперь расценивает САД в этом диапазоне как АГ 1-й стадии [34].

В нашем исследовании среди пациентов в возрасте 55–70 лет с АГ без сопутствующих ФР распространенность КН составила 73,7%, в том числе у лиц среднего возраста (до 60 лет) – в основном в виде легких КН (46,7%) и УКН (26,7%). У пациентов с инсультом в анамнезе УКН, напротив, встречались чаще легких КН (72,7 и 18,2% соответственно) [35]. Наличие и выраженность КН у пациентов с АГ не всегда соответствовали наличию жалоб когнитивного характера, что свидетельствует о необходимости объективной оценки КФ у пациентов с АГ с помощью нейропсихологических тестов. При этом прослеживалась корреляция между выраженностью КН и уровнем САД, а также возрастом пациентов [35].

Имеются доказательства того, что антигипертензивная терапия может играть определенную роль в профилактике развития КН [36] или сосудистой деменции [37] посредством контроля АД. Исследование CHARLS с участием почти 7 тыс. пациентов с АГ разного возраста [38] показало отрицательную ассоциацию нелеченой, а также леченой, но неконтролируемой АГ и КФ у пациентов старше 60 лет, причем

связь усиливалась с возрастом. Исследование с участием 2068 человек старше 65 лет продемонстрировало U-образную ассоциацию между САД и ДАД и когнитивным снижением после 9 лет наблюдения [39]. Повышенный базовый уровень САД ≥ 160 мм рт. ст. ассоциировался с увеличением риска развития КН на 14%. Недавнее исследование 1115 людей в возрасте 85 лет и старше показало, что КН были наиболее значительными среди участников с САД > 165 мм рт. ст. или < 125 мм рт. ст. по сравнению с лицами с САД от 126 до 139 мм рт. ст. [40], что подтверждает предположение о наличии U-образной кривой зависимости между АД и риском КН. Тем не менее самые современные результаты исследования SPRINT MIND [41] с участием почти 8,5 тыс. пациентов убедительно показали, что достижение целевого САД ниже 120 мм рт. ст. было безопасным и снижало риск развития УКН на 19% по сравнению с целевым САД 140 мм рт. ст.

Спектр КН при АГ

Многие исследования предполагают, что воздействие АГ на когнитивную деятельность носит глобальный характер [21], тем не менее наибольшее влияние, по-видимому, она оказывает на управляющие функции [32], скорость психомоторной деятельности и концентрацию внимания [42] — домены, связанные с сосудистыми подкорковыми заболеваниями. Показатели по двум основным скрининговым шкалам для оценки когнитивных функций: Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) и Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) — ниже у лиц с большим количеством сосудистых ФР, включая АГ, но в первую очередь снижение обусловлено нарушениями в пунктах, связанных с вниманием (для MMSE) и зрительно-пространственными и управляющими функциями (для лиц с более низким баллом по MoCA) [43].

Замедление когнитивной деятельности проявляется трудностями при выполнении и увеличением времени умственной работы. Повышенная утомляемость и отвлекаемость, паузы при выполнении интеллектуальных задач свидетельствуют о нарушении концентрации внимания [44]. Нарушение управляющих функций включает в себя снижение способности к планированию и контролю, включая способность определения цели, выработки плана ее достижения, контроля промежуточных и окончательных результатов, а также внесения коррективов [44]. Характерными признаками нарушения управляющих функций являются персеверации и импульсивность, снижение критики, утрата чувства дистанции, «плоский» юмор, лабильность настроения. Тест MMSE недостаточно чувствителен для выявления нарушений управляющих функций, поэтому более эффективно использовать MoCA-тест, тест последовательного соединения цифр и букв (Trail Making Test), пробы на сходство и различие, тест рисования часов и др. [45, 46].

Оценка нарушений памяти у пациентов с деменцией, страдающих АГ, осложняется высокой распространенностью смешанных деменций. Хотя нарушения памяти традиционно превалируют при КН, связанных с БА, нежели при сосудистой деменции, было отмечено, что нарушения памяти наблюдаются у людей с сочетанием АГ и повышенной концентрации амилоида мозга по данным позитронно-эмиссионной томографии [47]. Память при сосудистых КН нарушается в умеренной степени, одинаково на недавние

и отдаленные события, преимущественно в виде негрубой недостаточности воспроизведения. Эффективность подсказок свидетельствует о возможности извлечения информации из памяти [46]. Весьма характерны для сосудистых КН зрительно-пространственные нарушения. Пациенты среднего возраста с АГ должны регулярно проходить нейропсихологическое обследование на предмет выявления КН, поскольку те могут быть ранним предиктором деменции и антигипертензивное лечение поможет замедлить когнитивное снижение.

Лечение КН при АГ

Хотя в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) сообщалось о благоприятном влиянии антигипертензивной терапии на предотвращение или замедление прогрессирования КН, ее профилактическая эффективность была спорной [48]. Метаанализ почти 16 тыс. пациентов старше 70 лет с АГ (средний уровень АД — 171/86 мм рт. ст.) не подтвердил, что снижение АД в позднем возрасте предотвращает развитие деменции или КН у пациентов с АГ без ЦВЗ в анамнезе [49]. Напротив, известные исследования PROGRESS [50] и Syst-Eur [37] продемонстрировали значительное снижение риска развития КН, связанных с инсультом. Все больше возрастает интерес к антигипертензивной терапии в среднем возрасте как методу профилактики КН в более позднем возрасте у пациентов без инсульта в анамнезе [51]. Исследование Syst-Eur [37] показало снижение на 50% частоты случаев деменции во время двухлетнего периода наблюдения у лиц старше 60 лет. В недавнем метаанализе антигипертензивная терапия ассоциировалась с благоприятным влиянием на КФ независимо от класса используемых антигипертензивных препаратов [52]. Риск развития деменции был на 9% ниже в группе активного лечения по сравнению с контрольной группой. Хотя не было отмечено существенных изменений среднего уровня АД при приеме антигипертензивных препаратов разных классов, блокаторы рецепторов ангиотензина II превосходили плацебо в улучшении общего показателя КФ и были более эффективны, чем β -блокаторы, диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [52].

Наибольший эффект в профилактике и замедлении прогрессирования КН может быть достигнут путем воздействия сразу на несколько ФР, о чем свидетельствует первое в своем роде РКИ FINGER [53] с участием 1260 человек в возрасте от 60 до 77 лет. В группе комплексного вмешательства (физические упражнения, рекомендации по питанию, когнитивный тренинг и управление метаболическими и сосудистыми ФР) через 2 года было отмечено улучшение общего когнитивного балла на 25% по сравнению с контрольной группой, причем преимущество было особенно заметно в отношении способности к обработке информации и управляющих функций (улучшение на 83%).

В настоящий момент стратегия выбора лекарственной терапии КН определяется степенью их тяжести. При деменции различной этиологии рекомендован прием ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепезил, ривастигмин), увеличивающих содержание ацетилхолина в головном мозге, и мемантина (Мемантин Канон). Мемантин — неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA-рецепторов), наиболее широко используется в лечении деменции различного генеза [54, 55]. Актив-

ция глутаматом NMDA-рецепторов ассоциируется с апоптозом и даже некрозом [56], вызывает увеличение содержания глутамата, сопровождающееся эксайтотоксичностью и накоплением кальция в клетке, приводящим к апоптозу [56]. Таким образом, блокада NMDA-рецепторов может рассматриваться в качестве патогенетической терапии при БА и других типах деменции [56]. Эффективность мемантина была изучена на большом числе экспериментальных моделей повреждения головного мозга: при инфаркте, кровоизлиянии, травматическом повреждении, хронической ишемии головного мозга; отмечены изменения в виде уменьшения нейронального повреждения, улучшения поведения и познавательных функций животных, что позволяет предполагать нейропротективные свойства мемантина [54, 55]. Эффективность мемантина в лечении деменции умеренной и выраженной степени тяжести была показана в нескольких РКИ [57, 58]. Кроме влияния на КФ при деменции, мемантин уменьшает поведенческие нарушения, включая симптомы возбуждения и агрессивность [59].

Однако, как показали многочисленные исследования, на этапе недементных КН указанные препараты недостаточно эффективны и не замедляют прогрессирование УКН до деменции [60]. Поэтому при лечении легких и умеренных КН наиболее активно используются вазоактивные и нейрометаболические препараты, прием которых можно считать патогенетической терапией недементных КН сосудистой этиологии. Широко используется комбинация препаратов с вазоактивным и ноотропным действием. Винпотропил представляет собой комбинацию двух компонентов в фиксированных дозах — Винпотропил® 5/400 капсулы (винпоцетин 5 мг и пирацетам 400 мг) и Винпотропил® 10/800 таблетки, покрытые оболочкой (винпоцетин 10 мг и пирацетам 800 мг). Многолетний опыт применения свидетельствует о позитивном влиянии винпоцетина и пирацетама на КФ, а одновременное их назначение обладает потенцирующим действием [61]. В исследовании с участием 60 пациентов в возрасте от 47 до 80 лет с недементными КН Винпотропил® 5/400 назначался по две капсулы три раза в день в течение 2 мес. На фоне лечения было отмечено достоверное увеличение объема оперативной памяти и беглости речи, улучшение показателей слухоречевой памяти, скорости реакции и концентрации внимания [61]. Был отмечен благоприятный профиль безопасности и переносимости Винпо-

тропила®. За счет комбинированного состава он оказывает комплексное патогенетическое влияние на факторы развития сосудистых КН: способствует снижению вязкости крови, улучшению кровоснабжения ишемизированных участков головного мозга, снижению резистентности сосудов, улучшению энергетического обмена нейронов, что способствует улучшению памяти и других КФ [62].

Также среди препаратов с доказанным нейротрофическим и нейропротективным действием в лечении КН при АГ, не достигающих степени деменции, широко используется Холитилин® (холина альфосцерат), произведенный на основе европейской субстанции. Попадая в ткань головного мозга, холитилин становится донатором холина — предшественника ацетилхолина, важнейшего для КФ нейромедиатора, и глицерофосфата — предшественника фосфатидилхолина, необходимого компонента нейрональной мембраны [63]. Кроме того, препарат стимулирует выделение ацетилхолина из пресинаптической щели и, способствуя восполнению ацетилхолинергического дефицита в головном мозге, оказывает дозозависимое холиномиметическое действие [63]. Получено подтверждение наличия у холина альфосцерата нейропротективного действия, не связанного непосредственно со стимуляцией холинергических нейронов. На животной модели была показана его способность замедлять течение астроглиоза и препятствовать разрушению фосфорилированных нейрофиламентов, предупреждая гибель нейронов [63, 64]. Лечение холитилином рекомендовано начинать с парентерального введения (1000 мг/сут) на протяжении 2–3 нед с последующим переходом на пероральный прием по 1200 мг/сут. Холина альфосцерат включен в 12 стандартов лечения больных с ЦВЗ.

Таким образом, КН при АГ широко распространены в популяции пациентов с АГ, они являются первыми признаками церебральной микроангиопатии и чаще всего представлены легкими и умеренными КН. КН при АГ затрагивают все домены когнитивной деятельности, но особенно страдают концентрация внимания, скорость обработки информации и управляющие функции. Лечение АГ является этиотропной терапией КН, а использование вазоактивных и нейрометаболических препаратов — патогенетической, что позволяет замедлить прогрессирование КН до деменции и предупредить развитие других осложнений АГ, таких как инсульт и инфаркт миокарда, а в ряде случаев — вызвать длительную стабилизацию КФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013 May;12(5):483-97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
2. O'Brien J, Ames D, Gustafson L, et al., editors. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia. London: Martin Dunitz; 2004.
3. Chui H. Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. *Clin Cornerstone.* 2001;3(4):40-51. doi: 10.1016/s1098-3597(01)90047-x
4. Chan SL, Sweet JG, Cipolla MJ. Treatment for cerebral small vessel disease: effect of relaxin on the function and structure of cerebral parenchymal arterioles during hypertension. *FASEB J.* 2013 Oct;27(10):3917-27. doi: 10.1096/fj.13-230797. Epub 2013 Jun 19.
5. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation.* 2016 Aug 9;134(6):441-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
6. Sierra C, Domenech M, Camafort M, et al. Hypertension and mild cognitive impairment. *Curr Hypertens Rep.* 2012 Dec;14(6):548-55. doi: 10.1007/s11906-012-0315-2
7. Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension. *Circ Res.* 2019 Mar 29;124(7):1025-44. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313260
8. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010 Jul;9(7):689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
9. Van Uden IW, Tuladhar AM, de Laat KF, et al. White matter integrity and depressive symptoms in cerebral small vessel disease: the RUN DMC study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015 May;23(5):525-35. doi: 10.1016/j.jagp.2014.07.002. Epub 2014 Jul 19.

10. McCarron MO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2004 Aug;3(8):484-92. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00825-7.
11. Koennecke HC. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):165-71. doi: 10.1212/01.wnl.0000194266.55694.1e
12. Imaoka K, Kobayashi S, Fujihara S, et al. Leukoencephalopathy with cerebral amyloid angiopathy: a semiquantitative and morphometric study. *J Neurol*. 1999 Aug;246(8):661-6. doi: 10.1007/s004150050428
13. Birns J, Kalra L. Cognitive function and hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009 Feb;23(2):86-96. doi: 10.1038/jhh.2008.80. Epub 2008 Jul 24.
14. Gasecki D, Kwarciany M, Nyka W, et al. Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Curr Hypertens Rep*. 2013 Dec;15(6):547-58. doi: 10.1007/s11906-013-0398-4
15. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666
16. Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. *J Hypertens*. 1997 Feb;15(2):135-42. doi: 10.1097/00004872-199715020-00003
17. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1993 Sep 15;138(6):353-64. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116868
18. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. *JAMA*. 1995 Dec 20;274(23):1846-51. doi: 10.1001/jama.274.23.1846
19. Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. Hypertension is related to cognitive impairment; a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998 Mar;31(3):780-6. doi: 10.1161/01.hyp.31.3.780
20. Carmelli D, Swan GE, Reed T, et al. Midlife cardiovascular risk factors, ApoE, and cognitive decline in elderly male twins. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1580-5. doi: 10.1212/wnl.50.6.1580
21. Teles de Menezes S, Giatti L, Campos Brant L, et al. Hypertension, Prehypertension, and Hypertension Control. Association With Decline in Cognitive Performance in the ELSA-Brasil Cohort. *Hypertension*. 2021;77:672-81. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16080
22. Sabayan B, Wijmsan L, Foster-Dingley JC, et al. Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: A prospective cohort study. *Brit Med J*. 2013 Jul 29;347:f4600. doi: 10.1136/bmj.f4600
23. Rawlings AM, Juraschek SP, Heiss G, et al. Association of orthostatic hypotension with incident dementia, stroke, and cognitive decline. *Neurology*. 2018 Aug 21;91(8):e759-e768. doi: 10.1212/WNL.0000000000006027. Epub 2018 Jul 25.
24. Elliott WJ. Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. *Yearbook Cardiol*. 2010;2010:29-30. doi: 10.1016/S0145-4145(09)79798-9
25. Pavlik VN, Hyman DJ, Doody R. Cardiovascular risk factors and cognitive function in adults 30-59 years of age (NHANES III). *Neuroepidemiology*. 2005;24(1-2):42-50. doi: 10.1159/000081049. Epub 2004 Sep 24.
26. Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol*. 2005 Dec;58(12):1308-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.03.016
27. Reitz C, Tang MX, Manly J, et al. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007 Dec;64(12):1734-40. doi: 10.1001/archneur.64.12.1734
28. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, et al. Association between blood pressure and cognitive function in a biracial community population of older persons. *Neuroepidemiology*. 2002;21(3):123-30. doi: 10.1159/000054809
29. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: The atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol*. 2014 Oct;71(10):1218-27. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1646
30. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1683-9. doi: 10.1212/wnl.56.12.1683
31. Freitag MH, Peila R, Masaki K, et al. Midlife pulse pressure and incidence of dementia: The Honolulu-asia aging stud. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):33-7. doi: 10.1161/01.STR.0000196941.58869.2d. Epub 2005 Dec 8.
32. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the atherosclerosis risk in communities (aric) cohort. *JAMA Neurol*. 2017 Oct 1;74(10):1246-54. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1658
33. Goldstein FC, Levey AI, Steenland NK. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Jan;61(1):67-73. doi: 10.1111/jgs.12067. Epub 2013 Jan 10.
34. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71:1269-324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066
35. Старчина ЮА, Парфенов ВА, Чазова ИЕ и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;(4):19-23.
- [Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova IE, et al. Cognitive disturbances in patients with arterial hypertension. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;(4):19-23 (In Russ.)].
36. Farmer ME, Kittner SJ, Abbott RD, et al. Longitudinally measured blood pressure, antihypertensive medication use, and cognitive performance: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol*. 1990;43:475-80. doi: 10.1016/0895-4356(90)90136-D
37. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2046-52. doi: 10.1001/archinte.162.18.2046
38. Wei J, Yin X, Liu Q, Tan L. Association between hypertension and cognitive function: A cross-sectional study in people over 45 years old in China. *J Clin Hypertens*. 2018 Nov;20(11):1575-83. doi: 10.1111/jch.13393. Epub 2018 Sep 26.
39. Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, et al. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA*. 1999 Feb 3;281(5):438-45. doi: 10.1001/jama.281.5.438
40. Weidung B, Littbrand H, Nordström P, et al. The association between SBP and mortality risk differs with level of cognitive function in very old individuals. *J Hypertens*. 2016 Apr;34(4):745-52. doi: 10.1097/HJH.0000000000000831
41. The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Feb 12;321(6):553-61. doi: 10.1001/jama.2018.21442
42. Goldstein FC, Hajjar IM, Dunn CB, et al. The relationship between cognitive functioning and the jnc-8 guidelines for hypertension in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Jan;72(1):121-6. doi: 10.1093/gerona/glw181. Epub 2016 Sep 27.
43. Sikaroodi H, Yadegari S, Miri SR. Cognitive impairments in patients with cerebrovascular risk factors: A comparison of mini mental status exam and montreal cognitive assessment. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Aug;115(8):1276-80. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.11.026. Epub 2013 Jan 3.
44. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Парфенов ВА. Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии. *Медицинский Совет*. 2017;(1S):6-12. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-6-12 [Zakharov VV, Vakhnina NV, Parfenov VA. Cognitive impairments and their treatment for arterial hypertension. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(1S):6-12. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-6-12 (In Russ.)].
45. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 320 с.

- [Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Nervno-psikhicheskiye narusheniya: diagnosticheskiye testy* [Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 320 p. (In Russ.)].
46. Захаров ВВ, Яхно НН. Нарушения памяти. Москва: ГЭОТАР-Мед; 2003. 150 с. [Zakharov VV, Yakhno NN. *Narusheniya pamyati* [Memory impairment]. Moscow: GEOTAR-Med; 2003. 150 p. (In Russ.)].
47. Smith EE, Muzikansky A, McCreary CR, et al. Impaired memory is more closely associated with brain beta-amyloid than leukoaraiosis in hypertensive patients with cognitive symptoms. *PLoS One*. 2018 Jan 30;13(1):e0191345. doi: 10.1371/journal.pone.0191345. eCollection 2018.
48. Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *BMC Cardiovasc Dis*. 2016 Nov 3;16(1):208. doi: 10.1186/s12872-016-0386-0
49. McGuinness B, Todd S, Passmore P, et al. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD004034. doi: 10.1002/14651858.CD004034.pub3
50. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1069-75. doi: 10.1001/archinte.163.9.1069
51. Coca A, Monteagudo E, Domenech M, et al. Can the treatment of hypertension in the middle-aged prevent dementia in the elderly? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016 Jun;23(2):97-104. doi: 10.1007/s40292-016-0144-5. Epub 2016 Apr 13.
52. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013 Jun;31(6):1073-82. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53
53. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:2255-63.
54. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции: Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii: Rukovodstvo dlya vrachey* [Dementia: A Guide for Physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 272 p. (In Russ.)].
55. Гаврилова СИ. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Москва: Пульс; 2003. 319 с. [Gavrilova SI. *Farmakoterapiya bolezni Al'tsgeymera* [Pharmacotherapy for Alzheimer's disease]. Moscow: Pulse; 2003. 319 p. (In Russ.)].
56. Bonfoco E, Krainc D, Ankarcrona M, et al. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995 Aug 1;92(16):7162-6. doi: 10.1073/pnas.92.16.7162
57. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1333-41. doi: 10.1056/NEJMoa013128
58. Van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer's disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 May;14(5):428-37. doi: 10.1097/01.JGP.0000203151.17311.38
59. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, et al. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar;69(3):341-8. doi: 10.4088/jcp.v69n0302
60. Russ TC. Cholinesterase Inhibitors Should Not Be Prescribed for Mild Cognitive Impairment. *Evid Based Med*. 2014 Jun;19(3):101. doi: 10.1136/eb-2013-101687. Epub 2014 Jan 30.
61. Захаров ВВ. Применение Винпотропила при дисциркуляторной энцефалопатии с недементными когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(11):13-6. [Zakharov VV. Vinpotropil in the treatment of dyscirculatory encephalopathy with cognitive impairment without dementia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(11):13-6 (In Russ.)].
62. Лагунин АА. Отчет по синергичному действию винпоцетина и пирацетам в составе комбинированного препарата Винпотропила (Канонфарма продакшн, Россия). [Lagunin AA. *Otchet po sinergichnomu deystviyu vinpocetina i piracetama v sostave kombinirovannogo preparata Vinpotropil (Kanonfarma prodakshn, Rossiya)* [Report on the synergistic action of vinpocetine and piracetam in the combined preparation Vinpotropil (Kanonfarma production, Russia)] (In Russ.)].
63. Tayebati S, Di Tullio M, Tomassoni D, et al. Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alfoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats. *J Neurol Sci*. 2009 Aug 15;283(1-2):187-94. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.349. Epub 2009 Mar 21.
64. Камчатнов ПР, Евзельман МА, Морозова ЮА. Возможности комбинированной терапии пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. *Поликлиника*. 2017;(2):73-8. [Kamchatnov PR, Yevzel'man MA, Morozova YuA. Possibilities of combination therapy for patients with chronic disorders of cerebral circulation. *Poliklinika*. 2017;(2):73-8 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.11.2020/25.12.2020/29.12.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ЗАО «Канонфарма продакшн». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Kanonfarma prodakshn. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

Доброкачественный эссенциальный блефароспазм: эпидемиология, клинические проявления, патофизиология, ботулинотерапия

Залялова З.А.^{1,2}

¹Кафедра неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ²Республиканский консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Минздрава Республики Татарстан, Казань
¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²Россия, 420061, Казань, ул. Николая Ершова, 65

Блефароспазм (БФС) — вариант фокальной дистонии, проявляющийся непроизвольным спазмом век с закрыванием глаз и/или с усиленным самопроизвольным морганием. Наряду с двигательными симптомами это состояние характеризуется сенсорными, аффективными и когнитивными нарушениями. У пациентов с БФС выявляются изменения в базальных ганглиях, мозжечке, первичных/вторичных сенсомоторных и визуальных зонах по данным функциональной магнитно-резонансной томографии. Это может отражать вовлечение указанных областей в подавление дефектного движения и сенсомоторной дезинтеграции. Ботулинотерапия — наиболее эффективный метод лечения БФС. Преимуществом Ксеомина®, который не содержит комплексообразующих белков и характеризуется низкой вероятностью образования антител, является возможность варьировать интервалы между инъекциями. Вероятно, ботулинотерапия оказывает патогенетическое и модифицирующее действие на БФС.

Ключевые слова: дистония; блефароспазм; корригирующий жест; апраксия поднимания века; фотофобия; круговая мышца глаза; сенсомоторная дезинтеграция; мигательный рефлекс; функциональная магнитно-резонансная томография; ботулинотерапия; Incobotulinumtoxin A.

Контакты: Зулейха Абдуллазяновна Залялова; z.zalyalova@gmail.com

Для ссылки: Залялова З.А. Доброкачественный эссенциальный блефароспазм: эпидемиология, клинические проявления, патофизиология, ботулинотерапия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):119–125. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-119-125

Benign essential blepharospasm: epidemiology, clinical manifestations, pathophysiology, botulinum toxin therapy

Zalyalova Z.A.^{1,2}

¹Department of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan;
²Republican Consultative and Diagnostic Center for Extrapyrmidal Pathology and Botulinum Toxin Therapy, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan
¹49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ²65, Nikolay Ershov St., Kazan 420061, Russia

Blepharospasm (BPS) is a variant of focal dystonia manifested by involuntary eyelid spasms with eye closure and/or increased spontaneous blinking. Along with motor symptoms, this condition is characterized by sensory, affective, and cognitive disorders. Patients with BPS are found to have changes in the basal ganglia, cerebellum, primary/secondary sensorimotor and visual areas according to functional magnetic resonance imaging. This may reflect the involvement of above regions in suppressing defective movement and sensorimotor disintegration. Botulinum toxin therapy is the most effective treatment for BPS. The advantage of Xeomin® that does not contain complexing proteins, is characterized by a low probability of antibody production, is the ability to vary between-injection intervals. Probably, botulinum toxin therapy has a pathogenetic and modifying impact on BPS.

Keywords: dystonia; blepharospasm; sensor tricks; eyelid opening apraxia; photophobia, musculus orbicularis oculi; sensorimotor disintegration; wink reflex; functional magnetic resonance imaging; botulinum toxin therapy; Incobotulinotoxin A.

Contact: Zuleikha Abdullazyanovna Zalyalova; z.zalyalova@gmail.com

For reference: Zalyalova Z.A. Benign essential blepharospasm: epidemiology, clinical manifestations, pathophysiology, botulinum toxin therapy. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(1):119–125. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-119-125

Блефароспазм (БФС; син.: доброкачественный эссенциальный блефароспазм, первичный блефароспазм) — вариант фокальной дистонии, проявляющийся непроизвольным спазмом век с закрыванием глаз и/или с усиленным самопроизвольным морганием. Со времени первых современных описаний БФС как локальной формы мышечной дис-

тонии наши знания о нем значительно расширились. Уточняются клинические особенности, механизмы формирования гиперкинеза, совершенствуются методы лечения [1]. Имея хроническое заболевание, сопровождающееся длительным спазмом круговой мышцы глаза, пациенты могут быть функционально слепыми и не способны вести нор-

мальную профессиональную и общественную жизнь. Дополнительно БФС сочетается с большим спектром эмоциональных и поведенческих расстройств [2].

Судя по картине Питера Брейгеля Старшего, БФС был известен еще в XVI в. [1, 3]. На заре научного изучения он считался психогенным заболеванием. На основании описания 21 случая БФС в 1956 г. J.W. Хендерсоном [5], а также собственных наблюдений 39 пациентов в 1976 г. [1] С.Д. Marsden пришел к выводу, что БФС может быть одним из проявлений торсионной дистонии взрослых и связан с дисфункцией базальных ганглиев.

Эпидемиология, факторы риска

БФС — редкое заболевание, его распространенность составляет от 16 до 133 случаев на 1 млн населения. Заболевание характеризуется гиперкинезами круговой мышцы глаз и других периорбитальных мышц [5]. Существует первичный и вторичный БФС, в клинической практике чаще встречается первичный БФС. Обычно он спорадический, за исключением семейных или наследственных форм [6]. Согласно большинству исследований, БФС является менее распространенным, чем первичная цервикальная дистония, хотя в Японии и Италии наблюдается обратная тенденция [7]. БФС чаще встречается среди женщин в возрасте от 50 до 70 лет [8]. Семейный анамнез отягощен по БФС в 27–32% случаев [6, 9]. Большинство пациентов отмечают подобные симптомы у своих родственников первой степени родства, что согласуется с гипотезой аутосомно-доминантного характера заболевания с низкой пенетрантностью [10]. Четких данных об этнической предрасположенности нет, однако некоторые источники сообщают о более высокой заболеваемости среди кавказоидов [11].

Доля вторичного БФС составляет менее 10% от числа всех случаев; он встречается после очагового поражения ствола мозга, таламуса, базальных ганглиев, мозжечка или даже кортикального повреждения. БФС также может возникать при болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе, поздней дискинезии, параличе Белла, глазной форме миастении или при заболеваниях, приводящих к раздражению роговицы [5, 9].

БФС имеет тенденцию к распространению на соседние части тела (обычно в течение первых 5 лет) чаще, чем при цервикальной дистонии или дистонии верхних конечностей [12]. У пациентов с БФС может наблюдаться тремор головы или рук [13–15].

В одном из масштабных исследований обобщаются и расширяются эпидемиологические сведения о 240 пациентах с БФС [9]. По его результатам, БФС чаще встречается у женщин (соотношение женщины:мужчины — 2,8:1), 93% из которых — кавказоиды. Половина (50%) имеют изолированный БФС, 31% — синдром Мейжа, у 4% БФС сочетается с апраксией открывания век. О предшествующей светобоязни сообщили 25% пациентов, о других заболеваниях глаз — 22%. Большинство обследованных не курят, не принимают антимиотики или антипсихотические препараты, у них отсутствует отягощенный перинатальный анамнез или черепно-мозговая травма. Ассоциировали дебют БФС со стрессом, непосредственно предшествовавшим появлению симптомов, 72% больных. У 32% пациентов отмечен семейный характер дистонии различной локализации, наиболее часто отмечался БФС [9].

По другим сведениям, факторами риска развития симптомов БФС могут служить прием противорвотных или антипсихотических препаратов, травмы головы [16]. По некоторым данным, для пациентов с БФС было характерно высокое потребление кофеина. От 24 до 72% больных сообщают об одном или нескольких стрессовых событиях, предшествующих развитию симптомов [17].

Фотофобия и заболевания глаз предшествуют появлению БФС соответственно в 25–57 и 22–50% случаев [9, 18].

Клинические проявления

Клиническая феноменология БФС включает как моторные, так и немоторные проявления. Моторные симптомы вызваны произвольным движением, возникающим в одной из трех функционально различных частей круговой мышцы глаза (КМГ) — орбитальной, пресептальной или претарзальной. В небольшой степени в патологический процесс вовлекается мышца, опускающая верхнее веко. Характерная моторная особенность БФС — короткий или устойчивый спазм, приводящий к сужению глазной щели или закрытию века, который в течение нескольких месяцев прогрессирует до стереотипного синхронного двустороннего сокращения [5]. Опускание бровей обусловлено преимущественно орбитальной и пресептальной порций КМГ. Частота и продолжительность спазма могут варьировать при выполнении задач, требующих повышенного внимания [11].

БФС почти исключительно двусторонний, хотя есть несколько сообщений о случаях монокулярного заболевания, которое в конечном итоге становится двусторонним в течение нескольких месяцев [19].

Апраксия поднимания века (АПВ) — еще одно распространенное проявление БФС. Она характеризуется временной потерей произвольного открывания глаз после спазма, несмотря на устойчивую активность лобной мышцы [20]. При сочетании БФС и АПВ произвольное закрытие глаз сопровождается трудностями их открывания и удержания открытыми. В этом случае сокращение КМГ выступает в роли триггерного фактора, вызывая расслабление мышцы, поднимающей верхнее веко [21].

Патофизиологические механизмы АПВ до конца не изучены. Предположительный «виновник» апраксии — активность претарзальной порции круговой мышцы и/или временное произвольное ингибирование мышцы, поднимающей верхнее веко, которое препятствует открыванию века. Вероятно, АПВ возникает вследствие нарушения надъядерного контроля произвольного поднятия век, заключающегося в активации мышцы, поднимающей верхнее веко, и параллельной ингибиции функции КМГ. По данным электронейромиографии было установлено, что АПВ могут вызывать следующие факторы: интермиттирующее или постоянное торможение мышцы, поднимающей верхнее веко, постоянное сокращение претарзальной части КМГ или их сочетание.

Сенсорный трюк (СТ), или *корригирующий жест*, — хорошо известное явление, которое может уменьшить тяжесть дистонии [22, 23]. Не у всех пациентов с БФС СТ влияют на интенсивность спазма, а многие пациенты могут не знать об их наличии [24]. Описано множество различных сенсорных маневров; одним из наиболее распространенных является надавливание на периокулярную и периорбитальную об-

ласть или прикосновение к ней [25]. Предположительно, пациенты могут временно уменьшать спазм давлением на периорбитальную или височно-лицевую область, управляя проприоцептивным сенсорным входом, модулируя сенсомоторную интеграцию, которая уменьшает патологический дистонический ответ. Среди других подавляющих БФС маневров – жужжание, свист, зевание, кашель, поправление очков, закрывание одного глаза. При более тяжелых формах БФС применяется силовое воздействие на периокулярные мышцы [26]. Возможно, при БФС СТ могут устранять нарушение центральной обработки информации и изменять несоответствие между сенсорным входом и моторным выходом сигнала [25, 26].

Светобоязнь (фотофобия). Термин «светобоязнь» определяется К. Digre и К. Brennan [27] как сенсорное состояние, при котором свет вызывает дискомфорт в глазу или голове либо реакцию избегания без явной боли.

В исследовании W. Adams и соавт. [28] продемонстрировано, что пациенты с БФС имели такую же чувствительность к свету, как пациенты с мигренью, но отличались по этому показателю от группы контроля. При опросе 316 пациентов с БФС 94% сообщили о повышенной светочувствительности; обычное освещение вызывало спазм примерно в половине случаев, в то время как яркий свет приводил к почти постоянному зажмуриванию [29]. Светобоязнь предшествует дебюту спазма у 25% пациентов, и до 74% больных отметили одновременное появление БФС и светобоязни [9].

Обсуждаются как минимум три механизма развития фотофобии. Согласно первому, свет через фоторецепторы сетчатки активирует нейроны тройничного нерва ствола мозга, вызывая вазодилатацию и активацию ноцицепторов кровеносных сосудов [30, 31]. Второй путь – прямая связь между фотосенситивными ретинальными ганглионарными клетками (ipRGC) и таламическими сенсорными ядрами [32]. Предполагается, что третий путь не задействует зрительный нерв, а ipRGCs и/или ipRGC-подобные меланопсин-содержащие нейроны радужной оболочки имеют афферентные связи с системой тройничного нерва в обход зрительного нерва [33, 34]. Открытие второго пути особенно важно для понимания сущности БФС, так как таламус является значимым звеном сенсорной интеграции и имеет обширные связи с соматосенсорными центрами коры.

Светобоязнь – второй по значимости (после дистонического спазма) фактор, отрицательно влияющий на качество повседневной жизни пациентов с БФС. Понимание механизмов фотофобии важно для создания методов лечения БФС.

Нарушения со стороны сенсорной системы (жжение и ощущение инородного тела в глазу, СТ, светобоязнь) могут иметь фундаментальное значение в патофизиологии первичной дистонии с поздним началом. Факторы, вызывающие перегрузку сенсорной системы в определенной области тела, могут объяснить возникновение топографически связанной локальной дистонии [7].

Помимо сенсорных, немоторные проявления включают психические расстройства, нарушения сна и когнитивные нарушения [9].

Для БФС разработан диагностический алгоритм, основанный на клинических проявлениях заболевания: на-

личии стереотипных, двусторонних и синхронных спазмов КМГ, идентификации СТ, наличии облегчающих БФС факторов или, напротив, факторов, усиливающих моргание [11, 22]. Данные критерии имеют чувствительность 93% и специфичность 90%. Разработана шкала тяжести БФС (Jankovic Rating Scale, JRS), основанная на шести клинических аспектах, включая степень и продолжительность закрывания век, частоту спазмов, наличие АПВ, возникновение БФС во время письма и увеличение частоты мигания [11, 22].

Применение клинических оценочных шкал (JRS, Функциональная шкала оценки повседневной активности при блефароспазме – BSDI) позволяет также объективизировать состояние пациента и эффективность лечения [35, 36].

Патогенез

Патогенез БФС до сих пор не ясен. У пациентов с БФС, как и при дистонии любой другой локализации, нарушается сенсорная временная и пространственная дискриминация [36, 37]. Исследования на животных моделях позволяют предположить вклад раздражения роговицы и дисфункции базальных ганглиев, приводящих к потере надъядерного контроля рефлекса моргания при БФС [38].

Мигательный рефлекс. Предполагается, что возбудимость мигательного рефлекса находится под контролем ростральных структур, включая базальные ганглии, и патологически повышена при БФС [23]. У пациентов с БФС определяется недостаточное ингибирование подпорогового стимула вызывания мигательного рефлекса, особенно у тех, у кого не эффективны корректирующие жесты [39]. Возможная причина этого – предрасположенность субъектов к неадаптивным пластическим изменениям в контроле возбудимости ствола мозга, которые могут привести к клинически выраженной дистонии [40].

Гипервозбудимость интернейронов ствола мозга поддерживает усиление R2-компонента мигательного рефлекса. Выраженность усиления коррелирует с интенсивностью спазма [41]. Установлено, что усиление R2-компонента встречается при мышечной дистонии другой локализации (например, цервикальной) [42, 43]. Данный факт, вероятно, отражает отсутствие тормозного влияния базальных ганглиев в понтомедулярном круге, ответственном за рефлекс моргания при дистонии в целом.

Предполагается, что БФС представляет собой гиперактивность рефлекторного, а не спонтанного моргания, особенно провоцируемого светом [44].

Психогенный и эссенциальный БФС и мигательный рефлекс. Психогенный БФС считается относительно редким состоянием. В серии наблюдений пациентов с психогенными расстройствами движения (n=131) БФС или другие гиперкинезы лица составляли только 0,3% [45]. Среди прочих конверсионных гиперкинезов психогенный БФС встречался у 2–7% пациентов [46]. Такие различия в распространенности обусловлены сложностью клинической дифференциации истинного и психогенного БФС. В исследовании P. Schwingschuh и соавт. [47] 22% всех пациентов с БФС имели нетипичные черты и клинические признаки, позволяющие заподозрить психогенное расстройство движения. Однако у 7 из 9 пациентов уровень диагностической достоверности расценивался как «возможно психогенный».

Существует немного клинических признаков, позволяющих отличить нетипичный БФС от истинного дистонического. К наиболее значимым клиническим особенностям БФС психогенного характера можно отнести внезапность начала заболевания. Ответ на инъекции ботулинического токсина может быть положительным лишь отчасти.

Методом дифференциации может служить мигательный рефлекс. Усиление R2-компонента рефлекса мигания отмечается только у пациентов с эссенциальным БФС. У пациентов с атипичным (предположительно психогенным) БФС кривая R2 не меняется. Патологический индекс R2 позволяет идентифицировать пациентов с клинически типичным БФС со специфичностью 90% и чувствительностью 100% [48].

Нейровизуализация

Пациенты с БФС демонстрируют изменения в базальных ганглиях, мозжечке, первичной/вторичной сенсомоторных и визуальных зонах по данным *функциональной магнитно-резонансной томографии*. Это может отражать вовлечение указанных областей в подавление дефектного движения и сенсомоторной дезинтеграции.

В исследованиях с применением *воксельной морфометрии* (voxel-based morphometry, VBM) установлено увеличение объема серого вещества хвостатого ядра и мозжечка с обеих сторон в сочетании с уменьшением скорлупы и таламуса, а также обнаружено двустороннее изменение толщины сенсомоторной коры по сравнению с гемифациальным спазмом [49].

Патофизиология БФС связана с изменениями в первичной моторной коре. В частности, было описано уменьшение серого вещества первичной моторной и премоторной коры, отвечающей за область лица, при БФС [50]. Премоторная кора напрямую участвует в контроле произвольных движений [51]. Структурные изменения в этих областях могут быть связаны с изменением процесса инициации произвольного движения и адаптации к новому порядку движений [52].

У пациентов с БФС были обнаружены снижение *фракционной анизотропии* в левом красном ядре и в правом бледном шаре и увеличение ее в субталамическом ядре по сравнению с контролем. Стимуляция красного ядра на животных моделях вызвала реакцию моргания и была исследована в качестве модели БФС на животных [53]. Поскольку красное ядро является ключевым звеном в передаче информации от мозжечка, растущий объем научных знаний подтверждает ключевую патофизиологическую роль мозжечково-таламо-кортикальных сетей при дистонии.

Причина изменения диффузии в базальных ганглиях, стволе мозга и мозжечке у пациентов с БФС и цервикальной дистонией не известна. Одним из возможных объяснений является изменение морфологии клеток в структурах серого вещества мозга из-за гиперактивности нейронов (вследствие потери ингибирования) и/или патологической нейропластичности [54–56]. Другое возможное объяснение микроструктурных изменений – накопление железа, которое влияет на показатели анизотропии *диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии* и коэффициент диффузии [57]. При БФС и цервикальной дистонии гомеостаз железа может быть регионарно изменен патофизиологическим процессом нейропластичности и гиперактивно-

сти нейронов из-за потери нормальных ингибирующих механизмов.

Снижение *метаболизма глюкозы* в зрительной (особенно задней) коре, может отражать функциональную потерю зрения у пациентов с БФС. Обычно у таких пациентов частота мигания увеличивается, а в тяжелых случаях мигание подавляется чрезмерным произвольным закрытием век, что влечет за собой недостаточную стимуляцию зрительной коры и снижение метаболизма глюкозы [58].

Ботулинотерапия

Еще в 1998 г. R.L. Anderson и соавт. [59] обнаружили, что инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) эффективны у 86% пациентов с БФС. Установлено, что введение БТА в КМГ и мышцы межбровья является наиболее эффективным средством лечения БФС [35]. Считается, что инъекция в претарзальную часть КМГ особенно важна для хорошего результата. M. Agarideh и соавт. [60] показали, что комбинированные претарзальные и орбитальные инъекции БТА могут привести к усилению ответа на лечение БТА по сравнению с одними только орбитальными инъекциями. Сообщалось также, что претарзальные инъекции БТА эффективны при лечении пациентов с БФС, у которых не наблюдается улучшения при увеличении дозы стандартных подкожных орбитальных инъекций [61]. Авторы обнаружили, что при инъекциях в претарзальную часть общая необходимая доза БТА может быть снижена. При прямом сравнительном исследовании между инъекциями в претарзальную и пресепалярную части КМГ при лечении БФС и гемифациального спазма отмечено, что у претарзальных инъекций выраженность и длительность ответа значительно выше [62].

В настоящее время существует три наиболее изученных и одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) препарата БТА: IncobotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA и OnabotulinumtoxinA. Все они имеют одну и ту же активную молекулу нейротоксина. Продукты различаются процедурами очистки и наличием или отсутствием вспомогательных белков. Клинические испытания не показали существенных различий в терапевтическом ответе или продолжительности эффекта среди трех токсинов типа А при использовании соответствующей эквивалентной дозы [63].

Ботулинический токсин Ксеомин® (IncobotulinumtoxinA) – первый БТА, который не содержит комплексообразующих белков и, как следствие, имеет низкую вероятность образования антител. Еще одним преимуществом данного препарата является сохранение стабильности при комнатной температуре, что упрощает условия транспортировки и хранения препарата [64].

Эффективность Ксеомина® при лечении БФС и цервикальной дистонии исследовалась неоднократно. D. Dressler [65] обобщил мировой опыт применения Ксеомина при краниоцервикальной дистонии за 5 лет. В обзоре указывается, что его эффективность была подтверждена в крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Наряду с сопоставимыми с Ботоксом® (OnabotulinumtoxinA) лечебными эффектами, переносимостью и продолжительностью действия, в силу своей малой молекулярной массы (150 кДа) и отсутствия

комплекса белков нетоксичной части, Ксеолин® демонстрирует аналогичный Ботоксу® уровень диффузии [65].

Несмотря на высокую эффективность БТА в лечении БФС, также установлено, что у 13% респондентов эффект длится менее 4 нед [59]. Поэтому было предпринято исследование, в дизайне которого была предусмотрена оценка эффективности и переносимости Ксеолина® при БФС с гибким графиком частоты инъекций [66]. Повторные инъекции Ксеолина®, введенного с интервалами от 6 до 20 нед в соответствии с потребностями пациентов, обеспечили стойкую эффективность лечения. Наиболее частыми побочными эффектами были птоз века (31,4%) и сухой глаз (17,6%). При укорочении интервала между инъекциями менее чем до 12 нед частота нежелательных явлений и титр нейтрализующих антител в крови не возрастали [66]. Еще одно исследование подтверждает эти же данные и содержит рекомендации, позволяющие провести повторную инъекцию ранее 12 нед, если лечебный эффект закончился, не опасаясь вторичной резистентности [67].

В результате более ранних рандомизированных контролируемых исследований в 2013 г. на основе фактических данных был определен уровень А рекомендации для лечения БФС с помощью IncobotulinumtoxinA и OnabotulinumtoxinA [68], что отменяло предыдущую рекомендацию уровня В для ботулинических нейротоксинов при блефароспазме [69].

Таким образом, клинические симптоматические эффекты БТА (в том числе Ксеолина®) абсолютно доказаны, что позволяет оказывать помощь пациентам с БФС с хорошей переносимостью и безопасностью.

Изучение эффектов БТА привело исследователей к потребности анализа влияния БТА на патофизиологические процессы формирования дистонического гиперкинеза. Безусловно, точные функциональные и структурные изменения, которые происходят наряду с улучшением симптомов после терапии БТА, пока не ясны. В то же время исследование с применением транскраниальной магнитной стимуляции показывают, что долгосрочный потенциал действия, увеличенный у пациентов с БФС (признак патологической нейропластичности), восстанавливается после лечения БТА [70]. После ботулинотерапии пациенты с БФС демонстрируют уменьшение объема патологически гипертрофированной вследствие дистонии сенсомоторной коры (левой нижней височной, левой премоторной, правой лобно-ростральной и первичной моторной коры) [71, 72]. Вероятно, использование БТА при БФС, наряду с клиническим улучшением, нормализует реструктурированный информационный поток через кортико-кортикальные и ганглио-кортикальные связи, что позволяет предположить модифицирующие и патогенетические эффекты ботулинотерапии при БФС и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Marsden CD. Blepharospasm- oromandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976;39:1204-9. doi: 10.1136/jnnp.39.12.1204
- Digre KB. Benign essential blepharospasm – there is more to it than just blinking. *J Neuroophthalmol*. 2015 Dec;35(4):379-81. doi: 10.1097/wno.0000000000000316
- Хаятова ЗГ, Залялова ЗА. Исторические аспекты изучения краниоцервикальной дистонии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(4):91-6. doi: 10.25692/ACEN.2019.4.12 [Khayatova ZG, Zalyalova ZA. Historical aspects of studying craniocervical dystonia. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2019;13(4):91-6. doi: 10.25692/ACEN.2019.4.12 (In Russ.)].
- Henderson JW. Essential blepharospasm. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1956;54:453-520.
- Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, et al. Blepharospasm 40 years later. *Mov Disord*. 2017 Apr;32(4):498-509. doi: 10.1002/mds.26934. Epub 2017 Feb 10.
- Defazio G, Martino D, Aniello MS, et al. A family study on primary blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Feb;77(2):252-4. doi: 10.1136/jnnp.2005.068007
- Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol*. 2004 Nov;3(11):673-8. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00907-X
- Steeves TD, Day L, Dykeman J, et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2012 Dec;27(14):1789-96. doi: 10.1002/mds.25244. Epub 2012 Oct 31.
- Peckham EL, Lopez G, Shamim EA, et al. Clinical features of patients with blepharospasm: a report of 240 patients. *Eur J Neurol*. 2011 Mar;18(3):382-6. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03161.x
- Hallett M, Evinger C, Jankovic J, Stacy M; BEBRF International Workshop. Update on blepharospasm: report from the BEBRF International Workshop. *Neurology*. 2008 Oct 14;71(16):1275-82. doi: 10.1212/01.wnl.0000327601.46315.85
- Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, et al. Development and validation of a clinical guideline for diagnosing blepharospasm. *Neurology*. 2013 Jul 16;81(3):236-40. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829b6fd6. Epub 2013 Jun 14.
- Abbruzzese G, Berardelli A, Girlanda P, et al. Long-term assessment of the risk of spread in primary late-onset focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Apr;79(4):392-6. doi: 10.1136/jnnp.2007.124594. Epub 2007 Jul 17.
- Defazio G, Conte A, Gigante AF, et al. Is tremor in dystonia a phenotypic feature of dystonia? *Neurology*. 2015 Mar 10;84(10):1053-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000001341. Epub 2015 Feb 6.
- Weiss EM, Hershey T, Karimi M, et al. Relative risk of spread of symptoms among the focal onset primary dystonias. *Movement Disord*. 2006 Aug;21(8):1175-81. doi: 10.1002/mds.20919
- Залялова ЗА. Синдром Мейжа или сегментарная краниоцервикальная дистония: терминология, история изучения и современный взгляд. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;12:133-6. doi: 10.17116/jnevro2015115112133-136 [Zalyalova ZA. Meige's syndrome or segmental craniocervical dystonia: terminology, history and contemporary view. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(12):133-6. doi: 10.17116/jnevro2015115112133-136 (In Russ.)].
- Jankovic J, Orman J. Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol*. 1984 Apr;16(4):371-6.
- Martino D, Defazio G, Abbruzzese G, et al. Head trauma in primary cranial dystonias: a multicentre case-control study [published correction appears in: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Apr;78(4):440. Majorana, Giuseppe [corrected to Majorana, Giovanni]]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Mar;78(3):260-3. doi: 10.1136/jnnp.2006.103713. Epub 2006 Oct 20.
- Defazio G, Livrea P. Epidemiology of primary blepharospasm. *Mov Disord*. 2002 Jan;17(1):7-12. doi: 10.1002/mds.1275

19. Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Jun;51(6):767-72. doi: 10.1136/jnnp.51.6.767
20. Lamberti P, De Mari M, Zenzola A, et al. Frequency of apraxia of eyelid opening in the general population and in patients with extrapyramidal disorders. *Neurol Sci*. 2002 Sep;23 Suppl 2:S81-2. doi: 10.1007/s100720200080
21. Лихачев СА, Аленикова ОА. Двигательная функция век: анатомо-физиологические основы и клиническое значение. *Неврологический журнал*. 2012;(1):4-9. [Likhachev SA, Alenikova OA. The motor function of eyelids: the anatomic and physiological foundations and clinical relevance. *Nevrologicheskii zhurnal = Journal of Neurology*. 2012;(1):4-9 (In Russ.)].
22. Albanese A. The clinical expression of primary dystonia. *J Neurol*. 2003;250(10):1145-51. doi: 10.1007/s00415-003-0236-8
23. Залялова ЗА. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;13:85-9. [Zaljalova ZA. Modern classifications of muscular dystonia, treatment strategy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;13:85-9 (In Russ.)].
24. Loyola DP, Camargos S, Maia D, et al. Sensory tricks in focal dystonia and hemifacial spasm. *Eur J Neurol*. 2013 Apr;20(4):704-7. doi: 10.1111/ene.12054. Epub 2012 Dec 7.
25. Lorenzano D, Tansley S, Ezra DG. Sensory Trick Frames: A New Device for Blepharospasm Patients. *J Mov Disord*. 2019 Jan;12(1):22-6. doi: 10.14802/jmd.18010. Epub 2019 Jan 16.
26. Martino D, Liuzzi D, Macerollo A, et al. The phenomenology of the geste antagoniste in primary blepharospasm and cervical dystonia. *Movement Disord*. 2010 Mar;25(4):407-12. doi: 10.1002/mds.23011
27. Digre KB, Brennan KC. Shedding light on photophobia. *J Neuroophthalmol*. 2012;32(1):68-81. doi: 10.1097/WNO.0b013e3182474548
28. Adams WH, Digre KB, Patel BC, et al. The evaluation of light sensitivity in benign essential blepharospasm. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(1):82-7. doi: 10.1016/j.ajo.2006.02.020
29. Judd RA, Digre KB, Warner JE, et al. Shedding Light on Blepharospasm: A Patient-Researcher Partnership Approach to Assessment of Photophobia and Impact on Activities of Daily Living. *Neuro-Ophthalmology*. 2007;31(3):49-54. doi: 10.1080/01658100701247646
30. Okamoto K, Thompson R, Tashiro A, et al. Bright light produces Fos-positive neurons in caudal trigeminal brainstem. *Neuroscience*. 2009;160(4):858-64. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.03.003
31. Wu Y, Hallett M. Photophobia in neurologic disorders. *Transl Neurodegener*. 2017 Sep 20;6:26. doi: 10.1186/s40035-017-0095-3. eCollection 2017.
32. Nosedà R, Constandil L, Bourgeois L, et al. Changes of meningeal excitability mediated by corticotrigeminal networks: a link for the endogenous modulation of migraine pain. *J Neurosci*. 2010 Oct 27;30(43):14420-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3025-10.2010
33. Dolgonos S, Ayyala H, Evinger C. Light-induced trigeminal sensitization without central visual pathways: another mechanism for photophobia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(11):7852-8. doi: 10.1167/iovs.11-7604
34. Xue T, Do MT, Riccio A, et al. Melanopsin signalling in mammalian iris and retina. *Nature*. 2011;479(7371):67-73. doi:10.1038/nature10567. Epub 2011 Nov 2.
35. Чернуха ТН, Лихачев СА, Навоша СА. Орофациальные двигательные расстройства: подходы к диагностике и лечению. *Медицинские новости*. 2016;1(256):9-12. [Chernuha TN, Lihachev SA, Navosha SA. Orofacial movement disorders: approaches to diagnosis and treatment. *Meditsinskie novosti*. 2016;1(256):9-12 (In Russ.)].
36. Артеменко АР, Шавловская ОА, Мхитарян ЭР. Актуальные вопросы применения ботулинического токсина типа А при лечении блефароспазма. *Клиницист*. 2019;13(3-4):43-52. doi: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-43-52 [Artemenko AR, Shavlovskaya OA, Mkhitarayan ER. Specificity of using botulinic toxin type A for blepharospasm treatment. *Klinitsist = The Clinician*. 2019;13(3-4):43-52. doi: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-43-52 (In Russ.)].
37. Peller M, Zeuner KE, Munchau A, et al. The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. *Brain*. 2006 Oct;129(Pt 10):2697-708. doi: 10.1093/brain/aw1181. Epub 2006 Jul 19.
38. Evinger C. Benign Essential blepharospasm is a disorder of neuroplasticity: lessons from animal models. *J Neuroophthalmol*. 2015 Dec;35(4):374-9. doi: 10.1097/WNO.0000000000000317
39. Osaki MH, Osaki TH, Garcia DM, et al. Analysis of blink activity and anomalous eyelid movements in patients with hemifacial spasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Mar;258(3):669-74. doi: 10.1007/s00417-019-04567-w. Epub 2019 Dec 20.
40. Basso MA, Evinger C. An explanation for reflex blink hyperexcitability in Parkinson's disease. II. Nucleus raphe magnus. *J Neurosci*. 1996 Nov 15;16(22):7318-30. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-22-07318.1996
41. Gomez-Wong E, Marti MJ, Tolosa E, et al. Sensory modulation of the blink reflex in patients with blepharospasm. *Arch Neurol*. 1998 Sep;55(9):1233-7. doi: 10.1001/archneur.55.9.1233
42. Conte A, Defazio G, Ferrazzano G, et al. Is increased blinking a form of blepharospasm? *Neurology*. 2013 Jun 11;80(24):2236-41. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296e99d
43. Pauletti G, Berardelli A, Cruccu G, et al. Blink reflex and the masseter inhibitory reflex in patients with dystonia. *Mov Disord*. 1993 Oct;8(4):495-500. doi: 10.1002/mds.870080414
44. Defazio G, Berardelli A, Hallett M. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain*. 2007;130(Pt 5):1183-93. doi: 10.1093/brain/aw1355
45. Katz BJ, Digre KB. Diagnosis, pathophysiology, and treatment of photophobia. *Surv Ophthalmol*. Jul-Aug 2016;61(4):466-77. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.02.001. Epub 2016 Feb 12.
46. Williams DT, Ford B, Fahn S. Phenomenology and psychopathology related to psychogenic movement disorders. *Adv Neurol*. 1995;65:231-57.
47. Schwingenschuh P, Katschnig P, Edwards MJ, et al. The blink reflex recovery cycle differs between essential and presumed psychogenic blepharospasm. *Neurology*. 2011;76(7):610-4. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820c3074
48. Espay AJ, Morgante F, Purzner J, et al. Cortical and spinal abnormalities in psychogenic dystonia. *Ann Neurol*. 2006 May;59(5):825-34. doi: 10.1002/ana.20837
49. Sohn YH, Voller B, Dimyan M, et al. Cortical control of voluntary blinking: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol*. 2004 Feb;115(2):341-7. doi: 10.1016/j.clinph.2003.10.035
50. Horovitz S, Ford A, Najee-Ullah M, et al. Anatomical correlates of blepharospasm. *Transl Neurodegener*. 2012 Jun 15;1(1):12. doi: 10.1186/2047-9158-1-12
51. Wolpe N, Moore JW, Rae CL, et al. The medial frontal-prefrontal network for altered awareness and control of action in corticobasal syndrome. *Brain*. 2014 Jan;137(Pt 1):208-20. doi: 10.1093/brain/awt302. Epub 2013 Nov 29.
52. Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Nov;9(11):856-69. doi: 10.1038/nrn2478. Epub 2008 Oct 9.
53. Morcuende S, Delgado-Garcia JM, Ugolini G. Neuronal premotor networks involved in eyelid responses: retrograde transneuronal tracing with rabies virus from the orbicularis oculi muscle in the rat. *J Neurosci*. 2002;22(20):8808-18. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-20-08808.2002
54. Kaji R, Bhatia K, Graybiel AM. Pathogenesis of dystonia: is it of cerebellar or basal ganglia origin? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 May;89(5):488-92. doi: 10.1136/jnnp-2017-316250. Epub 2017 Oct 31.
55. Tournier JD, Mori S, Leemans A. Diffusion tensor imaging and beyond. *Magn Reson Med*. 2011 Jun;65(6):1532-56. doi: 10.1002/mrm.22924. Epub 2011 Apr 5.

56. Quartarone A, Pisani A. Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiol Dis.* 2011 May;42(2):162-70. doi: 10.1016/j.nbd.2010.12.011. Epub 2010 Dec 16.
57. Codazzi F, Pelizzoni I, Zacchetti D, et al. Iron entry in neurons and astrocytes: a link with synaptic activity. *Front Mol Neurosci.* 2015;8:18. doi: 10.3389/fnfmol.2015.00018. Epub 2015 Jun 3.
58. Murai H, Suzuki Y, Kiyosawa M, et al. Positive correlation between severity of blepharospasm and thalamic glucose metabolism. *Case Rep Ophthalmol.* 2011 Jan;2(1):50-4. doi: 10.1159/000324459. Epub 2011 Feb 5.
59. Anderson RL, Patel BC, Holds JB, Jordan DR. Blepharospasm: past, present, and future. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 1998 Sep;14(5):305-17.
60. Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Brans JW, et al. Pretarsal application of botulinum toxin for treatment of blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59(3):309-11. doi: 10.1136/jnnp.59.3.309
61. Albanese A, Bentivoglio AR, Colosimo C, et al. Pretarsal injections of botulinum toxin improve blepharospasm in previously unresponsive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60(6):693-4. doi:10.1136/jnnp.60.6.693-a
62. Kenney C, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neural Transm (Vienna).* 2008;115(4):585-91. doi: 10.1007/s00702-007-0768-7. Epub 2007 Jun 11.
63. Ozzello DJ, Giacometti JN. Botulinum toxins for treating essential blepharospasm and hemifacial spasm. *Int Ophthalmol Clin.* 2018;58(1):49-61. doi:10.1097/IIO.0000000000000203
64. Pagan FL, Harrison A. A guide to dosing in the treatment of cervical dystonia and blepharospasm with Xeomin®: a new botulinum neurotoxin A. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(5):441-5. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2012.02.008
65. Dressler D. Five-year experience with incobotulinumtoxin A (Xeomin): the first botulinum toxin drug free of complexing proteins. *Eur J Neurol.* 2012;19(3):385-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03559.x
66. Truong DD, Gollomp SM, Jankovic J, et al. Sustained efficacy and safety of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) injections in blepharospasm. *J Neural Transm (Vienna).* 2013;120(9):1345-53. doi: 10.1007/s00702-013-0998-9
67. Wabfels B, Roggenkämper P. Essenzieller Blepharospasmus: Praxisnahe Therapie mit Botulinumtoxin unter Verwendung verkürzter Behandlungsintervalle [Essential blepharospasm: Practice-oriented therapy with botulinum toxin employing reduced treatment intervals]. *Ophthalmologe.* 2012;109(1):45-53. doi: 10.1007/s00347-011-2457-z
68. Hallett M, Albanese A, Dressler D, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon.* 2013 Jun 1;67:94-114. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.12.004. Epub 2013 Feb 4.
69. Jost WH, Benecke R, Hauschke D, et al. Clinical and pharmacological properties of incobotulinumtoxinA and its use in neurological disorders. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Apr 1;9:1913-26. doi: 10.2147/DDDT.S79193. eCollection 2015.
70. Quartarone A, Sant'Angelo A, Battaglia F, et al. Enhanced long-term potentiation-like plasticity of the trigeminal blink reflex circuit in blepharospasm. *J Neurosci.* 2006 Jan 11;26(2):716-21. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3948-05.2006
71. Dresel C, Bayer F, Castrop F, et al. Botulinum toxin modulates basal ganglia but not deficient somatosensory activation in orofacial dystonia. *Mov Disord.* 2011 Jul;26(8):1496-502. doi: 10.1002/mds.23497. Epub 2011 May 20.
72. Alexandru H, Muthuraman M, Chirumamilla VC, et al. Grey Matter Microstructural Integrity Alterations in Blepharospasm Are Partially Reversed by Botulinum Neurotoxin Therapy [published correction appears in: *PLoS One.* 2017 Feb 13;12(2):e0172374]. *PLoS One.* 2016 Dec 16;11(12):e0168652. doi: 10.1371/journal.pone.0168652. eCollection 2016.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.10.2020/10.12.2020/14.12.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Merz. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. 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.

This article has been supported by Merz. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. 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.

Залялова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>

Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19

Остроумова Т.М., Черноусов П.А., Кузнецов И.В.

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Неврологические проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2, чрезвычайно многообразны. При этом в настоящее время имеется крайне мало данных о неврологических осложнениях перенесенного COVID-19. Появляется все больше публикаций о наличии такого осложнения, как когнитивные нарушения (КН). Анализируются КН у пациентов на фоне COVID-19 в период пребывания в стационаре и в дальнейшем. Обсуждаются возможные механизмы, которые могут играть роль в развитии КН у пациентов с COVID-19, в том числе гипервоспалительное состояние (цитокиновый шторм), коагулопатия, нейротропное действие вируса. Рассмотрена тактика ведения пациентов с КН в условиях коронавирусной инфекции и возможности их коррекции цитиколином (Нооцил®).

Ключевые слова: COVID-19; когнитивные нарушения; цитиколин.

Контакты: Татьяна Максимова Остроумова; t.ostroumova3@gmail.com

Для ссылки: Остроумова ТМ, Черноусов ПА, Кузнецов ИВ. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):126–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-126-130

Cognitive impairment in COVID-19 survivors

Ostroumova T.M., Chernousov P.A., Kuznetsov I.V.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119021, Russia*

The neurological manifestations of the novel coronavirus COVID-19 infection caused by SARS-CoV-2 are extremely diverse. At the same time, there is currently very little data on the neurological complications of COVID-19. There are more and more publications on the presence of a complication, such as cognitive impairment (CI). The latter is analyzed in patients with COVID-19 during their hospital stay and later on. The paper discusses possible mechanisms, including a hyperinflammatory state (cytokine storm), coagulopathy, and the neurotropic effect of the virus, which may play a role in the development of CI in patients with COVID-19. It considers management tactics for patients with CI in the presence of coronavirus infection and the possibility of their correction with citicoline (Noocil®).

Keywords: COVID-19, cognitive impairment, citicoline.

Contact: Tatiana Maksimovna Ostroumova; t.ostroumova3@gmail.com

For reference: Ostroumova TM, Chernousov PA, Kuznetsov IV. Cognitive impairment in COVID-19 survivors. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(1):126–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-126-130

Неврологические осложнения коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, крайне многообразны [1–3]. Так, при COVID-19 увеличивается риск развития инсульта, энцефалопатии, церебральных микрокровоизлияний и аутоиммунных заболеваний, например синдрома Гийена–Барре [1–4]. Учитывая, что на современном этапе все резервы здравоохранения были направлены на борьбу с пандемией и разработку вакцины, состояние пациентов, перенесших COVID-19, изучалось не так активно. Тем не менее в последнее время появляется все больше публикаций о таком грозном осложнении COVID-19, как когнитивные нарушения (КН). Факторы риска тяжелого течения COVID-19 и КН во многом сочетаются и включают в себя пожилой возраст, ожирение и наличие коморбидных заболеваний, таких как артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа. Такие пациенты потенциально находятся в группе высокого риска развития КН во время и после различных воспалительных процессов [5], а также в свя-

зи с проводимой им анестезией [6]. Таким образом, люди, наиболее подверженные осложнениям COVID-19, потенциально также наиболее восприимчивы к развитию КН на фоне воспалительного процесса.

В опубликованной ранее работе [7] было показано, что КН у некоторых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) сохранялись в течение 5 лет после перенесенного заболевания. Именно поэтому в настоящем обзоре нами было решено рассмотреть такое осложнение COVID-19, как КН.

КН у пациентов с COVID-19 в период госпитализации

Имеется ряд публикаций о развитии КН как манифестирующего симптома COVID-19, которое проявляется в основном у пациентов с тяжелым течением заболевания, потребовавшим госпитализации в отделение реанимации [7–11]. Так, по данным анализа базы данных [8] (153 паци-

ента с COVID-19, средний возраст — 71 год) у шести пациентов развились КН, описываемые авторами как «похожие на деменцию». По данным небольшого ретроспективного исследования [9] ($n=50$, средний возраст — $59,6 \pm 14,3$ года), у 26% пациентов развились эпилептические приступы, после которых у 24% обследованных отмечались нарушения краткосрочной памяти. Кроме того, длительное пребывание пациента в отделении реанимации, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), а также медикаментозная седация при ОРДС сами по себе являются факторами риска развития КН в дальнейшем [7]. Так, по данным французского исследования [10], у 15 (33%) из 45 пациентов с COVID-19 и ОРДС, выписанных из отделения реанимации, отмечались снижение концентрации внимания и зрительно-пространственные нарушения. Кроме того, в опубликованной серии клинических случаев [11] у четырех пациентов с COVID-19 тяжелого течения после выписки из отделения реанимации были выявлены нарушения памяти, у трех — нарушения функции лобных долей головного мозга, а у одного пациента — признаки нарушения управляющих функций. Отсутствие более точных данных о состоянии когнитивных функций (КФ) у госпитализированных пациентов можно объяснить тяжестью течения COVID-19, перегруженностью системы здравоохранения и отсутствием времени и возможности их оценки в условиях пандемии.

КН у пациентов, перенесших COVID-19

В настоящее время данных о когнитивных последствиях COVID-19 не так много, но, учитывая результаты изучения последствий предыдущих эпидемий, вызванных коронавирусами, можно предположить, что КН могут развиваться и сохраняться в течение года после перенесенной инфекции. Так, по данным метаанализа J.P. Rogers и соавт. [12], более 18% пациентов, перенесших коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) или тяжелый острый респираторный синдром (Severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV), имели снижение концентрации внимания и нарушения памяти на срок от 6 нед до 39 мес. Состояние КФ у пациентов, перенесших COVID-19, изучено крайне мало. В доступной литературе имеется лишь четыре публикации [13–16], в которых рассматривается данная проблема. Тем не менее КН могут развиваться не только у пожилых пациентов с тяжелым течением COVID-19 [10, 11], но и у более молодых пациентов, перенесших заболевание в легкой форме [13, 14].

Так, M.S. Woo и соавт. [13] провели кросс-секционное исследование, в котором сравнивались данные 18 пациентов, перенесших COVID-19 легкой и средней степени тяжести (10 женщин и 8 мужчин, средний возраст — 42,2 года) и 10 сопоставимых по полу и возрасту здоровых добровольцев. КФ оценивали в среднем через 85 дней после выздоровления с помощью модифицированного телефонного интервью для оценки когнитивного статуса (Modified Telephone Interview for Cognitive Status, TICS-M). Пациенты после перенесенного COVID-19, по сравнению с группой контроля, имели меньший средний балл по результатам телефонного интервью (38,83 и 45,8 балла соответственно; $p=0,0002$), в частности, в разделах, оценивавших внимание ($p=0,029$), беглость речи ($p=0,009$) и память ($p=0,004$). При этом не было выявлено статистически значимых взаи-

мосвязей с уровнем эмоциональных расстройств и/или усталости, длительностью заболевания и пребывания в стационаре, что потенциально может свидетельствовать о развитии КН именно как осложнения COVID-19.

В другой подобной работе [14] проводились более развернутое нейропсихологическое тестирование и анализ взаимосвязи различных маркеров воспаления и КН. В исследование были включены 29 пациентов, перенесших COVID-19 (18 мужчин и 11 женщин, средний возраст — $47,0 \pm 10,54$ года), и 29 здоровых добровольцев, составивших группу контроля (12 мужчин и 17 женщин, средний возраст — $42,48 \pm 6,94$ года). Для минимизации риска заражения нейропсихологическое обследование проводилось онлайн с использованием тестов построения маршрута, символично-числового кодирования, непрерывной производительности (Continuous Performance Test, CPT) и повторения чисел в прямом порядке. По сравнению с группой контроля пациенты, перенесшие COVID-19, хуже справлялись со 2-й и 3-й частями теста непрерывной производительности ($p<0,05$), который оценивает концентрацию внимания и импульсивность. Кроме того, авторами была выявлена ассоциация между уровнем С-реактивного белка и скоростью реакции в 1-й и 2-й частях теста непрерывной производительности ($p<0,05$).

Наконец, недавно был опубликован ретроспективный анализ данных когнитивного тестирования 84 285 человек старше 16 лет, принимавших участие в исследовании Great British Intelligence Test [15]. Данное исследование было начато в декабре 2019 г. Участникам предлагалось пройти онлайн оценку состояния КФ с использованием 9 различных шкал. Авторы анализировали как результаты каждого теста в отдельности, так и усредненный балл по всем используемым шкалам. С мая 2020 г. в исследование был добавлен опросник о наличии у участников COVID-19. О наличии подтвержденного диагноза COVID-19 в анамнезе сообщил 361 человек, о проведении ИВЛ — 60, о факте госпитализации, но без ИВЛ, — 147; у 176 человек отмечались трудности с дыханием, потребовавшие амбулаторного лечения, 3466 имели трудности с дыханием, но не обращались за медицинской помощью, а 9201 участник отмечал повышение температуры тела, но без респираторных симптомов. Авторами было выявлено, что пациенты, перенесшие COVID-19, в дальнейшем имели более низкий общий средний балл, по сравнению с лицами без подтвержденного диагноза. Кроме того, эти участники хуже справлялись с тестами, оценивавшими зрительно-пространственные навыки и концентрацию внимания.

С другой стороны, В.С. Mccloughlin и соавт. [16] не выявили разницы среднего балла модифицированного телефонного интервью для оценки когнитивного статуса через 4 нед после перенесенного COVID-19 между группами пациентов, у которых во время госпитализации развился делирий ($n=31$) или его не было ($n=40$). Однако авторы не анализировали состояние КФ на момент госпитализации пациентов.

Механизмы развития КН у пациентов на фоне COVID-19

Патогенетические аспекты развития КН у лиц, перенесших COVID-19, скорее всего, являются результатом множества причин, в частности, прямого повреждения ви-

русом коры головного мозга и прилегающих к ней подкорковых структур, тяжелой коагулопатии, ОРДС, а также использования ИВЛ и седации наряду с побочными эффектами препаратов, используемых для лечения COVID-19, а также с эмоциональными нарушениями.

Коронавирусы считаются потенциально нейротропными [17]. По опыту предыдущих эпидемий было замечено, что респираторные коронавирусы могут проникать в головной мозг и цереброспинальную жидкость, а затем длительно в ней сохраняться [18]. Однако результаты анализа цереброспинальной жидкости на SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции у пациентов с COVID-19 и неврологическими проявлениями были отрицательными [10, 11]. В серии аутопсий после эпидемии 2003 г. геном SARS-CoV-1 выявлялся в коре головного мозга и гипоталамусе [19]. Кроме того, на фоне инфекции SARS-CoV-1 отмечалась гибель нейронов в гиппокампе [20], а у пациентов, инфицированных MERS-CoV, диффузные поражения были выявлены в белом веществе и лобной, и височной, и теменной долей [21]. COVID-19 также может проникать в головной мозг, что подтверждает серия вскрытий, проведенных в Германии, которая выявила вирусную нагрузку SARS-CoV-2 в головном мозге, почках, печени, сердце и крови, хотя и на более низких уровнях, чем в дыхательной системе [22]. В систематическом обзоре 26 исследований (большинство составляли серии клинических случаев) [23], в которых проводилась нейровизуализация, у 34% пациентов с COVID-19 отмечалось диффузное повреждение белого вещества головного мозга, в основном в подкорковых зонах и глубинных отделах белого вещества.

При тяжелом течении COVID-19 также возможно развитие системного воспаления и так называемого «цитокинового шторма». У пациентов отмечаются резко повышенные уровни интерлейкинов 1 и 6, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α и других медиаторов воспаления, что, как предполагается, обуславливает высокую смертность и тяжесть заболевания [24]. Перенесенные тяжелые воспалительные инфекционные заболевания оказывают негативное влияние на состояние КФ [25]. Соответственно, можно предположить, что выжившие после COVID-19 могут страдать КН в последующие годы.

Еще одним потенциальным механизмом развития КН может являться коагулопатия, ассоциированная с COVID-19 [26]. Так, в серии аутопсий у шести из 67 пациентов отмечался тромбоз малых церебральных артерий [27], который также ассоциирован с развитием КН [28].

Тактика ведения пациентов с КН после COVID-19

Учитывая опыт предыдущих эпидемий и наличие в литературе публикаций о когнитивных последствиях COVID-19, необходим тщательный мониторинг подобных пациентов. Чтобы избежать риска повторного инфицирования, целесообразно использование различных методов телемедицины для оценки состояния КФ. Подход к ведению пациентов с COVID-19 и КН должен включать в себя, при наличии показаний, коррекцию сердечно-сосудистых факторов риска и профилактику инсульта (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, антигипер-

тензивная терапия, лечение сахарного диабета, статины). Кроме того, пациентам с уже имевшимися до COVID-19 КН необходимо продолжить прием противодementных препаратов. Также возможно применение различных социальных и психологических методов коррекции КН. Хорошо известно, что тревожные и депрессивные расстройства могут как проявляться сами, так и усиливать имеющиеся КН [28]. Так, по данным итальянского исследования [29], у 56% пациентов, перенесших COVID-19, через месяц после выписки наблюдался хотя бы один симптом тревожно-депрессивного и посттравматического стрессового расстройства. Соответственно, необходимо уделить особое внимание оценке и, при необходимости, коррекции эмоционального состояния пациентов после COVID-19.

Для коррекции легких и умеренных КН после COVID-19 потенциально могут быть использованы различные нейрометаболические препараты. При выборе определенного лекарственного средства в первую очередь следует ориентироваться на наличие рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые подтверждали бы его эффективность и безопасность. Одним из таких препаратов является цитиколин (Нооцил®). Цитиколин (цитидин 5'-дифосфат холин) является предшественником фосфолипидов, входящих в состав мембран нейронов. По своей химической структуре цитиколин состоит из рибозы, пирофосфата, цитозина и холина, который необходим для синтеза фосфатидилхолина. При различных патологических процессах происходит разрушение фосфатидилхолина с образованием свободных радикалов, что повреждает вещество головного мозга [30]. За счет своей химической структуры цитиколин защищает мембраны нейронов от повреждения, что крайне важно в профилактике КН, учитывая потенциально нейротропное действие COVID-19. К тому же цитиколин стимулирует ангионез малых церебральных артерий [31] и ингибирует апоптоз нейронов, что также может являться причиной КН после COVID-19.

Кроме нейропротективного эффекта цитиколина, также имеются данные о его положительном влиянии на КФ, которые были продемонстрированы в 14 РКИ, в том числе и у пациентов с КН [32]. Все эти РКИ также были включены в Кокрейновский систематический обзор [32], который показал статистически значимое положительное влияние цитиколина на память [95% доверительный интервал (ДИ) 0,10–0,68]. Помимо этого отмечалась тенденция к улучшению внимания (95% ДИ от -0,23 до 0,06), но не статистически значимая. Однако подобные результаты могут быть связаны с методологическими аспектами оценки КФ: в большинстве РКИ использовались шкалы, в которых не оценивалась концентрация внимания. При этом крайне важно длительное курсовое применение препарата. Так, в открытом рандомизированном исследовании [30] прием цитиколина в дозе 1000 мг/сут в после перенесенного ишемического инсульта был связан со статистически значимым улучшением КФ через 6 и 12 мес после начала терапии. Также в этой работе было показано положительное влияние цитиколина именно на те КФ, которые потенциально могут быть нарушены у пациентов, перенесших COVID-19. По данным авторов, у пациентов, получавших цитиколин, по сравнению с группой лиц, не получавших цитиколин, статистически значимо улучшились концент-

рация внимания и управляющие функции [отношение шансов (ОШ) 1,721; 95% ДИ 1,065–2,781; $p=0,027$ на 6-м месяце терапии; ОШ 2,379; 95% ДИ 1,269–4,462; $p=0,007$ на 12-м месяце терапии] и зрительно-пространственные навыки (ОШ 1,780; 95% ДИ 1,020–3,104; $p=0,042$ на 6-м месяце терапии; ОШ 2,155; 95% ДИ 1,017–4,566; $p=0,045$ на 12-м месяце терапии).

Отечественным препаратом цитиколина является Нооцил®, представленный в виде раствора для приема внутрь и выпускаемый в упаковке по 10 флаконов по 10 мл в дозировке 100 мг/мл (один флакон на одно применение). По данным ряда исследований, при КН рекомендуемая длительность приема Нооцила® составляет не менее 3 мес [32, 33].

Заключение

На настоящий момент накоплено крайне мало данных о таком грозном последствии пандемии COVID-19, как КН. Требуется больше наблюдений и тщательно спланированных исследований, которые позволили бы выявить факторы риска, механизмы развития КН и тактику ведения подобных пациентов. Наиболее вероятно, что патогенез их развития мультифакторный и включает в себя не только воздействие самого вируса SARS-CoV-2, но и последствия ОРДС и реанимационных мероприятий. Необходимы тщательное наблюдение за пациентами, перенесшими коронавирусную инфекцию, и коррекция имеющихся у них эмоциональных нарушений. Для коррекции КН потенциально может использоваться цитиколин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Бойко АН и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):7-16. doi: 10.17116/jnevro20201200617 [Gusev EI, Martynov MYu, Boyko AN, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):7-16. doi: 10.17116/jnevro20201200617 (In Russ.)].
2. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):767-83. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0. Epub 2020 Jul 2.
3. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020 Oct 1;143(10):3104-20. doi: 10.1093/brain/awaa240
4. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2574-6. doi: 10.1056/NEJMc2009191. Epub 2020 Apr 17.
5. Robertson DA, Savva GM, Kenny RA. Frailty and cognitive impairment – a review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Res Rev*. 2013 Sep;12(4):840-51. doi: 10.1016/j.arr.2013.06.004. Epub 2013 Jul 4.
6. Safavynia SA, Goldstein PA. The role of neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction: moving from hypothesis to treatment. *Front Psychiatry*. 2019 Jan 17;9:752. doi: 10.3389/fpsy.2018.00752. eCollection 2018.
7. Sasannejad C, Ely EW, Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit Care*. 2019;23(1):352. doi: 10.1186/s13054-019-2626-z
8. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020 Oct;7(10):875-82. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X. Epub 2020 Jun 25.
9. Pinna P, Grewal P, Hall JP, et al. Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline. *J Neurol Sci*. 2020 Aug 15;415:116969. doi: 10.1016/j.jns.2020.116969. Epub 2020 Jun 3.
10. Helms J, Kremer S, Merdji H. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020 Jun 4;382(23):2268-70. doi: 10.1056/NEJMc2008597. Epub 2020 Apr 15.
11. Chaumont H, San-Galli A, Martino F, et al. Mixed central and peripheral nervous system disorders in severe SARS-CoV-2 infection. *J Neurol*. 2020 Nov;267(11):3121-7. doi: 10.1007/s00415-020-09986-y. Epub 2020 Jun 12.
12. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611-27. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
13. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020 Nov 23;2(2):fcaa205. doi: 10.1093/brain-comms/fcaa205. eCollection 2020.
14. Zhou H, Lu S, Chen J, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020 Oct;129:98-102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022. Epub 2020 Jun 30.
15. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: An N=84,285 online study. *medRxiv* 2020;10.20.20215863. doi: 10.1101/2020.10.20.20215863
16. McLoughlin BC, Miles A, Webb TE, et al. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. *Eur Geriatr Med*. 2020 Oct;11(5):857-62. doi: 10.1007/s41999-020-00353-8. Epub 2020 Jul 14.
17. DosSantos MF, Devalle E, Aran V, et al. Neuromechanisms of SARS-CoV-2: A Review. *Front Neuroanat*. 2020 Jun 16;14:37. doi: 10.3389/fnana.2020.00037. eCollection 2020.
18. Bohmwald K, Galvez NMS, Rios M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci*. 2018 Oct 26;12:386. doi: 10.3389/fncel.2018.00386. eCollection 2018.
19. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005 Aug 1;202(3):415-24. doi: 10.1084/jem.20050828. Epub 2005 Jul 25.
20. Jacomy H, Fragoso G, Almazan G, et al. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology*. 2006 Jun 5;349(2):335-46. doi: 10.1016/j.virol.2006.01.049. Epub 2006 Mar 9.
21. Arbi YM, Harthi A, Hussein J. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection*. 2015 Aug;43(4):495-501. doi: 10.1007/s15010-015-0720-y. Epub 2015 Jan 20.
22. Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):590-2. doi: 10.1056/NEJMc2011400. Epub 2020 May 13.
23. Egbert AR, Cankurtaran S, Karpiak S. Brain abnormalities in COVID-19 acute/subacute phase: A rapid systematic review. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:543-54. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.014. Epub 2020 Jul 17.

24. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24.
25. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010 Oct 27;304(16):1787-94. doi: 10.1001/jama.2010.1553
26. Beyroufi R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Aug;91(8):889-91. doi: 10.1136/jnnp-2020-323586. Epub 2020 Apr 30.
27. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: Targeting of endothelial cells renders a complex Disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv*. 2020: 05.18.20099960. doi: 10.1101/2020.05.18.2009996
28. Парфенов ВА. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):61-7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67 [Parfenov VA. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):61-7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67 (In Russ.)].
29. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:594-600. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037. Epub 2020 Jul 30.
30. Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C, et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):146-54. doi: 10.1159/000346602. Epub 2013 Feb 7.
31. Krupinski J, Abudawood M, Matou-Nasri S, et al. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1. *Vasc Cell*. 2012;4(1):20. doi: 10.1186/2045-824X-4-20
32. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000269. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub3
33. Головачева ВА. Роль цитиколина в лечении дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистых когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):119-24. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-119-124 [Golovacheva VA. The role of citicoline in the treatment of dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):119-24. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-119-124 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
5.12.2020/14.01.2021/17.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «OZON Фармацевтика». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Ozonpharm. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>
Черноусов П.А. <https://orcid.org/0000-0003-2143-1806>
Кузнецов И.В. <https://orcid.org/0000-0001-7915-3226>

Хроническая ишемия головного мозга и головная боль у пациентов в практике терапевта

Шишкова В.Н.^{1,2}, Адашева Т.В.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва

¹Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3; ²Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Сегодня хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) является самым распространенным в нашей стране диагнозом как в неврологической, так и в общей врачебной практике. Высокая частота коморбидных состояний и заболеваний, предрасполагающих к развитию ХИГМ, ассоциация с риском инсульта и деменции, повышающих инвалидизацию пациентов, делают ХИГМ актуальной медико-социальной проблемой. Правильная диагностика ХИГМ позволяет назначить эффективное лечение, предупредить прогрессирование заболевания, развитие инсультов и деменции. В статье рассматриваются принципы ведения пациентов пожилого и старческого возраста с головной болью и ХИГМ в амбулаторной практике. Обсуждаются причины головной боли у пациентов с ХИГМ, методы ее лечения. Подробно рассматривается спектр терапевтического влияния препаратов Нейрокс® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) и Нейпилепт® (цитиколин) у данной категории пациентов.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания; хроническая ишемия головного мозга; головная боль; цитиколин; этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Контакты: Вероника Николаевна Шишкова; veronika-1306@mail.ru

Для ссылки: Шишкова В.Н., Адашева Т.В. Хроническая ишемия головного мозга и головная боль у пациентов в практике терапевта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):131–137. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-131-137

Chronic cerebral ischemia and headache in patients in primary care physician's practice

Shishkova V.N.^{1,2}, Adasheva T.V.²

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Federal State Budgetary Institution, the Ministry of Health of Russia, Moscow; ²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Moscow

¹10-3 Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia; ²20-1 Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russia

Today, chronic cerebral ischemia (CCI) is the most common diagnosis in our country, both in neurological and general medical practice. The high frequency of comorbid conditions and diseases predisposing to the development of CCI, and the association with the risk of stroke and dementia, which increase patient disability, make CCI an urgent medical and social problem. Proper diagnosis of CCI allows the prescription of effective treatment, prevents the disease progression, and the development of strokes and dementia. The article deals with the treatment principles for elderly and senile patients with headache and CCI in outpatient practice. It discusses the causes of headache in CCI patients and its treatment methods. It also covers in depth the spectrum of therapeutic effects of Neurox® (ethylmethylhydroxypyridine succinate) and Neupilept® (citicoline) in this category of patients.

Keywords: cerebrovascular diseases; chronic cerebral ischemia; headache; citicoline; ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Contacts: Veronika Nikolaevna Shishkova; veronika-1306@mail.ru

For reference: Shishkova VN, Adasheva TV. Chronic cerebral ischemia and headache in patients in primary care physician's practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(1):131–137. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-131-137

Современная демографическая ситуация в большинстве стран мира характеризуется постоянным и уверенным ростом числа пожилых людей. Согласно определению экспертов Всемирной организации здравоохранения, если доля граждан страны, чей возраст старше 65 лет, превышает 7%, то население страны считается стареющим. Феномен демографического старения имеет большое значение для современной России, где доля представителей пожилого и старческого возраста близка к показателям западноевропейских стран и составляет около 30 млн, т. е. более 20% от всего населения страны [1]. Сам возраст представляет собой один из

важнейших факторов риска (ФР) развития большинства острых и хронических заболеваний, поэтому он часто предрасполагает к возникновению коморбидности (от лат. со – вместе, morbus – болезнь) [2–4]. Современными спутниками старения справедливо называют несколько ключевых патологий, наиболее часто встречающихся у пожилых людей, а именно: сердечно-сосудистые (ССЗ), цереброваскулярные (ЦВЗ), онкологические заболевания, сахарный диабет (СД) 2-го типа, остеоартрит и остеопороз [4–6].

Безусловно, болезни системы кровообращения – ССЗ и ЦВЗ – остаются основными причинами высокой смерт-

ности и инвалидизации населения практически во всех странах мира, в том числе и в России [7]. Общность патофизиологических процессов, приводящих к развитию и прогрессированию ССЗ и ЦВЗ, подтверждается взаимодействием общих ФР: артериальной гипертензии (АГ), атерогенной дислипидемии, гипергликемии, ожирения, в том числе висцерального, СД 2-го типа, метаболического синдрома и хронической болезни почек [8]. Предупреждению развития макрососудистых осложнений у пациентов с известными ФР в последние десятилетия посвящено большое количество исследований, разработаны прогностические и лечебные стратегии, что, несомненно, положительно отражается на современных значениях статистических показателей заболеваемости и смертности [7, 9]. Однако именно хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ), или так называемая дисциркуляторная энцефалопатия, протекающая незаметно для пациента, продолжает удерживать лидирующую позицию по развитию таких социально значимых заболеваний, как инсульт и деменция [8].

Сегодня ХИГМ является самым распространенным в нашей стране диагнозом как в неврологической, так и в общеврачебной практике, относящимся к разделу I67.8 Международной классификацией болезней 10-го пересмотра. Высокая частота коморбидных состояний и заболеваний, предрасполагающих к развитию ХИГМ, ассоциация с риском инсульта и деменции, повышающих инвалидизацию пациентов, делает ХИГМ актуальной медико-социальной проблемой [10]. Правильная диагностика ХИГМ позволяет назначить эффективное лечение, предупредить прогрессирование заболевания, развитие инсультов и деменции.

Диагностика ХИГМ

ХИГМ представляет собой совокупность клинических проявлений, связанных с постепенным, но неуклонным снижением кровоснабжения головного мозга, которое сопровождается появлением диффузных или очаговых изменений в ткани мозга. Снижение поступления глюкозы и кислорода с током крови к тканям головного мозга инициирует развитие каскада биохимических реакций, запускающих процессы окислительного стресса и приводящих к появлению морфологического субстрата поражения головного мозга в виде изменений диффузного или многоочагового характера – множественных лакунарных инфарктов и лейкоареоза [10]. Являясь следствием множества других ССЗ

Таблица 1. ФР развития ХИГМ
Table 1. Risk factors of CCI development

Некорригуемые ФР	Корригуемые ФР
Пожилой возраст	АГ
Мужской пол	Атеросклероз
Генетические факторы	СД
	Дислипидемия
	Нарушение сердечного ритма
	Нарушение реологических свойств крови
	Факторы, связанные с образом жизни:
	– курение;
	– чрезмерное употребление алкоголя;
	– избыточная масса тела;
	– низкая физическая активность;
	– нерациональное питание

или метаболических заболеваний, ХИГМ значимо ухудшает качество жизни и влияет на работоспособность пациентов вследствие развития когнитивных, эмоциональных и двигательных нарушений [8].

Диагностика ХИГМ связана, прежде всего, с выявлением одного или нескольких ФР (табл. 1).

Выявление сердечно-сосудистых или метаболических заболеваний, которые привели к развитию ЦВЗ, – важный этап диагностики ХИГМ. Основными клиническими проявлениями ХИГМ служат сосудистые когнитивные нарушения (КН) неамнестического типа, для которых характерны относительная сохранность памяти и значимые расстройства исполнительных функций (программирования и контроля). Степень выраженности КН можно определить с помощью проведения скринингового [Мини-Ког (Mini-Cog), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE)] или более подробного нейропсихологического исследования (батарея тестов Лурия–Небраска), которое проводит нейропсихолог или клинический психолог. КН могут быть легкими (субъективными), умеренными или выраженными, достигая в финале степени деменции [5, 10]. Также у пациентов с ХИГМ могут отмечаться нарушения равновесия и ходьбы. Часто к моменту первого обращения у пациента уже имеются результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, проведенные по поводу других жалоб или по инициативе самого пациента. МРТ головного мозга – обязательный этап диагностики ХИГМ, который позволяет обнаружить характерные нейровизуализационные признаки заболевания в виде гиперинтенсивных сосудистых очагов в белом веществе головного мозга, лакун, церебральных микрокровоизлияний, расширений периваскулярных пространств [10]. В зависимости от выраженности когнитивных и двигательных нарушений, степени нарушения трудоспособности и бытовой независимости выделяют три стадии ХИГМ (табл. 2) [11].

Таблица 2. Стадии ХИГМ
Table 2. CCI stages

Основные признаки	Стадии		
	I	II	III
Жалобы	+ / ++	+ / ++	+
КН	Легкие	Умеренные, легкая деменция	Значительно выраженные (деменция)
Двигательные нарушения	Легкие и умеренные	Легкие, умеренные или значительно выраженные	Умеренные или значительно выраженные
Трудоспособность	Пациент трудоспособен	Частично трудоспособен / нетрудоспособен	Нетрудоспособен
Бытовая независимость	Независим	Может быть частично зависим от окружающих	Зависим от окружающих

Диагностика головной боли у пациентов с ХИГМ

В амбулаторно-поликлинической практике врачам часто приходится сталкиваться с большим количеством сопутствующих неспецифических жалоб у пациентов с ХИГМ. Самыми частыми являются жалобы на головную боль, которая может сопровождаться «шумом» и «тяжестью» в голове, головокружением, снижением работоспособности, повышенной утомляемостью, раздражительностью, нервозностью, тревожностью, нарушением сна и другими симптомами астенического характера. Лидером по многократности предъявления пациентами с ЦВЗ является жалоба на головную боль, которая часто носит хронический характер и может отмечаться в течение нескольких лет [12].

Согласно Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3) выделяют первичные головные боли, т. е. не связанные с поражением головного мозга, других структур головы и шеи или системными заболеваниями, и вторичные головные боли – связанные с причинным заболеванием или препаратом. Среди пациентов пожилого и старческого возраста наиболее часто встречаются первичные головные боли, среди которых часто выявляется как одна из наиболее распространенных головная боль

напряжения (ГБН) [10, 13]. Диагноз ГБН устанавливается на основании критериев МКГБ-3 [14].

Диагностические критерии ГБН (МКГБ-3, 2018)

- Головная боль длительностью от 30 мин до 7 сут
- Как минимум два из следующих признаков:
 - двусторонняя локализация боли;
 - давящий (сжимающий) неп пульсирующий характер;
 - легкая или умеренная интенсивность;
 - боль не усиливается при обычной физической активности
- Оба следующих признака:
 - отсутствует тошнота или рвота (возможно отсутствие аппетита);
 - только один из симптомов: фото- или фонофобия

Вторичная головная боль может быть связана как с побочным эффектом лекарственных средств, назначенных пациенту по поводу других заболеваний, так и с чрезмерным приемом обезболивающих препаратов, которые практически всегда не воспринимаются пациентами как причина, вызвавшая головную боль.

Классификация головной боли, связанной с применением различных веществ или их отменой (МКГБ-3, 2018)

8. Головные боли, связанные с различными веществами или их отменой

8.1. Головная боль, связанная с острым или длительным воздействием веществ

8.1.1. Головная боль, вызванная донорами оксида азота (NO)

8.1.1.1. Немедленная головная боль, вызванная донорами NO

8.1.1.2. Отсроченная головная боль, вызванная донорами NO

8.1.2. Головная боль, вызванная ингибиторами фосфоэстеразы

8.1.3. Головная боль, вызванная монооксидом углерода

8.1.4. Головная боль, вызванная алкоголем

8.1.4.1. Немедленная головная боль, вызванная алкоголем

8.1.4.2. Отсроченная головная боль, вызванная алкоголем

8.1.5. Головная боль, вызванная кокаином

8.1.6. Головная боль, вызванная гистамином

8.1.6.1. Немедленная головная боль, вызванная гистамином

8.1.6.2. Отсроченная головная боль, вызванная гистамином

8.1.7. Головная боль, вызванная пептидом, родственном гену кальцитонина (ПРГК)

8.1.7.1. Немедленная головная боль, вызванная ПРГК

8.1.7.2. Отсроченная головная боль, вызванная ПРГК

8.1.8. Головная боль, вызванная экзогенным прессорным веществом

8.1.9. Головная боль, вызванная редким применением других лекарств

8.1.10. Головная боль, вызванная длительным применением других лекарств

8.1.11. Головная боль, вызванная коротким или длительным воздействием других веществ

8.2. Головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов (абусная головная боль)

8.2.1. Головная боль при избыточном применении эрготамина

8.2.2. Головная боль при избыточном применении триптанов

8.2.3. Головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков

8.2.3.1. Парацетамола (ацетаминофена)

8.2.3.2. Нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)

8.2.3.2.1. Ацетилсалициловой кислоты (аспирина)

8.2.3.3. Других неопиоидных анальгетиков

8.2.4. Головная боль при избыточном применении опиатов

8.2.5. Головная боль при избыточном применении комбинированных анальгетиков

8.2.6. Головная боль при избыточном употреблении лекарств, отнесенных к нескольким классам лекарств, даже если ни один отдельный препарат или класс лекарств не используется чрезмерно

8.2.7. Головная боль при избыточном употреблении лекарств, относящихся к неопределенным классам лекарств

8.2.8. Головная боль, вызванная острым или длительным воздействием других веществ

8.3. Головная боль, связанная с отменой препаратов

8.3.1. Головная боль при отмене кофеина

8.3.2. Головная боль при отмене опиатов

8.3.3. Головная боль при отмене эстрогенов

8.3.4. Головная боль при отмене других веществ

Учитывая ситуацию коморбидности у многих пациентов с ХИГМ, достаточно высока вероятность получения ими препаратов, вызывающих приступы головной боли: например, нитратов для купирования и профилактики приступов стенокардии (глицерил тринитрат, изосорбид моноили динитрат, нитропруссид натрия и др.) или антагонистов кальция (амлодипин, нифедипин и др.), ингибиторов фосфодиэстеразы (силденафил, дипиридамола и др.), антигистаминных, а также атропина, дигиталиса, дисульфирама, гидралазина, имипрамина. Употребление алкоголя и никотина также может быть причиной развития головной боли.

Лекарственные препараты, которые могут вызывать или усиливать существующую головную боль

Аджмалин	Метронидазол
Амантадин	Морфин и его дериваты
Антагонисты кальция	Налидиксовая кислота
Антигистаминные препараты	Нитраты
Ацетазоламид	Нитрофурантоин
Барбитураты	Нифедипин
Бета-интерферон	НПВП
Бромкриптин	Октреотид
Витамин А	Омепразол
Гестагены	Ондансетрон
Гликозиды	Пароксетин
Гризеофульвин	Пентоксифиллин
Гуанетидин	Пергексиллин
Дигидралазин	Примидон
Дигидроэрготамин	Простаглицлины
Диданозин	Ранитидин
Дизопирамид	Рифампицин
Дипиридамола	Силденафил
Дисульфирам	Теofilлин
Изониазид	и его дериваты
Иммуноглобулины	Тиамазол
Интерфероны	Триметоприм + сульфаметоксазол
Карбимазол	Триптань
Клофибрат	Хинидин
Кодеин	Циметидин
Кофеин	Эрготамин
Мепробамат	Эстрогены
Метаквалон	Этофибра

При чрезмерном и регулярном приеме обезболивающих препаратов развивается абзусная головная боль. Данная форма головной боли распространена среди пациентов пожилого и старческого возраста и относится к вторичным формам головной боли [10]. К препаратам, вызывающим абзусную, или, как ее раньше называли «рикошетную», головную боль, относятся все современные доступные в аптеках анальгетики — парацетамол, аспирин и другие НПВП, а также их комбинированные формы с кофеином [14]. Следует подчеркнуть, что ведущими факторами хронизации головной боли являются эмоциональный стресс, психические нарушения (депрессия, тревожные и личностные расстройства) и лекарственный абзус [13]. Диагноз абзусной головной боли устанавливается в случае хронической головной боли, возникающей с частотой ≥ 15 дней в месяц, на фоне регулярного избыточного приема одного или нескольких

обезболивающих препаратов в течение ≥ 3 мес [14]. Таким образом, правильно собранный анамнез с подробной оценкой принимаемых препаратов может помочь выяснить возможную причину возникновения головной боли у пациента с ХИГМ и скорректировать терапию.

Следует отметить, что головная боль у пациентов с хроническими ЦВЗ также относится к категории вторичной головной боли, которая пополнилась, с момента последнего пересмотра в 2013 г., вызывающим сильную головную боль синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции, ведущую роль в патофизиологии которого, вероятно, играет генетически детерминированная эндотелиальная дисфункция, обусловленная симпатической гиперактивностью и вторично формирующимся окислительным стрессом [14, 15].

Классификация головной боли, связанной с краниальными или цервикальными сосудистыми расстройствами (МКГБ-3, 2018)

- 6.8. Головная боль, связанная с краниальными или цервикальными сосудистыми расстройствами
 - 6.8.1. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy, CADASIL)
 - 6.8.2. Митохондриальная энцефалопатия с лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами (Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes, MELAS)
 - 6.8.3. Ангиопатия мойя-мойя (ММА)
 - 6.8.4. Церебральная амилоидная ангиопатия (САА)
 - 6.8.5. Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции, который проявляется повторяющимися молниеносными головными болями (RVCLSM)

Лечение ХИГМ

Следует обратить внимание, что иногда прогрессированию ХИГМ способствует избыточная этиотропная терапия, например сахароснижающая, с высоким риском развития гипогликемии, или антигипертензивная, повышающая риск гипотензии или ортостатических состояний. В регулировании данного вопроса сегодня имеются определенные положительные изменения, так в клиническую практику вошли первые протоколы депрескрайбинга, в том числе сахароснижающих лекарственных средств у пациентов в возрасте 65 лет и старше, а также новые клинические рекомендации по лечению АГ и других ССЗ у пожилых пациентов [16–19].

Основными целями ведения пациентов с ХИГМ являются профилактика инсульта, которая заключается в коррекции всех выявленных ФР (см. табл. 1), и замедление темпа прогрессирования и уменьшение выраженности уже имеющихся КН [10, 20].

Для улучшения когнитивных функций рекомендуются различные виды деятельности, стимулирующие умственную активность, когнитивный тренинг и применение лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции [10, 11, 20]. К таким препаратам относится цитиколин

(Нейпилепт®), состоящий из цитидина и холина, связанных дифосфатным мостиком. Цитиколин является необходимым промежуточным соединением в синтезе фосфатидилхолина, основного фосфолипида клеточных мембран, а также выступает в качестве донора холина, участвуя в синтезе ацетилхолина, и, тем самым, оказывает значительное влияние на улучшение когнитивных функций у пациентов с ЦВЗ. Согласно данным многочисленных исследований, цитиколин способен улучшать память, внимание, уменьшать выраженность поведенческих нарушений у пожилых пациентов с различными ЦВЗ, а также уменьшать проявления инвалидизации после инсульта; во всех исследованиях также отмечалась его хорошая переносимость [20–22].

Принимая во внимание, что образование свободных радикалов является ключевым патогенетическим механизмом нейронального повреждения в результате хронической ишемии, особое место в лечении ХИГМ занимает терапия лекарственными средствами с антиоксидантным и антигипоксикантным действием. Перспективным в этом отношении препаратом является этилметилгидроксипиридина сукцинат (Нейрокс®), обладающий выраженными антиоксидантными, антигипоксикантными и мембранопротекторными свойствами. Хорошо известен широкий спектр его клинических эффектов, обусловленный мультимодальным действием: улучшение концентрации внимания, памяти, эмоционального состояния у пациентов с ХИГМ, уменьшение выраженности вегетативных и астенических проявлений. В ряде исследований отмечался дополнительный положительный эффект терапии этилметилгидроксипиридина сукцинатом – уменьшение интенсивности и снижение частоты возникновения головной боли у пациентов с разными вариантами ЦВЗ, что благоприятно отражалось на самочувствии и качестве жизни пациентов [11, 20, 23–25].

Следует отметить, что ХИГМ – это не только повреждение и гибель нейронов, а болезнь головного мозга в целом, когда целесообразна защита нейроваскулярной единицы, составляющей единый структурно-функциональный элемент ткани головного мозга. На практике это означает необходимость выбора не одного лекарственного средства, а комплексного нейропротективного лечения, включающего мембранопротекторы, антиоксиданты, антигипоксиканты, регуляторы нейромедиаторной активности [20, 26]. Результаты реализации данной терапевтической стратегии были представлены в серии исследований, продемонстрировавших возможности комплексной нейропротекторной терапии с применением препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината и цитиколина у пациентов с ХИГМ [25–28]. Так, сочетанное применение данных препаратов у пациентов с ХИГМ в стадии декомпенсации показало двуплановое антиоксидантное действие: со стороны этилметилгидроксипиридина сукцината – увеличение активности ферментов системы антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы), а со стороны цитиколина – восстановление структуры поврежденных мембран, повышение уровня внутриклеточного глутатиона вследствие репаративных мембранных процессов, а также сочетанного повышения активности супероксиддисмутазы (совместный вклад двух препаратов) [26]. В другом исследовании, у группы пациентов с ХИГМ на фоне АГ с кризовым течением, получавших комбинированное лечение этилметилгидроксипиридина сукцинатом и цитиколином, регистрировалось

достоверное увеличение общей массы фосфолипидов клеток крови после курса терапии. Учитывая, что фосфатидилхолин в биомембранах также способствует аккумуляции на поверхности клеток антиоксиданта α -токоферола, приводящего к уменьшению генерации гидропероксидов жирных кислот и соответствующих пероксильных радикалов, исследователи пришли к выводу о синергизме нейропротективного и антиоксидантного потенциала данных препаратов, говорящем о целесообразности их совместного применения [27].

Изучение функциональной комбинации этилметилгидроксипиридина сукцината и цитиколина у пациентов с ХИГМ и умеренными КН на фоне АГ не только продемонстрировало достоверное улучшение когнитивных функций, уменьшение основных жалоб и общее улучшение состояния, но и подтвердило синергизм нейропротективного потенциала данных препаратов. Так, в плазме пациентов после комплексного лечения наблюдалось достоверное увеличение активности фермента супероксиддисмутазы, чего не отмечалось при отдельном применении каждого из препаратов. Измерение антиокислительной устойчивости плазмы показало достоверное снижение степени тушения хемилюминесценции при комбинированном применении, свидетельствующее об усилении антиоксидантного эффекта через активацию глутатионовой антиоксидантной системы. Рекомендованный авторами исследования курс комбинированной терапии составил: Нейпилепт® раствор питьевой 1000 мг (10 мл) + Нейрокс® таблетки 250 мг (2 таблетки), дважды в день в течение 3 мес [25].

Необходимо добавить, что во всех перечисленных исследованиях на фоне комбинированной терапии препаратами этилметилгидроксипиридина сукцинатом + цитиколином у пациентов с ХИГМ отмечалось значимое снижение числа субъективных жалоб, в том числе касающихся головной боли, а также общее улучшение состояния. Все субъективные положительные изменения в приведенных работах подтверждались результатами оценки объективного неврологического статуса по оригинальной адаптированной для амбулаторной практики количественной шкале ХИГМ, разработанной профессором А.И. Фединым [29].

Лечение головной боли

Выбор методов лечения головной боли зависит от ее причины [10]. Терапия эпизодической ГБН или мигрени включает эффективное купирование приступов и немедикаментозную профилактику. Следует принять во внимание, что пожилым пациентам с ХИГМ не следует назначать триптаны из-за их неблагоприятного влияния на ССЗ, а также рецептурные анальгетики, которые могут приводить к нарушениям равновесия и падениям, вызывая зависимость и инсомнию. В качестве профилактических мероприятий рекомендуются курсы лечебной физкультуры и расслабляющего массажа, а также мероприятия по нормализации сна [13]. В случае хронической ГБН или хронической мигрени пациентам рекомендуется консультация невролога для рассмотрения вопроса о назначении профилактических препаратов. При сочетании головной боли с тревожным или депрессивным расстройством рекомендуется консультация психиатра, психотерапевта или клинического психолога. В лечении хронической первичной головной боли могут быть эффективны психотерапевтические методы [10]. При абзусной головной боли рекомендуется отмена без-

боливающих препаратов, которыми пациент ранее злоупотреблял. В случае выявления связи между головной болью и лекарственным препаратом, назначенным по поводу какого-либо заболевания, необходимо подобрать другие варианты терапии, избегая назначения провоцирующих головную боль препаратов.

Таким образом, ХИГМ — одно из самых распространенных заболеваний в современной терапевтической и неврологической практике. Диагноз ХИГМ устанавливается на основании клинических проявлений, данных нейropsychологического исследования и МРТ головного мозга. Ведущими в клинической картине ХИГМ являются когнитивные, двигательные и психоэмоциональные нарушения, прогрес-

сирующие в зависимости от стадии. В случае наличия у пациента жалоб на головную боль следует установить причину и назначить терапию. Тем не менее основными целями ведения пациентов с ХИГМ являются профилактика инсульта, которая заключается в коррекции всех выявленных ФР, а также замедление темпа прогрессирования и уменьшение выраженности уже имеющихся КН с целью повышения качества жизни пациентов. Комплексное патофизиологическое воздействие с доказанным терапевтическим эффектом в отношении основных проявлений ХИГМ в сочетании с хорошей переносимостью позволяют обоснованно рекомендовать комбинированную терапию препаратами Нейрокс® и Нейпилепт® пациентам с ХИГМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гринин ВМ, Шестемирова ЭИ. Демографическое старение в России на современном этапе. *Вестник РАМН*. 2015;70(3):348-54. [Grinin VM, Shestemirova EI. Demographic aging in Russia at the present stage. *Vestnik RAMN*. 2015;70(3):348-54 (In Russ.).]
2. Оганов РГ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66. [Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. Clinical guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019;18(1):5-66 (In Russ.).]
3. Путилина МВ. Коморбидность у пациентов пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2016;(5):106-11. [Putilina MV. Comorbidity in elderly patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2016;(5):106-11 (In Russ.).]
4. Клинические рекомендации. Старческая астения. МКБ-10: R-54. Возрастная группа: 60 лет и старше. Москва; 2018. 106 с. [*Klinicheskiye rekomendatsii. Starcheskaya asteniya. MKB-10: R-54. Vozrastnaya grupa: 60 let i starshe* [Clinical guidelines. Senile asthenia. ICD-10: R-54. Age group: 60 and over]. Moscow; 2018. 106 p. (In Russ.).]
5. Захаров ВВ, Яхно НН. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей. Москва; 2005. 71 с. [Zakharov VV, Yakhno NN. *Kognitivnyye rasstroystva v pozhilom i starcheskom vozraste: Metodicheskoye posobiye dlya vrachev* [Cognitive Disorders in Old and Old Age: A Methodological Guide for Physicians]. Moscow; 2005. 71 p. (In Russ.).]
6. Шишкова ВН. Значение артериальной гипертензии в развитии поражения головного мозга — от легких когнитивных нарушений к деменции. *Системные гипертензии*. 2014;11(1):45-51. [Shishkova VN. The importance of arterial hypertension in the development of brain damage — from mild cognitive impairment to dementia. *Sistemnyye gipertenzii*. 2014;11(1):45-51 (In Russ.).]
7. Бойцов СА, Шальнова СА, Деев АД. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;(1):4-9. [Boyctsov SA, Shal'nova SA, Deyev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;(1):4-9 (In Russ.).]
8. Суслина ЗА, Варакин ЮЯ. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. Москва: МЕДпресс-информ; 2017. 352 с. [Suslina ZA, Varakin YuYa. *Klinicheskoye rukovodstvo po ranney diagnostike, lecheniyu i profilaktike sosudistykh zabolevaniy golovnoy mozga* [Clinical guidelines for the early diagnosis, treatment and prevention of cerebrovascular diseases]. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 352 p. (In Russ.).]
9. Скворцова ВИ, Шетова ИМ, Какорина ЕП и др. Результаты реализации «Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Российской Федерации». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):5-12. [Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, et al. Results of the implementation of the «Set of measures to improve medical care for patients with acute cerebrovascular accidents in the Russian Federation». *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(4):5-12 (In Russ.).]
10. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. [Parfenov VA. *Distirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistyye kognitivnyye rasstroystva* [Discirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p. (In Russ.).]
11. Мартынов АИ, Верткин АЛ, Данилов АБ. Консенсус по ведению пациентов с хронической ишемией мозга для терапевтов и врачей общей практики. *Терапия*. 2020;41(7):15-21. [Martynov AI, Vertkin AL, Danilov AB. Consensus on the management of patients with chronic cerebral ischemia for physicians and general practitioners. *Terapiya*. 2020;41(7):15-21 (In Russ.).]
12. Diamanti S, Longoni M, Agostoni EC. Leading symptoms in cerebrovascular diseases: what about headache? *Neurol Sci*. 2019 May;40(Suppl 1):147-52. doi: 10.1007/s10072-019-03793-8
13. Осипова ВВ. Первичные головные боли в практике невролога и терапевта. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 104 с. [Osipova VV. *Pervichnyye golovnyye boli v praktike nevrologa i terapevta* [Primary headaches in the practice of a neurologist and therapist]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 104 p. (In Russ.).]
14. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
15. Сергеев АВ, Осипова ВВ, Табеева ГР и др. Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции. *Неврологический журнал*. 2012;(3):4-11. [Sergeyev AV, Osipova VV, Tabeyeva GR, et al. Syndrome of reversible cerebral vasoconstriction. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2012;(3):4-11 (In Russ.).]
16. Ткачева ОН, Рунихина НК, Воробьева НМ и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(3):4-33. [Tkacheva ON, Runikhina NK, Vorob'yeva NM, et al. Antithrombotic therapy in old and senile age: the agreed opinion of experts. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2017;16(3):4-33 (In Russ.).]

17. Ткачева ОН, Рунихина НК, Котовская ЮВ и др. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Клинические рекомендации. *Журнал для непрерывного медицинского образования врачей*. 2017;(2):76-90. [Tkacheva ON, Runikhina NK, Kotovskaya YuV, et al. Treatment of arterial hypertension in patients 80 years of age and older and patients with senile asthenia. Clinical guidelines. *Zhurnal dlya nepreryvnogo meditsinskogo obrazovaniya vrachey*. 2017;(2):76-90 (In Russ.)].
18. Орлова ЯА, Ткачева ОН, Арутюнов ГП и др. Особенности диагностики и лечения хронической недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. *Кардиология*. 2018;58(S12):57-85. [Orlova YaA, Tkacheva ON, Arutyunov GP, et al. Features of diagnosis and treatment of chronic insufficiency in elderly and senile patients. *Kardiologiya*. 2018;58(S12):57-85 (In Russ.)].
19. Ткачева ОН, Остроумова ОД, Котовская ЮВ и др. Депрескрайбинг сахароснижающих препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста: современное состояние вопроса и обзор доказательной базы. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(3):62-7. [Tkacheva ON, Ostroumova OD, Kotovskaya YuV, et al. Deprescribing of sugar-lowering drugs in elderly and senile patients: current state of the art and review of the evidence base. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2019;28(3):62-7 (In Russ.)].
20. Путилина МВ, Теплова НВ. Рациональная фармакотерапия хронической ишемии головного мозга. Клинические рекомендации. Москва: МЕДпресс-информ; 2019. 472 с. [Putilina MV, Teplova NV. *Ratsional'naya farmakoterapiya khronicheskoy ishemii golovnogo mozga*. *Klinicheskiye rekomendatsii* [Rational pharmacotherapy of chronic cerebral ischemia. Clinical guidelines]. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 472 p. (In Russ.)].
21. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000269. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub3
22. Singh M, Khan MI, Giri R, Kumar L. Rol of citicoline in improvement of cognition, memory and post stroke disability in stroke patients. *Int J Advances Med*. 2019;6(2):429. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20191154
23. Боголепова АН. Роль оксидантного стресса в развитии сосудистых когнитивных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):133-9. [Bogolepova AN. The role of oxidative stress in the development of vascular cognitive disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(8):133-9 (In Russ.)].
24. Бадалян ОЛ, Савенков АА, Таишева КХ и др. Возможности применения Нейрокса в комплексном лечении хронической ишемии мозга. *Русский медицинский журнал*. 2010;18(8):455-9. [Badalyan OL, Savenkov AA, Taisheva KKh, et al. Possibilities of using Neurox in the complex treatment of chronic cerebral ischemia. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;18(8):455-9 (In Russ.)].
25. Соловьева ЭЮ, Амелина ИП. Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению. *Медицинский Совет*. 2020;(2):16-24. [Solov'yeva EYu, Amelina IP. Cerebral microangiopathy in the development of chronic cerebral ischemia: approaches to treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(2):16-24 (In Russ.)].
26. Соловьева ЭЮ, Карнеев АН, Чеканов АВ и др. Индивидуальные и комбинированные антиоксидантные эффекты цитиколина и этилметилгидроксипиридина сукцината. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):78-85. [Solov'yeva EYu, Karneyev AN, Chekanov AV, et al. Individual and combined antioxidant effects of citicoline and ethylmethylhydroxypyridine succinate. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(11):78-85 (In Russ.)].
27. Соловьева ЭЮ, Карнеев АН, Чеканов АВ и др. Изучение мембранопротективного и антиоксидантного потенциалов цитиколина и этилметилгидроксипиридина при комбинированном применении. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;(1):74-80. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.74-80 [Solov'yeva EYu, Karneyev AN, Chekanov AV, et al. The study of membrane-protective and antioxidant potentials of citicoline and ethylmethylhydroxypyridine with combined usage. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2019;(1):74-80. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.74-80 (In Russ.)].
28. Соловьева ЭЮ, Карнеев АН, Чеканов АВ и др. Исследование мембранопротективного потенциала комбинации препаратов 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и цитиколина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(1):18-22. [Solov'yeva EYu, Karneyev AN, Chekanov AV, et al. Study of the membrane protective potential of a combination of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate and citicoline preparations. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(1):18-22 (In Russ.)].
29. Федин АИ. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга. *Consilium medicum*. 2016;18(2):8-12. [Fedin AI. Diagnostics and treatment of chronic cerebral ischemia. *Consilium medicum*. 2016;18(2):8-12 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
15.12.2020/25.01.2020/30.01.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Фарм Фирма «Сотекс». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Sotex PharmFirma. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шишкова В.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>
Адашева Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-3763-8894>

Новые возможности терапии у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом препаратом сипонимод

Касаткин Д.С.¹, Хачанова Н.В.², Алифирова В.М.³, Бойко А.Н.^{2,4}, Бахтиярова К.З.⁵,
Власов Я.В.⁶, Давыдовская М.В.^{2,7}, Евдошенко Е.П.⁸, Сиверцева С.А.⁹

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ⁴отдел нейрориммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ⁶ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ⁷ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Красногорск; ⁸СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Городской центр по лечению рассеянного склероза, Санкт-Петербург; ⁹АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюменский областной центр рассеянного склероза, Тюмень, Россия
¹Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ²Россия, Москва, 117997, ул. Островитянова, 1; ³Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2; ⁴Россия, 117997, Москва, улица Островитянова, 1, стр. 10; ⁵Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ⁶Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁷Россия, 143403, Московская обл., Красногорск, ул. Карбышева, 4 литер а; ⁸Россия, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; ⁹Россия, 625048, Тюмень, ул. Шиллера, 12

Процесс нейродегенерации при рассеянном склерозе (РС) остается актуальной проблемой современной неврологии; особенно важно с точки зрения терапии выявление этого состояния на этапе перехода во вторично прогрессирующее. Данная статья отражает позицию совета ведущих экспертов в области РС в отношении раннего выявления и инструментов диагностики вторично-прогрессирующего РС, в том числе использования новых онлайн-опросников. Особое внимание уделено концепции верификации клинического прогрессирования с использованием показателя подтвержденного прогрессирования инвалидизации, а также перспективе внедрения в клиническую практику препарата сипонимод (Кайендра®) для терапии пациентов с вторично-прогрессирующим РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; нейродегенерация; совет экспертов; сипонимод.

Контакты: Наталья Валерьевна Хачанова; voroba.nat@mail.ru

Для ссылки: Касаткин ДС, Хачанова НВ, Алифирова ВМ и др. Новые возможности терапии у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом препаратом сипонимод. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):138–144. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-138-144

New possibilities of siponimod therapy in patients with secondary progressive multiple sclerosis

Kasatkin D.S.¹, Khachanova N.V.², Alifirova V.M.³, Boyko A.N.^{2,4}, Bakhtiyarova K.Z.⁵,
Vlasov Ya.V.⁶, Davydovskaya M.V.^{2,7}, Evdoshenko E.P.⁸, Sivertseva S.A.⁹

¹Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; ⁴Department of Neuroimmunology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow; ⁵Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ⁶Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; ⁷Research and Practical Center for Clinical and Economic Analysis, Ministry of Health of the Moscow Region, Krasnogorsk, Moscow Region; ⁸City Center for Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital Thirty-One, Saint Petersburg; ⁹АО «Neftyanik» Primary Healthcare Unit, Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, Tyumen
¹5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; ²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ³2, Moskovsky High Road, Tomsk 634050, Russia; ⁴1, Ostrovityanov St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ⁵3; Lenin St., Ufa 450008, Russia; ⁶89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia; ⁷4, Karbyshev St., Liter a, Krasnogorsk, Moscow Region 143033, Russia; ⁸3, Dynamo Pr., Saint Petersburg 197110, Russia; ⁹12, Schiller St., Tyumen 625048, Russia

The process of neurodegeneration in multiple sclerosis (MS) remains an urgent problem of modern neurology; from the point of view of its therapy, it is especially important to identify this condition during the transition to secondary progression. This paper reflects the opinion of the Council of Leading MS Experts on the early detection of secondary progressive MS and its diagnostic tools, including the use of new online questionnaires. Special attention is paid to the concept of clinical progression verification using the indicator of the confirmed progression of disability and to the prospect for introducing siponimod (Kiendra®) into clinical practice for the treatment of patients with secondary progressive MS.

Keywords: multiple sclerosis; secondary progressive multiple sclerosis; neurodegeneration; council of experts; siponimod.

Contact: Natalia Valeryevna Khachanova; voroba.nat@mail.ru

For reference: Kasatkin DS, Khachanova NV, Alifirova VM, et al. New possibilities of siponimod therapy in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):138–144.

DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-138-144

Появление высокоэффективной терапии ремиттирующей формы рассеянного склероза (РС) привело к смене парадигмы отношения к данному заболеванию как среди врачей, так и среди пациентов. Возможно, впервые в неврологии заболевание приобрело потенциально контролируемое течение: ранняя диагностика заболевания и назначение эффективных препаратов в сочетании с тактикой ранней эскалации в случае субоптимального ответа позволяют в значительной степени избавить пациента от обострений и активности по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и в существенной мере задержать наступление инвалидизации [1]. Однако даже полный контроль аутоиммунной активности за пределами центральной нервной системы не позволяет стопроцентно исключить прогрессирование неврологического дефицита в силу наличия второй патогенетической составляющей заболевания – нейродегенерации. Выявление начала перехода заболевания в стадию вторичного прогрессирования РС (ВППРС) остается клинической проблемой из-за постепенного характера смены типа течения, сохраняющихся обострений заболевания, отсутствия подтверждающих биомаркеров и гетерогенного течения заболевания в целом [2].

Методология

Совет экспертов состоял из руководителей и представителей нескольких региональных центров РС, заведующих и сотрудников неврологических кафедр различных медицинских университетов страны, членов Секции по демиелинизирующим заболеваниям Всероссийского общества неврологов, обладающих достаточными экспертными данными в области РС. Эксперты изучили и обсудили доступную литературу по патогенезу вторичного прогрессирования, существующим и обсуждаемым критериям подтвержденного прогрессирования, проведенным клиническим исследованиям в терапии пациентов с ВППРС, возможности выявления групп риска раннего прогрессирования. Были рассмотрены особенности применения критериев диагностики ВППРС и подходы к тактике ведения пациентов с ВППРС в рутинной практике. Обзор литературы был основан на статьях в базе PubMed, презентациях конгрессовECTRIMS/AAN/EAN за последние 10 лет. Кроме того, эксперты обсудили результаты исследования препарата siponimod в терапии пациентов с ВППРС (исследование EXPAND).

Обсуждение

В подходах к тактике ведения ВППРС необходимо выделить четыре основные позиции [2]:

- 1) раннее выявление признаков, свидетельствующих о прогрессировании;
- 2) собственно подтверждение диагноза ВППРС;
- 3) пересмотр плана ведения пациента, включая смену терапии;

- 4) контроль состояния пациента, в том числе эффективности проводимой терапии.

Стратификация пациентов по группам риска прогрессирования в определенной степени позволяет врачу, ведущему наблюдение пациентов с РС, сформировать когорту, требующую более пристального внимания. К факторам повышенного риска раннего прогрессирования, в частности, относят [3, 4]: 1) наличие клинически значимой депрессии; 2) ранний когнитивный дефицит (снижение внимания); 3) отсутствие беременностей после дебюта заболевания; 4) дебют с двигательных расстройств или нарушений координации; 5) короткую первую ремиссию; 6) неполное восстановление после обострений; 7) очаги в структурах ЦНС задней черепной ямки (ствол, мозжечок) или спинном мозге.

Однако отнесение пациента к группе риска не обязательно свидетельствует о наличии у него прогрессирования, в связи с чем необходима разработка методик раннего выявления признаков этого состояния. *Приемлемыми диагностическими маркерами* могут выступать количественные клинические и параклинические показатели [5], достаточно легко измеряемые в рутинной практике и относительно независимые в трактовке полученных данных [6]: увеличение среднего времени прохождения теста ходьбы на 25 футов (25 Foot Walking Test, 25-FWT) на 20% [7], теста 9 колышков (9-Hole Peg Test, 9-HPT) на 15–20% [8], снижение пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на 20% [9], уменьшение суммы баллов символического теста (SDMT) на 4 балла, или на 10% [10], уменьшение числа различимых символов в низкоконтрастном зрительном тесте (LCLA) на 7 и более [11]. Слабым местом для данных биомаркеров является неопределенность кратности измерений и промежутков между ними. В качестве одного из методов, позволяющих верифицировать наличие признаков прогрессирования у пациента, может использоваться новый инструмент – онлайн-анкета MProDiscuss [12, 13]. Инструмент представляет собой статическую математическую модель, основанную на результатах обработки данных собеседования с пациентами и врачами, однако исследуемая выборка (32 пациента и 16 врачей) является малой, поэтому использование анкеты возможно только в качестве дополнительного подтверждающего метода. Проведенные исследования удобства использования опросника позволяют утверждать, что подобные инструменты широко востребованы среди практикующих врачей [12, 13].

Отдельной проблемой является несовершенство критериев постановки диагноза ВППРС [14]. Диагностика ВППРС должна происходить сразу после подтверждения факта прогрессирования инвалидизации, что позволит оценить реальную статистику числа случаев с ВППРС и оптимизировать подбор терапии для данной категории пациентов. В настоящее время переход из ремиттирующей

стадии во вторично-прогрессирующую устанавливается с задержкой, что затрудняет оценку эпидемиологических данных по типам течения РС и потребностям в лекарственной терапии. Согласно проекту клинических рекомендаций по ведению пациентов с РС в Российской Федерации [15], ВПРС — это тип течения, который следует после периода ремиттирующего РС и характеризуется наличием подтвержденного прогрессирования инвалидизации, независимого от обострений. При этом под **прогрессированием** понимается стойкое значимое нарастание неврологического дефицита по Расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) по сравнению с исходным уровнем, вне периода обострений и не связанное с перенесенным ранее обострением. Определение значимости нарастания неврологического дефицита осуществляется в соответствии с изменением балла EDSS, при этом существует несколько различных подходов в определении порогового уровня нарастания балла как значимого. Так, согласно сравнительному исследованию J. Lorscheider и соавт. [16], наиболее диагностически точным с позиции чувствительности и специфичности определением значимого нарастания являются следующие клинические показатели: исходный балл $\geq 4,0$ с динамикой на 1 балл в течение 6 мес. В исследовании EXPAND [17] критерием ВПРС выступало наличие прогрессирования неврологического дефицита на 1 балл и более в течение 2 лет при исходном балле EDSS до 6,0 или на 0,5 балла и более при исходном балле 6,0–6,5. Альтернативным вариантом определения значимости может служить стратифицированный критерий, внесенный в проект клинических рекомендаций по ведению пациентов с РС в Российской Федерации [15]: увеличение EDSS на 1,5 балла и более при исходном EDSS, равном 0, на 1,0 балла и более для пациентов с исходным EDSS, соответствующем 1,0–5,5, или на 0,5 балла и более — для пациентов с исходным уровнем EDSS $\geq 6,0$. Важным отличием российского критерия является отсутствие нижней границы суммы баллов EDSS при оценке, что несколько расширяет возможности ранней постановки диагноза ВПРС. В случае выявления увеличения балла EDSS по сравнению с предыдущим измерением необходимо подтвердить **стойкость и необратимость имеющихся неврологических нарушений**. Для этого требуется зафиксировать **подтвержденное прогрессирование инвалидизации (ППИ)** — стойкое значимое нарастание инвалидизации по шкале EDSS по сравнению с исходным уровнем, сохраняющееся с даты первого зафиксированного усиления неврологических нарушений на протяжении 3 мес (для 3-месячного подтверждения прогрессирования инвалидизации — самое раннее измерение, ППИ-3), или на протяжении 6 мес (для 6-месячного подтверждения прогрессирования инвалидизации — ППИ-6). Точность оценки необратимого прогрессирования повышается по мере увеличения периода подтверждения; так, сохранение неврологического дефицита на протяжении 3 мес (ППИ-3) только в 70% случаев действительно указывает на стойкое прогрессирование [18]. В связи с этим органы регулирования обращения лекарственных средств в Европе считают целесообразным подтверждение сохранения ухудшения неврологического статуса в течение 6 мес (ППИ-6) [19]. Таким образом, для доказательства необратимости неврологических нарушений

в рамках выставления диагноза ВПРС при ведении пациентов в рутинной практике необходимо регулярно оценивать уровень инвалидизации по шкале EDSS, сравнивать его с предыдущими измерениями на предмет нарастания балла EDSS и использовать критерий ППИ-6 при условии отсутствия обострений в исследуемый период.

Значительной проблемой является сохранение у пациента обострений на фоне прогрессирования, поскольку в таком случае необходимо дополнительно оценивать вклад обострения в формирование неврологического дефицита. При установлении через 3 или 6 мес от предыдущего осмотра нарастания неврологического дефицита в случае перенесенного обострения в этот период необходимо использовать термин **«подтвержденное усиление инвалидизации» (ПУИ)** — стойкое ухудшение неврологических нарушений по шкале EDSS после окончания обострения, которое было подтверждено как минимум двумя измерениями EDSS [20]. Данная категория пациентов является наиболее сложной в отношении установления ВПРС и обычно требует существенно большего времени наблюдения. В качестве возможного критерия может быть использован показатель **«прогрессирование инвалидизации, независимое от обострений» (ПИНО)**, который позволяет анализировать динамику балла EDSS между обострениями [21]. В этом случае для подтверждения прогрессирования необходимо брать за точку отсчета измерение, выполненное не ранее чем через 30 дней с момента начала обострения, а второе — не менее чем через 3 мес после этого. Если неврологический дефицит сохранился спустя 3 мес и более после начала обострения, то он рассматривается как новая базовая точка для последующего мониторинга уровня инвалидизации. В настоящий момент в экспертном сообществе обсуждаются возможности более точного определения прогрессирования в случае сохранения обострений [20].

Подтвержденное изменение типа течения у пациента с РС закономерно приводит к **изменению тактики его ведения**, в частности, рассмотрению вопроса о смене используемой патогенетической терапии. Одобрены в настоящее время препараты для активной формы ВПРС имеют слабый уровень доказательности. Так, среди интерферонов только интерферон-бета-1b [22] имеет достоверные данные по увеличению времени до достижения ППИ-3 в одном из исследований в сравнении с плацебо (ПЛ) — отношение рисков (ОР) 0,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,60–0,91 у пациентов с активным ВПРС (ВПРС с обострениями), при этом время достижения ППИ-6 в этой группе не отличалось от такового в группе ПЛ — ОР 0,92 (95% ДИ 0,71–1,20) [23]. Применение окрелизумаба, продемонстрировавшего свою эффективность в отношении снижения скорости прогрессирования при первично-прогрессирующем РС, принципиально возможно лишь при активном ВПРС [24–26], что ограничивает его использование у всех пациентов с ВПРС в реальной клинической практике. Митоксантрон, используемый в нашей стране при РС не по назначению (off-label), показал свою эффективность при ВПРС в относительно небольшом исследовании [27, 28], при этом была продемонстрирована достаточно высокая его эффективность в когорте пациентов с неактивным ВПРС: на 70% меньше пациентов, достигших ППИ-6 в течение 2 лет, по сравне-

нию с ПЛ. Существенным ограничением исследования был малый размер выборки – 27 пациентов, получавших митоксантрон, и 35 пациентов группы ПЛ, – что также не позволяет сделать полноценные выводы о применимости митоксантрона в практике. Использование митоксантрона также сопряжено с высокими рисками кардиотоксичности и развития лейкозов, что ограничивает его широкое и длительное применение [29].

В противоположность перечисленным выше препаратам, сипонимод (Кайендра®) показал эффективность в замедлении прогрессирования в типичной популяции пациентов с ВПРС в рамках исследования EXPAND (медиана EDSS – 6 баллов, среднее время после постановки диагноза РС – 12,9 года) [17], поскольку в исследовании приняли участие пациенты с ВПРС как с активным, так и с неактивным течением с прогрессированием (64% пациентов не имели признаков активности). Замедление прогрессирования инвалидизации под влиянием препарата сипонимод (Кайендра®) было продемонстрировано для 3-месячной оценки (ППИ-3) на 21% (первичная конечная точка исследования) и для 6-месячной оценки (ППИ-6) – на 26%. Оба показателя применимы и значимы для клинической практики. Сипонимод продемонстрировал еще более выраженное замедление прогрессирования инвалидизации РС при анализе российской субпопуляции исследования EXPAND [30]: препарат снижал риск достижения ППИ-3 на 54% в сравнении с группой ПЛ (27% против 48,4%; ОР 0,46; 95% ДИ 0,22–0,94; $p=0,0334$), а также более значимого в рутинной практике ППИ-6 на 67% в сравнении с группой ПЛ (17,5% против 41,9%; ОР 0,33; 95% ДИ 0,15–0,76; $p=0,0092$). Клинический и демографический анализ российской популяции показал, что пациенты соответствовали более ранней и активной фазе течения ВПРС (средний EDSS – 4,94, среднее время после постановки диагноза РС – 7 лет). Более выраженное воздействие на прогрессирование, продемонстрированное при применении нового препарата в категории ВПРС с обострениями (активный ВПРС), еще раз подтверждает необходимость более ранней оценки прогрессирования и своевременности установления вторично-прогрессирующего характера течения РС согласно представленным выше критериям. Таким образом, в настоящее время сипонимод (Кайендра®) является приоритетным препаратом для терапии как активного ВПРС (ВПРС с обострениями), так и неактивного ВПРС. При подтверждении прогрессирования инвалидизации и установлении ВПРС рекомендовано произвести изменение терапевтической тактики и назначить пациенту препарат сипонимод, рекомендуемый к применению при ВПРС в странах Европы и США¹.

При использовании любой терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), необходимым условием является обязательный контроль состояния пациента с точки зрения как эффективности проводимой терапии, так и ее безопасности и переносимости. Несмотря на достаточную эффективность отдельных препаратов в отношении замедления прогрессирования, на настоящий момент полностью остановить этот процесс не пред-

ставляется возможным, поэтому в любом случае у части пациентов будет наблюдаться постепенное увеличение неврологического дефицита. В связи с этим важным является вопрос о критериях эффективности того или иного ПИТРС для прогрессирующих форм заболевания: какой уровень прогрессирования следует считать приемлемым на фоне терапии и в какие сроки следует проводить оценку эффективности (6 мес, 12 мес или более). Существенными препятствиями при этом служат: 1) сам инструмент измерения – шкала EDSS, которая является нелинейной и интервальной, что не позволяет в должной мере оценить постепенное ухудшение неврологического статуса; 2) трудности точной оценки дистанции ходьбы по шкале EDSS в реальной практике; 3) коморбидные состояния (например, патология опорно-двигательного аппарата). В основу оценки несомненно будут положены показатели ППИ-3 и ППИ-6. Разработке критериев эффективности терапии ВПРС будет в немалой степени способствовать формирование регистра пациентов, получивших сипонимод в пострегистрационный период, с периодической его оценкой.

На основании обсуждения представленных данных эксперты сформулировали следующие положения, касающиеся актуальных аспектов проблемы ВПРС:

1. Установление диагноза ВПРС должно происходить сразу после подтверждения факта прогрессирования инвалидизации, что позволит оценить реальную статистику числа случаев с ВПРС и оптимизировать подбор терапии с учетом типа течения РС. В настоящее время переход от ремиттирующей стадии во вторично-прогрессирующую устанавливается с задержкой, что затрудняет оценку эпидемиологических данных по типам течения РС и потребности в лекарственной терапии.

2. Для постановки диагноза ВПРС требуется зафиксировать подтвержденное прогрессирование инвалидизации (ППИ) – стойкое значимое нарастание инвалидизации по шкале EDSS по сравнению с исходным уровнем, сохраняющееся с даты первого зафиксированного усиления неврологических нарушений (для рутинной практики рекомендовано подтверждение усиления неврологического дефицита на протяжении 6 мес – ППИ-6). Значимым является увеличение EDSS на 1,5 балла и более при исходном EDSS, равном 0; на 1,0 балла и более для пациентов с исходным EDSS, соответствующим 1,0–5,5, и на 0,5 балла и более – для пациентов с исходным уровнем EDSS $\geq 6,0$.

3. Прогрессирование инвалидизации следует отличать от подтвержденного усиления инвалидизации (ПУИ), которое используется для обозначения нарастания инвалидизации в связи с обострением (для ремиттирующего РС и ВПРС с обострениями). В отношении пациента с ВПРС с обострениями для доказательства прогрессирования стремиться использовать показатель «прогрессирование инвалидизации, независимое от обострений» (ПИНО) – нарастание неврологического дефицита при сравнении двух измерений: первого – выполненного не ранее чем через 30 дней с момента начала обострения, и второго – не менее чем через 3 мес после предыдущей оценки.

4. Для своевременной диагностики ВПРС необходимо разработать серию образовательных программ, которые включали бы в себя образование неврологов с позиции пра-

¹Препарат Кайендра® (сипонимод) получил регистрацию в России 25 декабря 2020 г. для лечения взрослых пациентов с ВПРС [31].

вильного использования EDSS и применения критериев прогрессирования в реальной клинической практике. Обязательно должны разрабатываться удобные материалы с четко и понятно прописанными критериями диагностики ВПРС.

5. Шкала EDSS на настоящий момент является достаточно сложной для использования большинством неврологов, работающих в стационаре и поликлинике. Следует стремиться к повсеместному обучению владением шкалой EDSS на любом уровне, в том числе при оказании первичной специализированной медико-санитарной помощи. Также необходимо рассмотреть вопрос о возможном упрощении и стандартизации оценки EDSS на российском уровне для непрофильных в отношении РС лечебных учреждений.

6. В качестве дополнительных инструментов для диагностики ВПРС может использоваться новый инструмент — онлайн-анкета MSProDiscuss, позволяющая определить риск перехода заболевания в ВПРС. Для широкого применения анкеты в рутинной практике необходимо проведение проспективного исследования на территории Российской Федерации, которое позволило бы валидировать ее, увеличить ценность полученных данных и, возможно, провести коррекцию с учетом особенностей популяции. Валидационное исследование следует провести в течение предстоящего года с привлечением экспертов ключевых центров РС в России.

7. Одобренные в настоящее время препараты для ВПРС (высокодозные бета-интерфероны, окрелизумаб, митоксантрон) имеют слабый уровень доказательности. Единственным на настоящий момент одобренным препаратом для лечения ВПРС является сипонимод, который показал эффективность в замедлении прогрессирования в типичной популяции пациентов с ВПРС в рамках исследования EXPAND, поскольку в исследовании приняли участие пациенты как с активным, так и с неактивным течением ВПРС. Замедление прогрессирования под влиянием препарата сипонимод было продемонстрировано для обоих критериев — ППИ-3 (снижение на 21%) и ППИ-6 (снижение на 26%).

8. Препарат сипонимод продемонстрировал еще более выраженное замедление прогрессирования инвалиди-

зации РС в российской популяции (снижение ППИ-3 и ППИ-6 составило 54 и 67% соответственно), при этом клинический и демографический анализ российской популяции показал, что пациенты соответствовали более ранней и активной фазе течения ВПРС. При применении нового препарата в категории ВПРС при сохранении обострений (активный ВПРС) препарат обладает существенно большей эффективностью, что еще раз подтверждает необходимость более ранней оценки прогрессирования и своевременности установления вторично-прогрессирующего характера течения РС согласно представленным выше критериям.

9. При подтверждении прогрессирования инвалидизации и установлении ВПРС рекомендовано произвести изменение терапевтической тактики на препарат сипонимод. По мнению экспертов, препарат сипонимод может быть рекомендован в качестве препарата первого выбора терапии всем пациентам с ВПРС независимо от активности болезни. При неактивном течении ВПРС в случае отсутствия эффекта от проводимой терапии ПИТРС в отношении замедления прогрессирования рекомендована смена терапии на препарат сипонимод.

10. С целью мониторинга безопасности при назначении препарата сипонимод следует придерживаться программы управления рисками. Также необходимо разработать программу поддержки пациентов, которая должна включать систему патронажных сестер для обеспечения приверженности пациентов лечению и помощи в осуществлении мониторинга безопасности терапии.

11. Принимая во внимание, что РС — изначально прогрессирующее заболевание, необходимо разработать критерии эффективности терапии в отношении замедления прогрессирования: временные сроки, необходимые для наступления эффекта действия лекарственного препарата, временные интервалы, в которые будет проводиться сравнение уровня инвалидизации по шкале EDSS, и дельта изменений балла по шкале EDSS (скорость прогрессирования) относительно предыдущего периода прогрессирования — для принятия решения об эффективности/неэффективности проводимой терапии у пациента с ВПРС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016 Jun;263(6):1053-65. doi: 10.1007/s00415-015-7986-y. Epub 2015 Dec 24.
- Oh J, Alikhani K, Bruno T, et al. Diagnosis and management of secondary-progressive multiple sclerosis: time for change. *Neurodegener Dis Manag*. 2019 Dec;9(6):301-17. doi: 10.2217/nmt-2019-0024. Epub 2019 Nov 26.
- Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, et al. Long Term Clinical Prognostic Factors in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Insights from a 10-Year Observational Study. *PLoS One*. 2016 Jul 8;11(7):e0158978. doi: 10.1371/journal.pone.0158978
- Касаткин ДС, Молчанова СС, Спиринов НН. Ранняя когнитивная дисфункция как маркер неблагоприятного течения рассеянного склероза: проспективное 12-летнее наблюдение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):47-51. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-47-51 [Kasatkin DS, Molchanova SS, Spirin NN. Early cognitive dysfunction as a marker for the poor course of multiple sclerosis: a prospective 12-year follow-up. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):47-51. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-47-51 (In Russ.)].
- Amur S, LaVange L, Zineh I, et al. Biomarker Qualification: Toward a Multiple Stakeholder Framework for Biomarker Development, Regulatory Acceptance, and Utilization. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 Jul;98(1):34-46. doi: 10.1002/cpt.136
- Ontaneda D, Cohen JA, Amato MP. Clinical outcome measures for progressive MS trials. *Mult Scler*. 2017 Oct;23(12):1627-35. doi: 10.1177/1352458517729465

7. Motl RW, Cohen JA, Benedict R, et al; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Apr;23(5):704-10. doi: 10.1177/1352458517690823
8. Feys P, Lamers I, Francis G, et al. Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Apr;23(5):711-20. doi: 10.1177/1352458517690824
9. Learmonth YC, Dlugonski DD, Pilutti LA, et al. The reliability, precision and clinically meaningful change of walking assessments in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013 Nov;19(13):1784-91. doi: 10.1177/1352458513483890. Epub 2013 Apr 15.
10. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Apr;23(5):721-33. doi: 10.1177/1352458517690821
11. Balcer LJ, Raynowska J, Nolan R, et al; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of low-contrast letter acuity as a visual performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Apr;23(5):734-47. doi: 10.1177/1352458517690822
12. Волков АИ, Попова ЕВ. Новые инструменты для раннего выявления прогрессирующего рассеянного склероза. Опросник MSProDiscuss. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(7 вып. 2):43-7. doi: 10.17116/jnevro202012007243 [Volkov AI, Popova EV. New tools for early detection of multiple sclerosis progression: MSProDiscuss Questionnaire. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020;120(7 Is. 2):43-7. doi: 10.17116/jnevro202012007243 (In Russ.)].
13. Ziemssen T, Piani-Meier D, Bennett B, et al. A Physician-Completed Digital Tool for Evaluating Disease Progression (Multiple Sclerosis Progression Discussion Tool): Validation Study. *J Med Internet Res.* 2020;22(2):e16932. doi: 10.2196/16932
14. Katz Sand I, Krieger S, Farrell C, Miller AE. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014 Oct;20(12):1654-7. doi: 10.1177/1352458514521517. Epub 2014 Feb 3.
15. Проект клинических рекомендаций по рассеянному склерозу. Доступно по ссылке: https://www.centremis.com/downloads/Clinical_recommendations_of_the_RS-Project_submitted_to_the_MHRF.pdf (дата обращения 31.12.2020).
- [Draft clinical practice guidelines for multiple sclerosis. Available from: https://www.centremis.com/downloads/Clinical_recommendations_of_the_RS-Project_submitted_to_the_MHRF.pdf (accessed 31.12.2020) (In Russ.)].
16. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, et al; MSBase Study Group. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 2016 Sep;139(Pt 9):2395-405. doi: 10.1093/brain/aww173. Epub 2016 Jul 7.
17. 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
18. Kalincik T, Cutter G, Spelman T, et al. Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain.* 2015 Nov;138(Pt 11):3287-98. doi: 10.1093/brain/aww258. Epub 2015 Sep 10.
19. European Medicines agency: Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2; 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf
20. Riestler K, Kappos L, Selmaj K, et al. Impact of informative censoring on the treatment effect estimate of disability worsening in multiple sclerosis clinical trials. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Nov 23;39:101865. doi: 10.1016/j.msard.2019.101865
21. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 2020 Sep 1;77(9):1132-40. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1568
22. Kappos L, Weinschenker B, Pozzilli C, et al; European (EU-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board; North American (NA-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology.* 2004;63(10):1779-87. doi: 10.1212/01.wnl.0000145561.08973.4f
23. Samjoo IA, Worthington E, Haltner A, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of siponimod and other disease modifying treatments in secondary progressive multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2020 Jul;36(7):1157-66. doi: 10.1080/03007995.2020.1747999
24. Giovannoni G. Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 6 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. *ECTRIMS Online Library.* 09/12/19; 278217; P1015.
25. Neuberger EE, Abbass IM, Jones E, Engmann NJ. Work Productivity Outcomes Associated with Ocrelizumab Compared with Other Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *Neurol Ther.* 2020 Nov 26. doi: 10.1007/s40120-020-00224-1
26. Turner B, Cree BAC, Kappos L, et al. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol.* 2019 May;266(5):1182-93. doi: 10.1007/s00415-019-09248-6. Epub 2019 Feb 28.
27. Hartung HP, Gonsette R, König N, et al; Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2002 Dec 21-28;360(9350):2018-25. doi: 10.1016/S0140-6736(02)12023-X
28. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, et al. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;(5):CD002127. doi: 10.1002/14651858.CD002127.pub3
29. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2010 May 4;74(18):1463-70. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dc1ae0
30. Евдошенко ЕП, Неофидов НА, Бахтиярова КЗ и др. Эффективность и безопасность сипонимода у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(10 вып. 2):111-20. doi: 10.17116/jnevro2019119102111 [Evdoshenko EP, Neofidov NA, Bakhtiyarova KZ, et al. Efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis in the Russian population. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;119(10 Iss. 2):111-20. doi: 10.17116/jnevro2019119102111 (In Russ.)].
31. Инструкция по медицинскому применению препарата Кайендра®. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=56d76c7b-756f-4152-8474-41fe1663c915&t= [Instructions for the medical use of Kiendra®. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=56d76c7b-756f-4152-8474-41fe1663c915&t= (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
28.12.2020/27.01.2021/29.01.2021

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.

This article has been supported Novartis. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. 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.

Касаткин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>
Хачанова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>
Алифирова В.М. <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>
Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>
Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>
Власов Я.В. <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>
Давыдовская М.В. <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>
Евдошенко Е.П. <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>
Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>

Ноцицепция: роли витамина D

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.^{1,2}, Путилина М.В.³, Сардарян И.С.⁴, Федотова Л.Э.⁵, Лиманова О.А.⁵

¹Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ²Центр хранения и анализа больших данных Национального центра цифровой экономики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁵ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново

¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, 1;

³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

⁵Россия, 153012, Иваново, Шереметевский проспект, 8

Цель исследования – систематический компьютерный анализ научной литературы по вопросу взаимосвязи между эффектами витамина D и ноцицепции (включая воздействие недостаточности/дефицита витамина D на формирование болевого синдрома).

Материал и методы. По запросу «(pain OR nociception) AND (vitamin D OR cholecalciferol OR VITD OR CALCITRIOL OR HYDROXYVITAMIN OR DIHYDROXYVITAMIN OR ALPHACALCIDOL)» в базе данных биомедицинских публикаций PubMed найдено 2318 ссылок, в том числе 77 ссылок по альфакальцидолу. Компьютерный анализ данного массива публикаций был осуществлен посредством современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации.

Результаты и обсуждение. Систематический компьютерный анализ текстов 2318 исследований взаимосвязей между ноцицепцией и витамином D показал, что анальгетические эффекты витамина осуществляются посредством противовоспалительного действия, а также регулирования серотонинергической, дофаминергической и опиоидергической нейротрансмиссии. Сниженные уровни основного метаболита витамина D – 25(OH)D – в крови являются фактором риска снижения болевого порога при миалгии, фибромиалгии, артралгии, дорсалгии и ряда невралгий.

Заключение. У пациентов с нарушениями конвертации активных метаболитов витамина D в почках (прежде всего у пожилых) эффективность применения препаратов на основе холекальциферола снижена, что обуславливает необходимость использования активных форм витамина D.

Ключевые слова: ноцицепция; фибромиалгия; невралгия; альфакальцидол.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Путилина МВ и др. Ноцицепция: роли витамина D. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):145–153. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-145-153

Nociception: the roles of vitamin D

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I.Yu.^{1,2}, Putilina M.V.³, Sardaryan I.S.⁴, Fedotova L.E.⁵, Limanova O.A.⁵

¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center for Informatics and Management, Russian Academy of Sciences, Moscow;

²Center for Big Data Storage and Analysis, National Center for Digital Economy, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

⁵Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo

¹44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²1, Leninskie Gory, Moscow 119234, Russia; ³1, Ostrovityanov St.,

Moscow 117997, Russia; ⁴2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia; ⁵8, Sheremetevsky Prospect, Ivanovo 153012, Russia

Objective: to carry out a systematic computer-assisted analysis of scientific literature on the relationships between the effects of vitamin and nociception (including the impact of vitamin D deficiency on the development of pain syndrome).

Material and methods. For the query “(pain OR nociception) AND (vitamin D OR cholecalciferol OR VITD OR CALCITRIOL OR HYDROXYVITAMIN OR DIHYDROXYVITAMIN OR ALPHACALCIDOL)”, 2318 references, including 77 references on alpha-calcidol, were found in the biomedical publications database PubMed. The computer-assisted analysis of this array of publications was carried out using the current big data analysis methods developed within the topological and metric approaches to recognition/classification problems.

Result and discussion. A systematic computer-assisted text analysis of 2318 studies on the relationships between nociception and vitamin D showed that the analgesic effects of the vitamin are by anti-inflammatory action and the regulation of serotonergic, dopaminergic, and opioidergic neurotransmission. The lower blood levels of the major vitamin D metabolite 25 (OH)D is a risk factor for decreased pain threshold in myalgia, fibromyalgia, arthralgia, dorsalgia, and a number of neuralgias.

Conclusion. In patients with impaired renal conversion of active vitamin D metabolites (especially in the elderly), the efficacy of cholecalciferol-based drugs is reduced, which makes it necessary to use the active forms of vitamin D.

Keywords: nociception; fibromyalgia; neuralgia; alpha-calcidol.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, et al. Nociception: the roles of vitamin D. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):145–153. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-145-153

Фармакотерпия боли строится на использовании широкого диапазона средств с анальгетическим действием, таких как опиоидные препараты, ненаркотические анальгетики (анальгин, бутадон, парацетамол, мефенамовая кислота, пироксикам и др.), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и витаминные препараты. Наиболее известными витаминами с анальгетическими свойствами являются цианокобаламин (витамин В₁₂) и тиамин (витамин В₁) [1, 2], которые традиционно используются для лечения боли в спине, синдрома грушевидной мышцы, воспаления седалищного нерва, полиневропатии [3].

Однако результаты поисков в базе данных PubMed исследований противоболевых эффектов витаминов показали, что наиболее изученным витамином, участвующим в регуляции боли, является витамин D (рис. 1) [4]. Действительно, обеспеченность витамином D имеет важное значение для снижения хронического воспаления, нормализации процессов ноцицепции и функционирования мышц [5]. Поэтому повышение обеспеченности витамином D является одним из важных направлений профилактики и терапии болевого синдрома.

Цель настоящего исследования – систематический компьютерный анализ научной литературы по вопросу взаимосвязи между эффектами витамина D и ноцицепции (включая воздействие недостаточности/дефицита витамина D на формирование болевого синдрома).

Материал и методы. По запросу «(pain OR nociception) AND (vitamin D OR cholecalciferol OR VITD OR CALCITRIOL OR HYDROXYVITAMIN OR DIHYDROXYVITAMIN OR ALPHACALCIDOL)» в базе данных биомедицин-

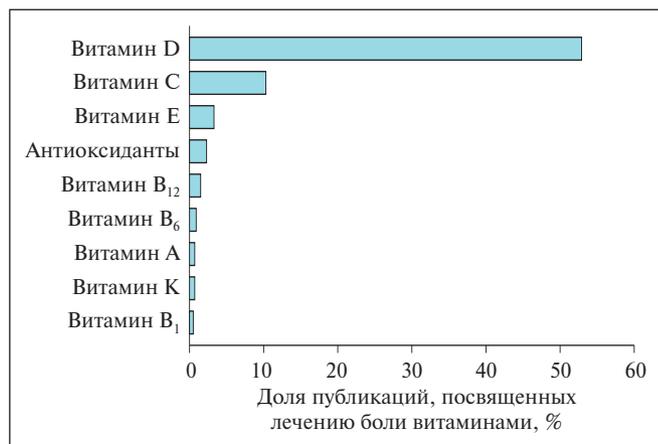


Рис. 1. Результаты анализа противоболевых эффектов витаминов (по данным 5687 публикаций в PubMed).

Наиболее активно изучаются эффекты именно витамина D

Fig. 1. Results of analysis of the analgesic effects of vitamins (according to the data of 5687 publications in PubMed). The effects of vitamin D are most actively being tested

ских публикаций PubMed найдено 2318 ссылок, в том числе 77 ссылок по альфакальцидолу. Компьютерный анализ данного массива публикаций был осуществлен посредством современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации [6–8]. В результате проведенного анализа были выделено более 500 наиболее информативных ключевых слов, которые отличают публикации, посвященные взаимосвязи витамина D и ноцицепции, от публикаций, составивших контрольную выборку (рис. 2).

Результаты и обсуждение. Анализ наиболее информативных ключевых слов показал, что дефицит витамина D ассоциирован с широким кругом патологий с выраженным компонентом боли. Прежде всего это боль, ассоциированная с нарушениями метаболизма костей (костная боль, общая костная боль, боль в спине и др.), и боль, связанная с нарушениями функции мышц (костно-мышечная боль, фибромиалгия, миалгия), происходящими на фоне дефицита витамина D [4].

Кроме того, дефицит витамина D ассоциирован с феноменом повышенной болевой чувствительности во всем теле, артралгией, невралгией и другими разновидностями хронической боли. Ассоциация между дефицитом витамина D и повышенным индексом массы тела [4] способствует усилению нагрузки на костно-мышечную систему и, как результат, увеличению интенсивности боли и осложнению ее фармакотерапии. Дисплазия соединительной ткани, возникающая на фоне дефицита витамина D и вызывающая растяжение связочного аппарата и возрастной птоз мышц, способствует опущению, дистопии внутренних органов, что может провоцировать болевые реакции. На фоне дефицита витамина D формируется хроническое воспаление, что проявляется повышенными значениями провоспалительных биомаркеров крови, таких как фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкины (ИЛ) и др., и также способствует снижению болевого порога.

Дальнейший анализ информативных ключевых слов с последующей рубрикацией исследований по диагнозам Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) показал, что с болевым синдромом и недостаточностью витамина D (диагноз E55 по МКБ-10) были достоверно ассоциированы по крайней мере 11 диагнозов по МКБ-10. Среди патологических состояний, в которых представлен компонент хронической боли, с недостаточностью витамина D были ассоциированы нарушения метаболизма кости (M81.0 Постменопаузный остеопороз, M89.9 Болезнь костей неуточненная и др.), нарушения функции почек (N19 Почечная недостаточность неуточненная, N18.9 Хроническая болезнь почки неуточненная, N20 Камни почки и мочеточника) и другие патологии с выраженным болевым синдромом (M79.1 Миалгия, M35.3 Ревматическая полимиалгия и др., рис. 3).

В целом, проведенный анализ всего массива литературы указал на следующие направления исследований взаимосвязи дефицита витамина D и патофизиологии боли: 1) молекулярно-физиологические механизмы противоболевого действия витамина D; 2) клинико-эпидемиологическая характеристика взаимосвязей между уровнями 25(OH)D в крови и болевой симптоматикой; 3) клинические исследования эффектов введения в рацион витамина D₃ на патологии с болевой симптоматикой.

О молекулярно-физиологических механизмах антиноцицептивного действия витамина D. В эксперименте добавление витамина D в рацион крыс ослабляло проявления невропатической боли в модели ущемления седалищного нерва, приводящего к термической гипералгезии, механической и холодовой аллодинии. После воспроизведения модели боли применение витамина D (1000 МЕ/кг внутривнутрино, 21 сут) способствовало снижению чувствительности к холодным и к тепловым стимулам [9].

Противоболевое действие связано, в частности, с противовоспалительным действием витамина D, включающим снижение уровней провоспалительных цитокинов, воздействие на функцию Т-лимфоцитов, ингибирование синтеза/секреции простагландина E₂ (PGE₂) [10]. Витамин D ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов хелперов Th1 и Th0 путем ингибирования ИЛ2, интерферона γ и ФНОα и способствует размножению регуляторных клеток, облегчая синтез противовоспалительного ИЛ10 [4]. Более высокие уровни 25(OH)D в крови соответствуют снижению уровней провоспалительных цитокинов ФНОα (r=-0,651; p<0,001), ИЛ6 (r=-0,457; p<0,001), ИЛ8 (r=-0,755; p<0,001) и ИЛ1β (r=-0,628; p<0,001) у пациентов с ишемической болезнью сердца [11].

В моделях невропатической боли витамин D уменьшает боль посредством *модулирования опиоидных сигнальных путей*. Добавление витамина D в рацион крыс улучшало механические ноцицептивные пороги, снижало механическую гипералгезию и холодовую аллодинию. Транскриптомный анализ головного мозга, ганглиев дорсального корешка, тканей спинного мозга показал, что употребление витамина способствовало регуляции экспрессии генов, ассоциированных с передачей опиоидных сигналов (23 гена, в том числе гены эндорфинов Pdyn, Penk, Pomc), ноцицепцией (14 генов), аллодинией (8 генов) и ростом аксонов (37 генов). По крайней мере 21 из этих генов регулируется при участии рецепторов витамина D [12].

Хроническая боль при недостаточности витамина D также взаимосвязана с нарушениями в *эндоканнабиноидной системе* и, одновременно, в *микробиоте кишечника*. В эксперименте дефицит витамина D у мышей вызывал снижение разнообразия микробиома кишечника (увеличение представленности *Firmicutes*, уменьшение – *Verrucomicrobia* и *Bacteroidetes*), что сопровождалось тактильной аллодинией, повышенной возбудимостью нейронов и изменениями эндоканнабиноидной системы на уровне спинного мозга. Снижение разнообразия микробиома также сопровождалось снижением уровней эндоканнабиноидов анандамида и 2-арахидоноилглицерина в двенадцатиперстной и толстой кишке [13].

Противоболевое действие может также возникать в результате *нейростероидных эффектов витамина D*. В частности, активированные VDR-рецепторы принципиально важны для биосинтеза дофамина и для регуляции нейротрофических факторов NGF, NT-3 и GDNF. В эксперименте

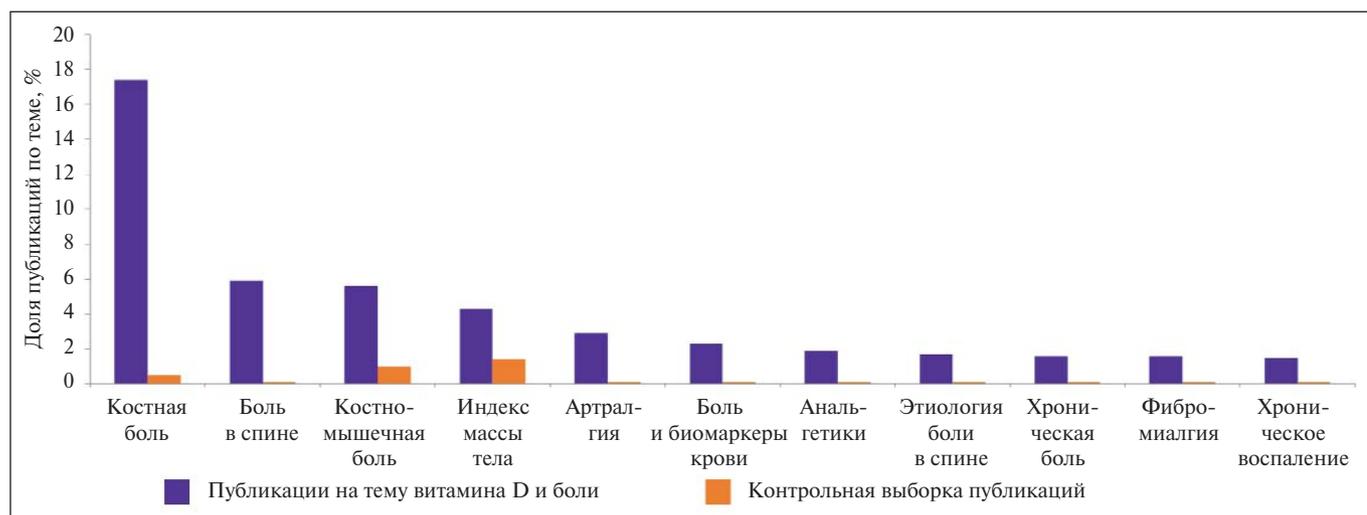


Рис. 2. Примеры наиболее информативных ключевых слов, достоверно ассоциированных с публикациями, в которых анализируется соотношение между витамином D и ноцицепцией. В качестве контрольной выборки публикаций использовались 2150 случайно выбранных статей из 863 952 найденных по запросу «(pain OR nociception) NOT vitamin D NOT cholecalciferol NOT VITD NOT CALCITRIOL NOT HYDROXYVITAMIN NOT DIHYDROXYVITAMIN» в базе данных PubMed, т. е. исследования по ноцицепции, не имеющие отношения к витамину D

Fig. 2. Examples of the most informative keywords that are significantly associated with the publications that analyze the relationship between vitamin D and nociception. As a control sample of publications, the authors used 2150 randomly selected articles from 863,952 found for the query «(pain OR nociception) NOT vitamin D NOT cholecalciferol NOT VITD NOT CALCITRIOL NOT HYDROXYVITAMIN NOT DIHYDROXYVITAMIN» in the PubMed database, i. e. studies on nociception that are unrelated to vitamin D

было показано, что витамин D способствует поддержанию уровней дофамина и серотонина [14], что важно для снижения болевых ощущений [15].

Исследования показали действие витамина D на ноцицепцию через модуляцию цикла сна и бодрствования. Нарушения сна играют важную роль в формировании гипералгезии и ассоциированы со сниженными уровнями витамина D [16].

Клинико-эпидемиологические исследования взаимосвязей между уровнями 25(ОН)D в крови и ноцицепцией. Результаты фундаментальных исследований противоболевых эффектов витамина D подтверждаются клиническими и эпидемиологическими данными. Наиболее хорошо изучена ассоциация недостаточности витамина D с *костной и мышечной болью*. Распространенность недостаточности витамина D в крупномасштабном исследовании пациентов со костно-мышечными болями [n=14 925, средний возраст – 47,2 (20,0–99,0) года] была весьма высока и составила 73,9% [17].

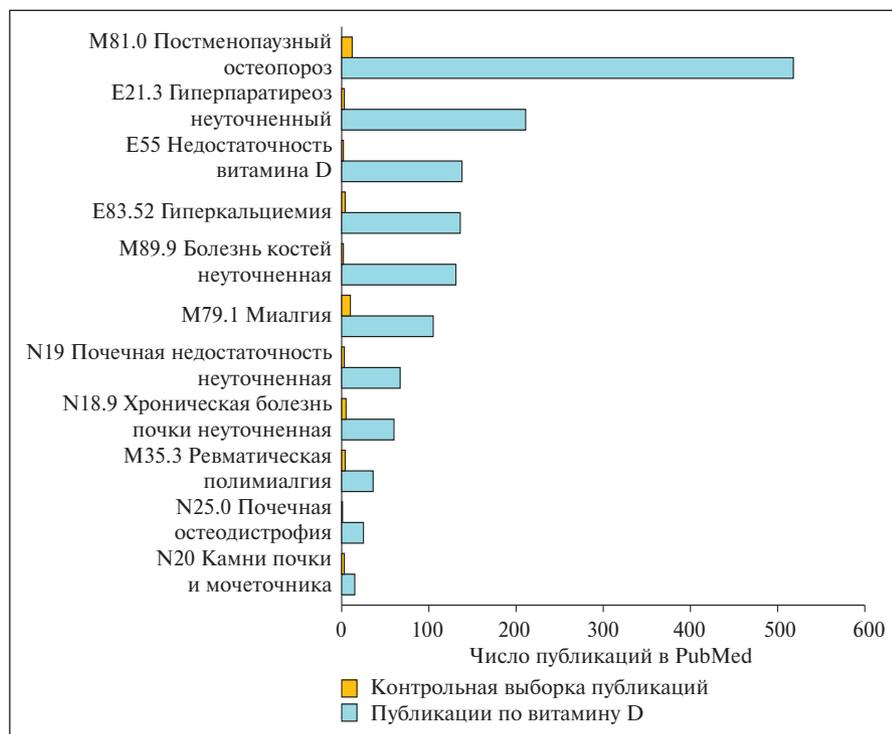


Рис. 3. Результаты рубрикации исследований взаимосвязи недостаточности витамина D и боли по диагнозам МКБ-10. Ассоциированные диагнозы включают нарушения метаболизма кости, функции почек и другие патологии с болевым синдромом. В качестве контрольной выборки публикаций использовались исследования по ноцицепции, не имеющие отношения к витамину D (см. рис. 2). Обращает на себя внимание значительное количество исследований остеопороза после менопаузы, ассоциированного с хронической болью костей на фоне крайне низкой обеспеченности витамином D

Fig. 3. Results of rubrication of studies on the relationship between vitamin D deficiency and pain according to ICD-10 diagnoses. The associated diagnoses include bone metabolic disturbances, kidney dysfunction, and other diseases in pain syndrome. As a control sample of publications, the authors used studies on nociception that are unrelated to vitamin D (see Fig. 2). Noteworthy are a significant number of studies on postmenopausal osteoporosis associated with chronic bone pain in the presence of extremely low vitamin D adequacy

Недостаточность витамина D ассоциирована с *болезненностью большой берцовой кости*. Сравнение группы пациентов в возрасте 46,8±14,8 года (n=118) и контрольной группы (n=114) показало, что уровень 25(ОН)D был значительно ниже (p=0,001), а распространенность дефицита 25(ОН)D была значительно выше у пациентов (75,4%) по сравнению с контролем (23,6%; p=0,001) [18].

Метаанализ 12 исследований (851 случай фибромиалгии, 862 человека из групп контроля) подтвердил, что уровни 25(ОН)D в крови пациентов с фибромиалгией были достоверно ниже, чем в контроле, в среднем на -5,2 нг/мл (95% ДИ от -10,3 до -1,5 нг/мл) [19] (рис. 4).

Метаанализ 81 когортного исследования (n=50 834) подтвердил, что у пациентов с *артритом, миалгией и хронической болью во всем теле* уровни 25(ОН)D значительно ниже, чем в контрольной группе пациентов без боли. По сравнению с контролем средняя концентрация 25(ОН)D была значительно ниже у пациентов с артритом (-4,92 нг/мл; p<0,001), с миалгией (-3,6 нг/мл; p=0,003) и хронической повсеместной болью (-3,22 нг/мл; p<0,001) [20].

Уровни 25(ОН)D ассоциированы с интенсивностью *артралгии* [21]. У пациентов с остеоартритом коленного сустава (n=340) нормальная обеспеченность витамином D [25(ОН)D >30 нг/мл] соответствует снижению деградации хрящевой ткани, синовиита и дисфункции по шкале WOMAC [22].

Кросс-секционное исследование показало, что дефицит витамина D ассоциирован с усилением *невропатической боли у пациентов с ревматоидным артритом* (n=93); установлена отрицательная корреляция между 25(ОН)D и оценкой невропатической боли по шкале LANSS (p=0,001). При этом распространенность болевого синдрома была в 5,8 раза выше у пациентов с дефицитом витамина D в сыворотке крови [25(ОН)D <20 нг/мл], чем у пациентов с достаточной обеспеченностью витамином [25(ОН)D >30 нг/мл]. Более того, уровень 25(ОН)D в крови являлся информативным предиктором наличия болевого синдрома при ревматоидном артрите (площадь под кривой, AUC=0,71) [23]. Систематический анализ 11 исследований (n=5137) подтвердил, что дефицит витамина D (<20 нг/мл) ассоциирован с прогрессированием подтвержденного рентгенологически *остеоартрита коленного сустава* [24].

Уровни 25(ОН)D являются одним из факторов, влияющих на интенсивность невралгии. Так, у пациентов с *карпальным туннельным синдромом* уровни 25(ОН)D были значительно

ниже, чем у пациентов без патологии ($p=0,003$) [25]. Карпальный туннельный синдром коморбиден с ожирением и с недостаточностью витамина D. При этом более высокие уровни 25(OH)D соответствовали лучшему функциональному состоянию пациентов и более низким уровням боли ($p=0,06$) [26].

Дефицит витамина D [25(OH)D <20 нг/мл] обнаружен у 85,7% пациентов в возрасте 18–70 лет с болью в пояснице ($n=98$) и был ассоциирован с более высоким баллом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; $p<0,001$; $r=-0,594$) [27]. Метаанализ 14 исследований ($n=2602$) подтвердил высокую распространенность недостаточности витамина D у пациентов с болью в пояснице [28].

Уровни 25(OH)D воздействуют на интенсивность боли при стенокардии. В исследовании пациентов со стабильной стенокардией ($n=42$) и здоровых добровольцев ($n=42$) авитаминоз D [25(OH)D <10 нг/мл] установлен у 78,6% пациентов и только у 7,1% участников из контрольной группы. Уровень 25(OH)D являлся значимым предиктором наличия давящих болей в груди при стенокардии: повышение уровня 25(OH)D на каждый 1 нг/мл было ассоциировано с 30% снижением риска возникновения боли [29].

Важно отметить, что патологии мышц, сопровождающиеся болью (в том числе миопатия, миалгия, рабдомиолиз), являются распространенными побочными эффектами терапии статинами, особенно в высоких дозах. Анализ когорты пожилых (60–64 года; $n=1556$) показал, что применение статинов было ассоциировано с навязчивой болью в теле. Эта связь была особенно очевидна у пациентов с дефицитом витамина D (<20 нг/л; отношение шансов 1,8; 95% ДИ 1,2–2,8; $p=0,003$) [30]. Кросс-секционное исследование пациентов, получавших статины ($n=1210$), указало на корреляцию между дефицитом витамина D и мышечными симптомами, ассоциированными со статинами. Тяжелый гиповитаминоз D (<8 нг/мл) отмечен у 77% получавших статины пациентов, у которых наблюдалась боль в мышцах, и только у 37% пациентов без боли [31]. Таким образом, витамин D является весьма важным компонентом адъювантной терапии с использованием статинов.

Кроме того, в клинико-эпидемиологических исследованиях установлены и другие патологии, интенсивность боли при которых ассоциирована с уровнями 25(OH)D в крови. В частности, эти уровни ассоциированы с качеством жизни пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП). Сравнительное исследование групп пациентов с ГАМП ($n=55$) и здоровых добровольцев ($n=129$) показало, что дефицит вита-

мина D чаще встречался при наличии ГАМП (80%, контроль – 34,9%). Депрессия (43,7%, контроль – 20,2%) и тревожность (52,8%, контроль – 10,9%) по госпитальной шкале тревожности и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) также чаще встречались при наличии ГАМП. Дефицит витамина D, депрессия и тревожность были коморбидны костно-мышечной боли (ГАМП – 85,5%, контроль – 0%). Назначение витамина D и повышенное потребление кальция значительно снижали симптоматику ГАМП, снижали психологический стресс и повышали качество жизни [32].

Более низкие уровни 25(OH)D ассоциированы с болью внизу живота у пациенток 18–30 лет с дисменореей ($n=100$). Недостаточность витамина D установлена у 23% обследованных, дефицит – у 45% и авитаминоз D – у 32%. Балл боли по ВАШ увеличивался при снижении уровней 25(OH)D в крови ($r=-0,320$; $p=0,002$) [33]. Хроническая боль в шее у женщин ($n=50$) была ассоциирована с более низким уровнем 25(OH)D и ферритина ($p<0,05$). Значения этих двух переменных позволяют различать пациенток и представительниц контрольной группы с точностью до 85% [34].

У пациентов с хронической головной болью напряжения ($n=100$) отмечена более частая встречаемость болезненности мышц и дефицита витамина D по сравнению со здоровыми представителями контрольной группы ($n=100$).

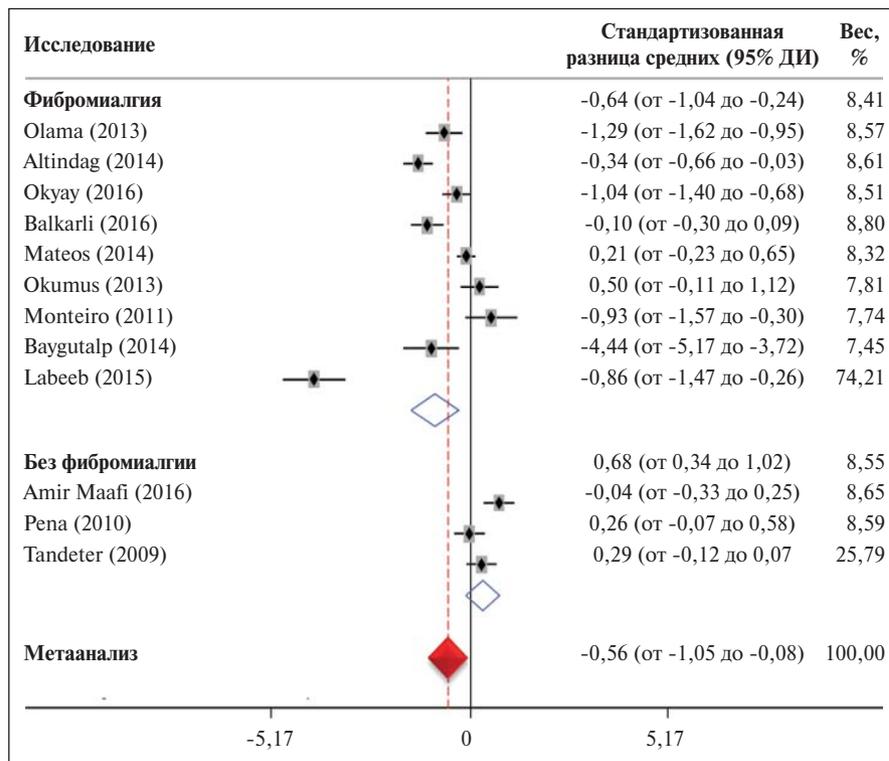


Рис. 4. Стандартизованная средняя разница уровней 25(OH)D между пациентами с фибромиалгией и без нее: результаты метаанализа 12 исследований (адаптировано из [19]).

1 ед. стандартизованного отклонения соответствует приблизительно 10 нг/мл

Fig. 4. The standardized mean difference in 25(OH)D levels between patients with and without fibromyalgia: results of a meta-analysis of 12 studies (adapted from [19]). One unit of standardized deviation corresponds to approximately 10 ng/ml

Средние уровни 25(ОН)D в сыворотке были значительно ниже у пациентов (14,7 нг/мл), чем в контроле (27,4 нг/мл). Распространенность дефицита витамина D [25(ОН)D <20 нг/мл] была выше у пациентов (71%, контроль – 25%). Пациенты также характеризовались более частой костно-мышечной болью (79%, контроль – 57%), причем была установлена достоверная корреляция между уровнями 25(ОН)D в сыворотке и болезненностью мышц ($r=0,85$) [35].

Клинические исследования влияния приема витамина D₃ на болевые симптомы. Как было отмечено ранее, дефицит витамина D ассоциирован с фибромиалгией. Систематический анализ 14 исследований подтвердил, что у пациентов с фибромиалгией уровни витамина D достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев (в среднем на 6,7 нг/мл). Назначение витамина D в дозе 2400–7000 МЕ/сут способствовало снижению балла по ВАШ при *фибромиалгии* [36]. Метаанализ 4 исследований ($n=287$) подтвердил, что прием препаратов витамина D *пациентами с хронической неспецифической болью* приводил к достоверному снижению баллов боли по ВАШ по сравнению с плацебо [37].

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование показало, что прием препаратов витамина D (60 000 МЕ/нед, 12 нед) тормозил снижение показателей физической активности и боли у *пациентов с сахарным диабетом 2-го типа*, ассоциированное с лечением симвастатином ($n=28$). Кардиореспираторная подготовка снизилась на 8,4% ($p<0,05$) после 12 нед терапии симвастатином. Прием витамина D тормозил снижение кардиореспираторной подготовки до 0,6% ($p<0,05$). Прием витамина D без приема статинов улучшал кардиореспираторную подготовку на 7,1% и повышал митохондриальную активность на 16,7% ($p<0,05$) [38].

Назначение витамина D (4000 МЕ/сут, 16 нед) *пациентам с избыточной массой тела и с болью в пояснице* ($n=54$) приводило к значительному снижению интенсивности боли в пояснице среди участников с недостаточностью витамина D [25(ОН)D <30 нг/мл] на момент начала исследования [39]. Прием витамина D (3200 МЕ/сут, 5 нед) снижал воспаление в параспинальных скелетных мышцах у пациентов с болью в пояснице. В частности, витамин D снижал уровень 8-изопростанов в параспинальной мышце ($p<0,05$) [40].

Прием витамина D (40 000 МЕ/нед, 6 мес) *пациентами с остеоартритом* уменьшал окислительные повреждения белков, боль по ВАШ ($p=0,002$), улучшал качество жизни по шкале SF-12 ($p=0,005$), мышечную силу рук и физическую работоспособность, особенно у пациентов с недостаточностью витамина D (<30 нг/мл; $n=175$) [41]. Метаанализ 4 рандомизированных исследований *пациентов с остеоартритом коленного сустава* ($n=1136$) подтвердил, что прием 2000 МЕ/сут витамина D значительно снижал боль по шкале WOMAC [42]. Фармакологическая коррекция болевых синдромов у пациентов с хронической ишемией головного мозга с эндотелиальной дисфункцией также предполагает использование витаминов с анальгезирующим эффектом, и в частности прием витамина D [43].

У пациентов с нарушениями конвертации активных метаболитов витамина D в почках эффективность примене-

ния препаратов на основе холекальциферола снижена, что обуславливает необходимость использования активных форм витамина D. В первую очередь это относится к пожилым пациентам. В ряде исследований была показана перспективность *применения активной формы витамина D альфакальцидола* для противовоспалительной и противоболевой терапии. Прием альфакальцидола (0,5 мкг/сут, 90 сут) способствует эффективной регуляции маркеров воспаления у пожилых людей с синдромом сухости ($n=110$): прием альфакальцидола увеличивал уровни противовоспалительного ИЛ10 ($p=0,005$) и уменьшал соотношение ИЛ6/ИЛ10 ($p=0,008$) [44].

Одним из проявлений хронической патологии почек является акне с выраженным провоспалительным компонентом [45]. Выраженное *противовоспалительное действие альфакальцидола* отмечено и при лечении тяжелых форм акне ($n=200$): прием 0,25 мкг/сут альфакальцидола в течение 3 мес приводило к достоверному повышению уровней 25(ОН)D ($p<0,05$), снижению уровней провоспалительных ИЛ6 и ФНО α ($p<0,05$) по сравнению с группой плацебо [46], причем без каких-либо побочных эффектов.

Прием комбинации «1 мкг/сут альфакальцидола + 500 мг/сут кальция + 70 мг/нед алендроната» в течение 24 мес был более эффективен для уменьшения боли в спине, чем комбинации «70 мг/нед алендроната + 1000 мг/сут кальция + 1000 МЕ/сут холекальциферола». В то время как 80% пациентов в группе принимавших алендронат и альфакальцидол излечились от боли в спине к 24-му месяцу, в группе принимавших комбинацию «алендронат + холекальциферол» такой эффект был отмечен только у 30% ($p<0,003$). Уменьшение боли также происходило быстрее в группе пациентов, принимавших «алендронат + альфакальцидол» [47, 48]. Прием 1 мкг/сут альфакальцидола в течение 16 нед также способствовал снижению боли у пациентов с ревматоидным артритом [49].

Альфакальцидол в Российской Федерации представлен лекарственным препаратом Альфа D₃. Препарат выпускается в виде мягких желатиновых капсул (№ 30 и № 60), содержащих масляный раствор, в дозировке 0,25; 0,5 и 1 мкг [50]. Разнообразие форм выпуска и дозировок позволяет эффективно использовать препарат Альфа D₃ в различных клинических ситуациях: от индивидуального подбора дозировки до лечения тяжелых форм остеопороза. Зарегистрированными показаниями к применению в Российской Федерации являются заболевания, вызванные нарушением обмена кальция и фосфора вследствие недостаточного эндогенного синтеза 1,25-дигидроксивитамина D₃: остеопороз (в том числе постменопаузный, сенильный, стероидный и др.); остеоидистрофия при хронической почечной недостаточности; гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз; витамин D-резистентный рахит и остеомаляция. Капсулы Альфа D₃ принимают внутрь независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости, один раз в день. Дозу препарата можно повышать на 0,25 или 0,5 мкг/сут до стабилизации биохимических показателей. Длительность курса лечения определяется индивидуально [50]. Производство готовой лекарственной формы Альфа D₃ находится в Германии и соответствует европейским стандартам качества.

Заключение. Представлены результаты анализа 2318 публикаций, посвященных взаимосвязи обеспеченности витамином D и болевой симптоматики при различных патологиях. Крупномасштабные клинико-эпидемиологические исследования указали на более высокие уровни 25(OH)D в крови как фактор противоболевого действия. Результаты молекулярно-физиологических исследований позволяют утверждать, что противоболевое действие витамина D связано с модуляцией опиоидергической, дофаминергической, серотонинергической нейротрансмиссии

и с противовоспалительным действием витамина. Клинические испытания показали, что прием препаратов витамина D₃ в форме холекальциферола в дозах 2000–5000 МЕ/сут курсами по 4–12 нед способствует профилактике боли. Этот режим лечения, однако, не приведет к ожидаемым противоболевым эффектам у пациентов с патологией почек и с врожденными аномалиями почечной конвертации витамина D, в том числе у пациентов пожилого возраста. У таких пациентов перспективно использование альфакальцидола в дозах 0,5–1 мкг/сут длительными курсами (6 мес и более).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гусев ЕИ. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в рамках протеома человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017;(1):40-51. [Gromova OA, Torshin IYu, Gusev EI. Synergistic neuroprotective effects of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin on the level of human proteome. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017;(1):40-51 (In Russ.)].
2. Громова ОА, Торшин ИЮ, Путилина МВ и др. О механизмах синергидного действия толперизона, мелоксикама и витаминов группы В в терапии периферических болевых синдромов. *Медицинский Совет*. 2020;(8):54-64. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-54-64 [Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, et al. About the mechanisms of synergistic action of tolperisone, meloxicam and B vitamins in the treatment of peripheral pain syndromes. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(8):54-64. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-54-64 (In Russ.)].
3. Crawford C, Boyd C, Paat CF, et al. Dietary Ingredients as an Alternative Approach for Mitigating Chronic Musculoskeletal Pain: Evidence-Based Recommendations for Practice and Research in the Military. *Pain Med*. 2019 Jun 1;20(6):1236-47. doi: 10.1093/pm/pnz040
4. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамин D – смена парадигмы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 568 с. ISBN 978-5-9704-4058-2 [Gromova OA, Torshin IYu. *Vitamin D – smena paradigmny* [Vitamin D – a paradigm shift]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 568 p. ISBN 978-5-9704-4058-2 (In Russ.)].
5. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гилельс АВ, Томилова ИК. Эффекты включения альфакальцидола в комплексные реабилитационные программы пациенток с возрастным птозом лица. *Медицинский Совет*. 2020;(21):14-24. [Gromova OA, Torshin IYu, Gilel's AV, Tomilova IK. Effects of inclusion of alfacalcidol in complex rehabilitation programs for patients with age-related facial ptosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(21):14-24 (In Russ.)].
6. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: Metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognit Image Anal*. 2017 Apr;27:184-99. doi: 10.1134/S1054661817020110
7. Torshin IYu, Rudakov KV. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognit Image Anal*. 2015 Oct;25:577-87. doi: 10.1134/S1054661815040252
8. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognit. Image Anal*. 2016 Jul;26(3):483-96. doi: 10.1134/S1054661816030202
9. Banafshe HR, Khoshnoud MJ, Abed A, et al. Vitamin D supplementation attenuates the behavioral scores of neuropathic pain in rats. *Nutr Neurosci*. 2019 Oct;22(10):700-5. doi: 10.1080/1028415X.2018.1435485. Epub 2018 Feb 12.
10. Helde-Frankling M, Bjorkhem-Bergman L. Vitamin D in Pain Management. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 18;18(10):2170. doi: 10.3390/ijms18102170
11. Liu Y, Peng W, Li Y, et al. Vitamin D Deficiency Harms Patients with Coronary Heart Disease by Enhancing Inflammation. *Med Sci Monit*. 2018 Dec 24;24:9376-84. doi: 10.12659/MSM.911615
12. Poisbeau P, Aouad M, Gazzo G, et al. Cholecalciferol (Vitamin D3) Reduces Rat Neuropathic Pain by Modulating Opioid Signaling. *Mol Neurobiol*. 2019 Oct;56(10):7208-21. doi: 10.1007/s12035-019-1582-6. Epub 2019 Apr 18.
13. Guida F, Boccella S, Belardo C, et al. Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in vitamin D deficiency-mediated chronic pain. *Brain Behav Immun*. 2020 Mar;85:128-41. doi: 10.1016/j.bbi.2019.04.006. Epub 2019 Apr 3.
14. Cass WA, Smith MP, Peters LE. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1074:261-71. doi: 10.1196/annals.1369.023
15. Wood PB. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother*. 2008 May;8(5):781-97. doi: 10.1586/14737175.8.5.781
16. De Oliveira DL, Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. The interfaces between vitamin D, sleep and pain. *J Endocrinol*. 2017 Jul;234(1):R23-R36. doi: 10.1530/JOE-16-0514. Epub 2017 May 23.
17. Cidem M, Karacan I, Beytemur O, Kara S. Prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in patients with widespread musculoskeletal pain. *Turk J Med Sci*. 2017 Jun 12;47(3):728-31. doi: 10.3906/sag-1508-30
18. Babaei M, Esmaeili Jadidi M, Heidari B, Gholinia H. Vitamin D deficiency is associated with tibial bone pain and tenderness. A possible contributive role. *Int J Rheum Dis*. 2018 Apr;21(4):788-95. doi: 10.1111/1756-185X.13253. Epub 2018 Jan 5.
19. Makrani AH, Afshari M, Ghajar M, et al. Vitamin D and fibromyalgia: a meta-analysis. *Korean J Pain*. 2017 Oct;30(4):250-7. doi: 10.3344/kjp.2017.30.4.250. Epub 2017 Sep 29.
20. Wu Z, Malih Z, Stewart AW, et al. The association between vitamin D concentration and pain: a systematic review and meta-analysis. *Pub Health Nutr*. 2018 Aug;21(11):2022-37. doi: 10.1017/S1368980018000551. Epub 2018 Mar 21.
21. Park CY. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Osteoarthritis: From Clinical Interventions to Cellular Evidence. *Nutrients*. 2019 Jan 22;11(2):243. doi: 10.3390/nu11020243
22. Zheng S, Jin X, Cicuttini F, et al. Maintaining Vitamin D Sufficiency Is Associated with Improved Structural and

- Symptomatic Outcomes in Knee Osteoarthritis. *Am J Med.* 2017 Oct;130(10):1211-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.038. Epub 2017 May 24.
23. Yesil H, Sungur U, Akdeniz S, et al. Association between serum vitamin D levels and neuropathic pain in rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study. *Int J Rheum Dis.* 2018 Feb;21(2):431-9. doi: 10.1111/1756-185X.13160. Epub 2017 Aug 31.
24. Vaishya R, Vijay V, Lama P, Agarwal A. Does vitamin D deficiency influence the incidence and progression of knee osteoarthritis? — A literature review. *J Clin Orthop Trauma.* 2019 Jan-Feb;10(1):9-15. doi: 10.1016/j.jcot.2018.05.012. Epub 2018 May 20.
25. Demiryurek BE, Gundogdu AA. The effect of vitamin D levels on pain in carpal tunnel syndrome. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017 Oct;103(6):919-22. doi: 10.1016/j.otsr.2017.05.003. Epub 2017 May 25.
26. Nageeb RS, Shehta N, Nageeb GS, Omran AA. Body mass index and vitamin D level in carpal tunnel syndrome patients. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2018;54(1):14. doi: 10.1186/s41983-018-0009-z. Epub 2018 May 3.
27. Gokcek E, Kaydu A. Assessment of Relationship between Vitamin D Deficiency and Pain Severity in Patients with Low Back Pain: A Retrospective, Observational Study. *Anesth Essays Res.* 2018 Jul-Sep;12(3):680-4. doi: 10.4103/aer.AER_96_18
28. Bansal D, Boya CS, Vatte R, Ghai B. High Prevalence of Hypovitaminosis D in Patients with Low Back Pain: Evidence from Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2018 Jul;21(4):E389-E399. doi: 10.36076/ppj.2018.4.E389
29. Raslan E, Soliman SSA, Nour ZA, et al. Association of Vitamin D Deficiency with Chronic Stable Angina: A Case Control Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019 Feb;26(1):77-80. doi: 10.1007/s40292-018-0295-7. Epub 2018 Dec 26.
30. Sharma N, Cooper R, Kuh D, Shah I. Associations of statin use with motor performance and myalgia may be modified by 25-hydroxyvitamin D: findings from a British birth cohort. *Sci Rep.* 2017 Jul 26;7(1):6578. doi: 10.1038/s41598-017-06019-z
31. Pennisi M, Di Bartolo G, Malaguarnera G, et al. Vitamin D Serum Levels in Patients with Statin-Induced Musculoskeletal Pain. *Dis Markers.* 2019 Mar 25;2019:3549402. doi: 10.1155/2019/3549402. eCollection 2019.
32. Abdul-Razzak KK, Alshogran OY, Altawalbeh SM, et al. Overactive bladder and associated psychological symptoms: A possible link to vitamin D and calcium. *Neurol Urodyn.* 2019 Apr;38(4):1160-7. doi: 10.1002/nau.23975. Epub 2019 Mar 14.
33. Kucukceran H, Ozdemir O, Kiral S, et al. The impact of circulating 25-hydroxyvitamin and oral cholecalciferol treatment on menstrual pain in dysmenorrhic patients. *Gynecol Endocrinol.* 2019 Jan;35(1):53-7. doi: 10.1080/09513590.2018.1490407. Epub 2018 Jul 25
34. Eloqayli H, Al-Yousef A, Jaradat R. Vitamin D and ferritin correlation with chronic neck pain using standard statistics and a novel artificial neural network prediction model. *Br J Neurosurg.* 2018 Apr;32(2):172-6. doi: 10.1080/02688697.2018.1436691. Epub 2018 Feb 15.
35. Prakash S, Rathore C, Makwana P, et al. Vitamin D Deficiency in Patients With Chronic Tension-Type Headache: A Case-Control Study. *Headache.* 2017 Jul;57(7):1096-108. doi: 10.1111/head.13096. Epub 2017 May 3.
36. Ellis SD, Kelly ST, Shurlock JH, Hepburn ALN. The role of vitamin D testing and replacement in fibromyalgia: a systematic literature review. *BMC Rheumatol.* 2018 Oct 5;2:28. doi: 10.1186/s41927-018-0035-6. eCollection 2018.
37. Yong WC, Sanguaneko A, Upala S. Effect of vitamin D supplementation in chronic widespread pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2017 Dec;36(12):2825-33. doi: 10.1007/s10067-017-3754-y. Epub 2017 Aug 15.
38. Singla M, Rastogi A, Aggarwal AN, et al. Vitamin D supplementation improves simvastatin-mediated decline in exercise performance: A randomized double-blind placebo-controlled study. *J Diabetes.* 2017 Dec;9(12):1100-6. doi: 10.1111/1753-0407.12541. Epub 2017 Jun 28.
39. Brady SRE, Naderpoor N, de Courten MPJ, et al. Vitamin D supplementation may improve back pain disability in vitamin D deficient and overweight or obese adults. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019 Jan;185:212-7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.09.005. Epub 2018 Sep 7.
40. Dzik K, Skrobot W, Flis DJ, et al. Vitamin D supplementation attenuates oxidative stress in paraspinal skeletal muscles in patients with low back pain. *Eur J Appl Physiol.* 2018 Jan;118(1):143-51. doi: 10.1007/s00421-017-3755-1. Epub 2017 Nov 15.
41. Manoy P, Yuktanandana P, Tanavalee A, et al. Vitamin D Supplementation Improves Quality of Life and Physical Performance in Osteoarthritis Patients. *Nutrients.* 2017 Jul 26;9(8):799. doi: 10.3390/nu9080799
42. Gao XR, Chen YS, Deng W. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2017 Oct;46:14-20. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.08.010. Epub 2017 Aug 7.
43. Федин АИ, Старых ЕП, Путилина МВ и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией головного мозга и возможности ее фармакологической коррекции. *Лечащий врач.* 2015;(5):15-8. [Fedin AI, Starykh EP, Putilin MV, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia and possibilities of its pharmacological correction of the. *Lechashchiy vrach.* 2015;(5):15-8 (In Russ.)].
44. Rizka A, Setiati S, Harimurti K, et al. Effect of Alfacalcidol on Inflammatory markers and T Cell Subsets in Elderly with Frailty Syndrome: a Double Blind Randomized Controlled Trial. *Acta Med Indones.* 2018 Jul;50(3):215-21.
45. Grange F, Mitschler A, Genestier S, Guillaume JC. Acne prurigineuse grave chez l'insuffisant renal dialyse. Difficultes diagnostiques et efficacite de l'isotretinoine [Severe pruriginous acne in dialysed renal failure. Diagnostic difficulties and efficacy of isotretinoin]. *Ann Dermatol Venereol.* 2001 Nov;128(11):1215-9 (In French).
46. Ahmed Mohamed A, Salah Ahmed EM, Abdel-Aziz RTA, et al. The impact of active vitamin D administration on the clinical outcomes of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat.* 2020 Jan 3;1-6. doi: 10.1080/09546634.2019.1708852. Online ahead of print.
47. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E, Rozehnal A. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheumatol Int.* 2007 Mar;27(5):425-34. doi: 10.1007/s00296-006-0288-z
48. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E. Alfacalcidol in men with osteoporosis: a prospective, observational, 2-year trial on 214 patients. *Rheumatol Int.* 2013 Mar;33(3):637-43. doi: 10.1007/s00296-012-2429-x. Epub 2012 Apr 8.
49. Yamauchi Y, Tsunematsu T, Konda S, et al. [A double blind trial of alfacalcidol on patients with rheumatoid arthritis (RA)]. *Ryumachi.* 1989 Feb;29(1):11-24 (In Japan).
50. Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств, инструкция по медицинскому применению препарата, Регистрационный номер: ЛСР-007813/10-100810. Доступно по ссылке: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_161.htm (дата обращения 10.12.2020). [Registr lekarstvennykh sredstv Rossii RLS Entsiklopediya lekarstv, instruksiya po meditsinskomu primeniyu preparata, Registratsionnyy nomer: LSR-007813/10-100810 [Register of Medicines of Russia Radar Station Encyclopedia of Medicines, instructions for medical use of the drug, Registration number: ЛСР-007813/10-100810]. Available from: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_161.htm (accessed 10.12.2020) (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.11.2020/23.12.2020/25.12.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена по теме грантов Российского фонда фундаментальных исследований / Российского научного фонда № 19-07-00356, 20-07-00537. 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 been conducted under Russian Foundation for Basic Research / Russian Science Foundation Grants No. 19-07-00356 and No. 20-07-00537. 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.

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>
Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
Путилина М.В. <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>
Сардарян И.С. <https://orcid.org/0000-0002-1528-411X>
Федотова Л.Э. <https://orcid.org/0000-0002-0778-1562>
Лиманова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-2342-3036>

Систематический анализ молекулярно-биологических механизмов поддержки хондроитина сульфатом метаболизма соединительной ткани

Торшин И.Ю.^{1,2}, Громова О.А.^{1,2}, Нечаева Г.И.³, Рейер И.А.^{1,2}, Загородний Н.В.^{4,5}

¹Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ²Центр хранения и анализа больших данных Национального центра цифровой экономики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва;

³ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск;

⁴Клиника эндопротезирования суставов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва; ⁵кафедра травматологии и ортопедии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, 1;

³Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12; ⁴Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10;

⁵Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Цель исследования — провести анализ ролей недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ) при развитии заболеваний хряща и связочного аппарата.

Материал и методы. В настоящей работе представлены результаты анализа литературы по фундаментальным и клиническим исследованиям взаимосвязей между хондроитина сульфатом (ХС) и патологией соединительной ткани (СТ). Проведен анализ 922 публикаций по взаимосвязи ДСТ и ХС и 2249 публикаций по молекулам — рецепторам ХС. Эти массивы публикаций анализировались с использованием топологического и метрического подходов к анализу данных.

Результаты и обсуждение. Генетическая предрасположенность к нДСТ значительно усугубляется на фоне неадекватного питания, приводящего к дефициту определенных микронутриентов, поддерживающих реконструктивные процессы в СТ. Представлены результаты систематического анализа перспективности использования препаратов на основе стандартизированных субстанций ХС у пациентов с нДСТ. ХС является материалом для реконструкции СТ. ХС повышает активность факторов роста и снижает воспалительную деструкцию СТ (ингибирование секреции гистамина, провоспалительных хемокинов, Толл-подобных рецепторов и каскада NF-κB через воздействие на рецептор CD44).

Заключение. Фармакологические эффекты ХС указывают на важность использования стандартизированных форм ХС в терапии пациентов с нДСТ.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани; фармацевтически стандартизированный хондроитина сульфат; молекулярная фармакология.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Нечаева ГИ, Рейер ИА. Систематический анализ молекулярно-биологических механизмов поддержки хондроитина сульфатом метаболизма соединительной ткани. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):154–162. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-154-162

Systematic analysis of molecular biological mechanisms for supporting connective tissue metabolism with chondroitin sulfate

Torshin I.Yu.^{1,2}, Gromova O.A.^{1,2}, Nechaeva G.I.³, Reier I.A.^{1,2}, Zagorodniy N.V.^{4,5}

¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center for Informatics and Management, Russian Academy of Sciences, Moscow;

²Center for Big Data Storage and Analysis, National Center for Digital Economy, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow;

³Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk; ⁴Arthroplasty Clinic, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵Department of Traumatology and Orthopedics, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

¹44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²1, Leninskie Gory, Moscow 119234, Russia; ³12, Lenin St.,

Omsk 644099, Russia; ⁴10, Priorov St., Moscow 127299, Russia; ⁵6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russia

Objective: to analyze the roles of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) in the development of cartilage and ligamentous apparatus diseases.

Material and methods. This paper presents the results of analyzing the literature on fundamental and clinical studies of relationships between chondroitin sulfate (CS) and connective tissue (CT) disease. A total of 922 publications on the relationship between CT dysplasia and CS and 2249 publications on CS receptor molecules were analyzed. These arrays of publications were analyzed using topological and metric approaches to data analysis.

Results and discussion. The genetic predisposition to UCTD is substantially aggravated by inadequate nutrition that leads to deficiency of certain micronutrients that support CT reconstructive processes. The paper presents the results of a systematic analysis of prospects for the use of

drugs based on standardized CS substances in patients with UCTD. CS is a material for CT reconstruction. CS increases the activity of growth factors and reduces CT inflammatory destruction (inhibition of the secretion of histamine, pro-inflammatory chemokines, Toll-like receptors, and the NF- κ B cascade through exposure to the CD44 receptor).

Conclusion. *The pharmacological effects of CS indicate the importance of using standardized CS forms in the treatment of patients with UCTD.*

Keywords: *undifferentiated connective tissue dysplasia; pharmaceutically standardized chondroitin sulfate; molecular pharmacology.*

Contact: *Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com*

For reference: *Torshin IYu, Gromova OA, Nechaeva GI, et al. Systematic analysis of molecular biological mechanisms for supporting connective tissue metabolism with chondroitin sulfate. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(1):154–162. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-154-162*

Основная функция соединительной ткани (СТ) – структурная поддержка всех органов и тканей. Хрящевая и костная ткани являются наиболее прочными разновидностями СТ. Другие типы СТ формируют сумки для органов, связки, сухожилия и стенки сосудов. Повсеместная распространенность СТ в организме (масса всех СТ составляет до 50% массы тела) обуславливает исключительную важность состояния СТ для здоровья организма [1].

Дисплазии СТ (ДСТ) представляют собой генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и гелеобразного вещества СТ. Развиваясь на фоне сниженной активности ферментов метаболизма СТ, ДСТ оказывают существенное влияние на развитие и течение ряда патологий [2].

Выделено много синдромов ДСТ: синдром расстройства вегетативной нервной системы, бронхолегочный синдром, синдром иммунологических нарушений, косметический, клапанный, вертеброгенный синдромы, синдром патологии стопы, астенический синдром, синдром гипермобильности суставов, синдромы остеопатии, диспластической полиневропатии, протрузии и релаксации тазового дна и т. д. [3]. Разновидности ДСТ, ассоциированные с генетическими дефектами в COL11A1, COL2A1, в других коллагенах встречаются весьма редко (не более 1 случая на 10 тыс. человек населения) [4].

Под недифференцированной ДСТ (нДСТ) понимается разнородная группа заболеваний, патофизиология которых связана со структурно и функционально абнормальными изменениями СТ, приводящими к нарушениям морфологии и функций практически всех систем органов [4, 5]. Дебют нДСТ в молодом и в зрелом возрасте приводит к расширению аорты, аневризмам, разрывам и расслоению сосудов [4], нарушению геометрии левого желудочка [6], дисморфизму желудка и кишечника [7] нарушениям связочного аппарата суставов, грыжам позвоночника [8], к более раннему началу остеоартрита (ОА), ревматоидного артрита (РА) [9] и, в целом, существенно ускоряет процессы старения [10]. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) нДСТ кодируется как «M35.8 Другие уточненные системные поражения соединительной ткани» [4].

Вследствие широкой распространенности нДСТ (от 8 до 20%) [11, 12] ее диагностика и лечение заслуживают пристального внимания врачей. В основе патогенеза ДСТ лежит нарушение морфофункциональных характеристик компонентов межклеточного вещества (так называемой «внеклеточной матрицы» – ВКМ), состоящего из: 1) протеингликановой гелеобразной среды, образованной хондро-

тина сульфатом (ХС), дерматансульфатами (ДС), гиалоурнаном; 2) волокон (коллагеновых, эластиновых); 3) клеток (фибробласты, хондроциты, остеоциты). Хотя этиопатогенез ДСТ и нДСТ включает соответствующие генетические факторы, до сих пор не было проведено исчерпывающего анализа относительных ролей генетических факторов и факторов окружающей среды (обеспеченность макро- и микронутриентами, экологическая обстановка, двигательная нагрузка, психоэмоциональный фон) в формировании данной патологии [13].

Подчеркнем нутриентную природу нДСТ. Фундаментальные исследования, проводимые в Московском центре Института микроэлементов ЮНЕСКО (www.trace-elements.ru) в течение последних 20 лет, указали на важность повышения обеспеченности рядом микронутриентов для успешной терапии нДСТ-ассоциированных патологий. Например, ионы магния необходимы для поддержания активности десятков белков, вовлеченных в метаболизм СТ [14, 15], и магнийсодержащие препараты эффективны в терапии пролапса митрального клапана [16]. Систематический анализ показал, что железо и медь необходимы для поперечной сшивки волокон коллагена и эластина, марганец – для синтеза ХС-протеингликанов гелеобразной основы СТ [17]. Более высокие уровни железа, меди и марганца в СТ плаценты статистически значимо ассоциированы с меньшим числом осложнений беременности и патологических изменений СТ плаценты [18].

Одним из перспективных подходов к формированию микронутриентного фона, противодействующего прогрессированию нДСТ, является использование ХС и глюкозамина сульфата (ГС). Препараты, содержащие ХС/ГС, обладают противовоспалительной активностью и стимулируют синтез протеогликанов [19], поэтому применение ХС/ГС целесообразно в долговременной профилактике формирования осложнений нДСТ.

Цель исследования – провести анализ ролей недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ) при развитии заболеваний хряща и связочного аппарата.

Материал и методы. В настоящей работе представлены результаты анализа литературы, посвященной фундаментальным и клиническим исследованиям взаимосвязей между ХС и патологией СТ. Проведен анализ 922 публикаций, касающихся взаимосвязи ДСТ и ХС (запрос «connective tissue disease AND chondroitin» в базе биомедицинских публикаций PubMed), и 2249 публикаций, имеющих отношение к молекулам – рецепторам ХС (запрос «chondroitin sulfate AND receptor»). Эти массивы публикаций анализировались

с использованием топологического и метрического подходов к анализу данных [20, 21].

Результаты и обсуждение. *Систематический компьютеризированный анализ литературы по взаимосвязи ХС и ДСТ.* В ходе анализа литературы были выделены 98 информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по взаимосвязям ХС и ДСТ от контрольной выборки публикаций (900 статей, случайно выбранных из 20 569 статей по запросу «chondroitin NOT connective tissue disease»). Аннотация полученных терминов (генов, белков, молекул метаболома), связанных с запросами «chondroitin NOT connective tissue disease», в соответствии с международной номенклатурой молекулярно-биологических процессов (Gene Ontology, GO) позволила сформулировать комплекс молекулярных механизмов, описывающих взаимосвязи между ХС и ДСТ.

Анализ методом метрических сгущений [21] показал, что публикации, посвященные взаимосвязи ХС и ДСТ, сгруппированы в три кластера: «Кластер 1. Молекулярные механизмы воспалительных поражений тканей», «Кластер 2. Коморбидные патологии, связанные с дефицитом ХС» и «Кластер 3. Дисфункция центральной нервной системы (ЦНС) при дефиците ХС».

Соответствующие молекулярные механизмы повреждения тканей были обусловлены воспалением в ответ на антиген (GO:0002863) и заключались в активации толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR; GO:0034136, GO:0034148); регуляции уровней и активности интерлейкинов (ИЛ): ИЛ1 β (GO:2000660), ИЛ2 (GO:0032623), ИЛ4 (GO:0032673), ИЛ6 (GO:0004915), ИЛ10 (GO:2001179) – и хемокинов (хемокиновый рецептор CCR7, GO:0031732, CD40-рецептор, GO:0035631), активации провоспалительного каскада NF- κ B (GO:0004704), дегрануляции тучных клеток (GO:0043303). Воспаление при ДСТ затрагивает ак-

тивность инсулиноподобного фактора роста (GO:0042568) и рецептора инсулина (GO:0046626) и взаимосвязано с дефицитом ионов марганца (GO:0006828) и фолатов (GO:0009396). Действительно, долгосрочные осложнения диабета связаны, в частности, с изменениями в структуре соединительной ткани: у пациентов формируется ограниченная подвижность суставов, развиваются болезнь Дюпюитрена, тендосиновит, туннельный синдром и т. д. [22]. Все приведенные выше молекулярные механизмы встречались в 4–27 раз чаще в публикациях по взаимосвязи ХС и ДСТ по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Упомянутые патофизиологические процессы приводят к патологиям, связанным одновременно и с ДСТ, и с дефицитом ХС (Кластер 2): патологии с выраженным провоспалительным компонентом (псориаз, псориатический артрит, РА, дегенеративный полиартрит, болезнь Грейвса, болезнь Крона, астма, рассеянный склероз), патологии с компонентом ДСТ на фоне воспаления (кардиомиопатия, билиарный цирроз, диабетическая нефропатия), метаболические нарушения (гипергликемия, холестаза, анемия, гиперхолестеринемия).

ДСТ, ассоциированная с дефицитом ХС, также приводит к дисфункции ЦНС (Кластер 3). Важность ХС для нервной системы подчеркивается в концепции так называемого «четырёхкомпонентного синапса» – функциональной единицы ЦНС, включающей не только пре- и постсинаптические окончания нейронов (которые, собственно, и осуществляют передачу сигнала), но и «перинеурональные сети» (ПНС), образованные ВКМ и клетками глии [23].

Распределение наиболее информативных терминов (рис. 1) по разделам МКБ-10 показало, что при ДСТ в сочетании с аномалиями метаболизма ХС чаще встречаются диагнозы: Q79.6 Синдром Элерса–Данло, Q87.4 Синдром Марфана, H35.5 Наследственные ретинальные дистрофии, E76.3 Мукополисахаридоз неуточненный, E76.2 Другие мукополисахаридозы, M06.9 Ревматоидный артрит неуточненный, L40 Псориаз, L93 Красная волчанка, H30.9 Хориоретинит, см. рис. 1).

С фармакологической точки зрения, экзогенные ХС используются в терапии ОА и проявляют выраженное противовоспалительное действие. ХС ингибируют сигнальный каскад NF- κ B, осуществляющий биологические эффекты фактора некроза опухоли α (ФНО α). Избыточная активность NF- κ B также стимулирует развитие атеросклероза и является центральным компонентом патофизиологии ДСТ при дефиците ХС. Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что ингибирование NF- κ B посредством ХС будет тормозить формирование и рост атеросклеротических бляшек, параллельно снижая уровни других маркеров воспаления [24].

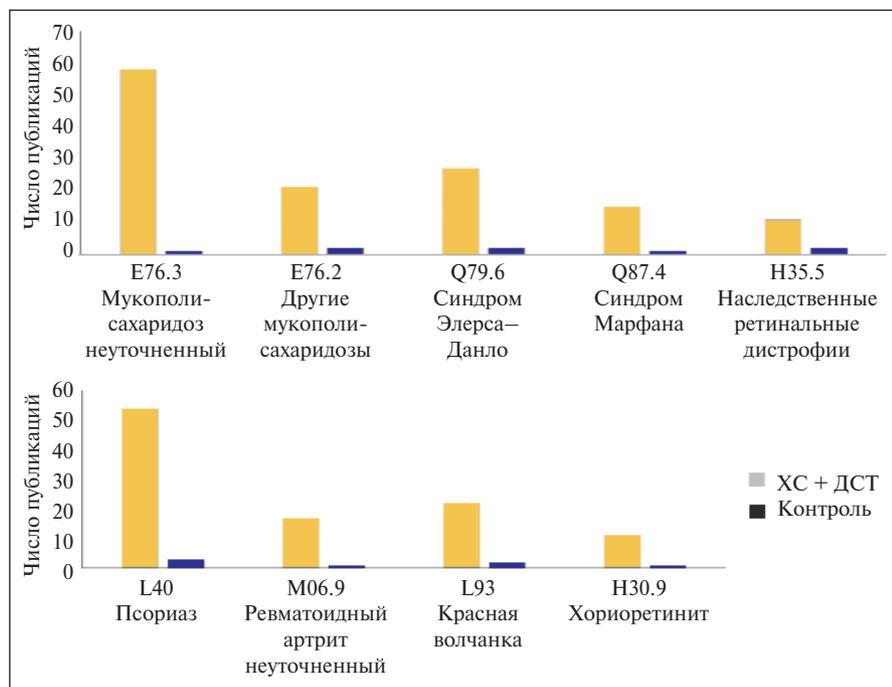


Рис. 1. Результаты рубрикации информативных терминов по разделам МКБ-10
Fig. 1. Results of rubrication of informative terms in the sections of ICD-10

Таким образом, результаты анализа показывают, что ДСТ, возникающая на фоне недостаточности ХС, ассоциирована с хроническим асептическим воспалением. Далее последовательно рассмотрены взаимосвязи между молекулярной биологией СТ и механизмами формирования дисплазий СТ и патологий хрящевой ткани.

Основы молекулярной биологии СТ и механизмы формирования дисплазий. С точки зрения молекулярной биологии СТ представляет собой так называемую ВКМ – сложную сеть, сформированную многочисленными макромолекулами, которые поддерживают структурную целостность ткани. Как уже упоминалось, ВКМ формирует внеклеточную среду для поступления нутриентов к клеткам и состоит из трех принципиальных компонентов: гелеобразной среды, волокон и клеток [13].

Основной компонент ВКМ – гелеобразная среда, формируемая протеогликанами – вытянутыми полипептидными цепями с многочисленными полисахаридными цепями глюкозаминогликанов (ГАГ), присоединенных посредством ковалентных связей. Цепи протеогликанов прикрепляются к особому виду ГАГ – полимеру гиалуроновой кислоты, называемому гиалуронатом. Нити гиалуронана скрепляют структуру геля в единое целое, и этот полисахаридный «гель» может противостоять сжатию и растяжению ВКМ, в то же время обеспечивая быструю диффузию питательных веществ, строительных материалов и гормонов между кровью и клетками соединительной ткани. Структура геля усилена посредством коллагеновых волокон (состоящих, главным образом, из коллагена I типа), гибких волокон эластина/фибриллинов и сетчатых волокон. В большинстве разновидностей СТ все эти структурные молекулы ВКМ синтезируются фибробластами. В специализированных типах СТ – хряще и кости – действующими клетками являются соответственно хондробласты и остеобласты.

Протеогликианы, формирующие гелеобразную среду ВКМ, классифицируются согласно их глюкозаминогликаным цепям, и основные типы включают ХС-протеогликианы (гены *CSPG1, CSPG2, CSPG3, CSPG4, CSPG5, CSPG6*), гепарансульфатные протеогликианы (например, перлекан, ген *HSPG2*), ДС-протеогликианы. Экспрессия ХС и соответствующих протеогликанов изменяется во время дифференцировки различных типов клеток [25].

Представленная выше общая картина молекулярной структуры СТ позволяет утверждать, что ДСТ может происходить по весьма разным молекулярно-биологическим механизмам, в том числе за счет сниженного синтеза и нарушений сборки коллагена; синтеза абнормального коллагена; чрезмерной деградации коллагена; нарушений структуры коллагеновых волокон вследствие недостаточной поперечной сшивки; аналогичных аномалий, связанных с эластиновыми волокнами; разрушения ткани посредством аутоиммунных реакций; нарушения синтеза протеогликанов, ХС, ДС, гиалуронана и других компонентов, формирующих гелеобразную среду.

Молекулярные механизмы формирования ДСТ вследствие дефицита ХС. Мутации в генах, кодирующих гликозилтрансферазы, эпимеразы и сульфотрансферазы, которые участвуют в биосинтезе эндогенных ХС и ДС, приводят к патологии СТ (аномалии скелета, пороки сердца, повреждения ЦНС и др.). Например, дефицит активности фермен-

та карбогидратсульфотрансферазы-14-дерматан-4-О-сульфотрансферазы-1 (CHST14/D4ST1) приводит к формированию синдрома Элерса–Данло. Фермент CHST14 катализирует перенос сульфата в положение 4 остатка N-ацетилгалактозамина молекул ДС/ХС. Дефицит активности CHST14/D4ST1 вследствие тех или иных мутаций характеризуется множественными врожденными пороками развития, в том числе черепно-лицевыми (укороченный нос с гипоплазированной перегородкой преддверия носа, «высокое небо», удлинённая уздечка языка, тонкая верхняя губа и гипертелоризм) [26].

Нарушения активности фермента CHST14 и десятков других ферментов метаболизма ХС приводят к прогрессирующим мультисистемным осложнениям, связанным с «хрупкостью» тканей: тонкая, сверхэластичная кожа; подкожные гематомы и атрофические рубцы на месте ушибов; гипермобильность суставов; косолапость; искривления позвоночника. К этим ферментам относятся марганец-зависимые N-ацетилгалактозаминилтрансферазы (гены *GALNT1, GALNT2*, всего 15 генов), которые необходимы для синтеза эндогенного ХС и критически важны для формирования нормальной структуры хряща [27]. Дефицит активности галактозамин-6-сульфатсульфатазы (*GALNS*) снижает ремоделирование эндогенного ХС и приводит к мукополисахаридозу IV типа [28]. Галактозилксилозил глюконозилтрансферазы (гены *B3GAT1, -2, -3*) играют важную роль в биосинтезе ХС, ДС и гепарана сульфата [29]. Нарушения активности любого из этих ферментов метаболизма ХС приводят к ДСТ.

Приведенные выше примеры показывают, что утрата активности ферментов метаболизма эндогенного ХС будет приводить к ДСТ, а сниженная активность ферментов – к формированию тех или иных признаков нДСТ. К практически полной потере активности ферментов приводят мутации в соответствующих генах, а к частичной потере – дефициты микронутриентных кофакторов этих ферментов (в частности, марганца, магния и цинка). Повышение обеспеченности экзогенным ХС может частично компенсировать недостаточный синтез эндогенного ХС.

ХС и активность факторов роста фибробластов (ФРФ). Помимо формирования гелеобразной среды СТ, ХС также участвует в реализации физиологических эффектов других молекул, в том числе факторов роста и хемокинов. ФРФ регулируют эмбриональное развитие и гомеостаз, включая репарацию СТ. В клинической практике так называемые «кислый ФРФ» (*FGF1*) и «щелочной ФРФ» (*FGF2*) используются для ускорения заживления СТ [30].

ФРФ взаимодействуют с цепями эндогенного ХС, входящими в состав рецептора CD44 и ХС-протеогликана *CSPG4*. Эти взаимодействия ФРФ влияют на активность рецепторов ФРФ (*FGFR*) на поверхности клеток-мишеней (фибробластов, хондроцитов и др.). В частности, *FGF1* связывает *CD44* и *CSPG4* на поверхности клетки, что создает локальное «депо» *FGF1* для пролонгированного взаимодействия ФРФ с рецепторами [30]. Экзогенный ХС, взаимодействующий с *CD44*, также может способствовать пролонгации активности ФРФ, что усиливает репаративные процессы в СТ.

ХС и активность хемокинов. Хемокины – сигнальные молекулы, направляющие лейкоциты к очагу воспаления и задающие скорость движения лейкоцитов. Эти

функции хемокинов регулируются при участии ХС, гепарансульфата и ДС. Например, хемокины CXCL1 и CXCL5 осуществляют свои биологические роли при условии связывания ХС (рис. 2). Взаимодействия хемокинов с ХС определяют распределение концентраций хемокинов вдоль траектории их продвижения к очагу воспаления, препятствуя избыточному накоплению хемокинов в очаге [31]. Поэтому эндогенный ХС является важной регуляторной молекулой клеточного ответа на хемокины [32], в том числе в СТ.

ХС участвует в связывании моноцитами хемокина CCL5/RANTES (см. рис. 2). Это взаимодействие осуществляется даже в том случае, когда экспрессия гена рецептора хемокина CCL5 (CCR5) заблокирована. Добавление экзогенного ХС к моноцитам в культуре ингибировало связывание CCL5 клетками. Взаимодействие CCL5 с ХС происходит при участии аминокислотных остатков №10–68 белка CCL5 [33]. Хемокин CCL5 взаимодействует с молекулами ХС среднего размера (до 50 кДа), причем взаимодействие «ХС – CCL5» зависит от характера сульфатирования ХС: в большей степени взаимодействие «ХС – CCL5» осуществляется с хондроитин-6-сульфатом [34]. Таким образом, экзогенный ХС взаимодействует с хемокинами и регулирует их активность, снижая избыточную интенсивность провоспалительного ответа в СТ.

ХС и секреция гистамина. ХС и другие ГАГ не только образуют СТ, но и участвуют в формировании секреторных гранул тучных клеток, накапливающих гистамин. При недостатке ХС гистаминовые гранулы нестабильны и легко распадаются с выбросом гистамина в межклеточное пространство. В частности, ХС подавляет секрецию гистамина, ФНО α и CXCL8 из тучных клеток человека, стимулированных ИЛ33. Тучные клетки человека (линия LAD2) предварительно выдерживали с ХС или ДС, затем стимулировали добавлением ИЛ33 (10 нг/мл). Выдерживание тучных клеток с ХС, который абсорбировался посредством эндоцитоза, приводило к подавлению секреции ФНО α на 60%, а секреции CXCL8 – на 45%. ХС не влиял ни на экспрессию генов, кодирующих ФНО α или CXCL8, ни на ток кальция в тучные клетки, ни на экспрессию рецептора ИЛ33 (ST2) на поверхности клеток [35]. Предположительно ХС взаимодей-

действует с рецепторами белка N-этилмалеимид-чувствительного фактора (SNARE), которые регулируют секрецию гистамина [36]. Хорошо известно, что при нДСТ аллергические заболевания протекают более интенсивно, чаще встречаются атопические поражения кожи. При заболеваниях суставов наличие нДСТ связано с более выраженным вкладом аллергического воспаления [4].

ХС и TLR. Эндогенные ГАГ бигликан и декорин состоят из двух цепей, включающих фрагменты ХС и ДС. Бигликан и декорин взаимодействуют с рецепторами, регулирующими рост, подвижность и иммунные ответы лейкоцитов. В частности, бигликан и декорин взаимодействуют с TLR, при избыточной активации которых формируется хроническое асептическое воспаление СТ [37]. Экзогенные ХС, взаимодействуя с TLR, могут блокировать активацию последних.

ХС и рецептор CD44. CD44 представляет собой рецептор гиалуронана на поверхности клеток, участвующий в репарации СТ и в регуляции подвижности лейкоцитов. Рецептор CD44 является протеогликаном и содержит фрагменты цепей ХС. Кроме того, CD44 взаимодействует не только с гиалуронаном, но и с другими ГАГ. Например, протеогликан версикан, включающий цепи ХС и ДС, связывается с L-селектином, P-селектином и с CD44. Связывание версикана с CD44 ингибируется экзогенным ХС и гиалурановой кислотой [38].

В иммунной системе воздействие воспалительных стимулов на моноциты увеличивает экспрессию CD44 и индуцирует связывание гиалуронана. В частности, посредством рецептора CD44 макрофаги регулируют связывание гиалуронана при воспалительных стимулах. При стимуляции ФНО α , бактериальными липополисахаридами, интерфероном γ макрофаги повышают экспрессию рецептора CD44 и подавляют сульфатирование CD44. Изменения в сульфатировании CD44 ассоциированы с изменениями экспрессии хондроитинсульфотрансфераз CHST3 и CHST7, которые снижены в макрофагах, стимулированных липополисахаридами или интерфероном γ , и увеличены в макрофагах, стимулированных ИЛ4 [39].

Важно упомянуть, что сродство рецептора CD44 к различным ХС зависит от процесса альтернативного

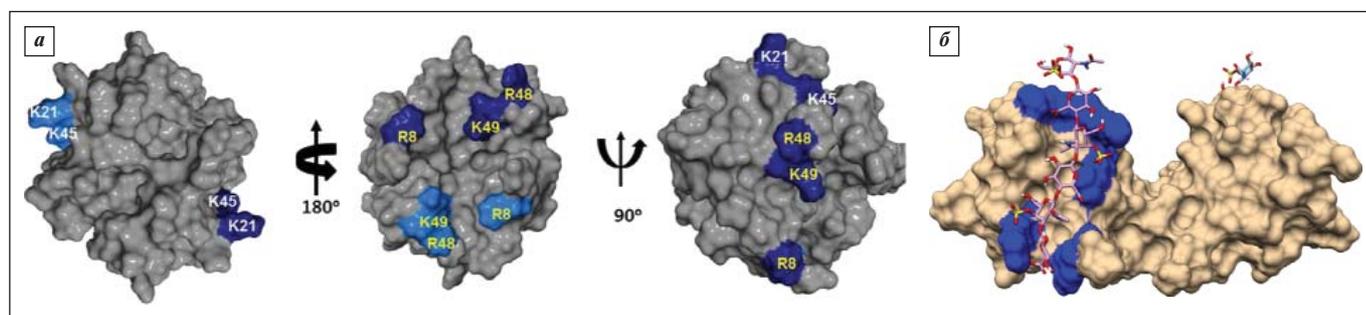


Рис. 2. Поверхности связывания ХС в структуре хемокинов. а – хемокин CXCL1. ХС-связывающие аминокислотные остатки молекулы хемокина окрашены в черный и темно-серый цвета. Остатки α - и β -доменов подписаны белым шрифтом; б – хемокин CCL5 (RANTES), взаимодействующий с фрагментом молекулы ХС (решетчатая модель).

Аминокислотные остатки, контактирующие с ХС, окрашены в черный цвет

Fig. 2. CS binding surfaces in the structure of chemokines. а – the chemokine CXCL1. The CS-binding amino acid residues in the chemokine molecule give black and dark gray colors. The residues of α - and β -domains are labelled in white; б – the chemokine CCL5 (RANTES) interacting with a fragment of the XC molecule (a lattice model). The amino acid residues in contact with CS are black

сплайсинга матричной РНК (мРНК) этого рецептора. Сплайсинг (от англ. splice – склеивать концы чего-либо) представляет собой процесс удаления некодирующих сегментов последовательности из мРНК («интронов») и «склеивания» вместе кодирующих сегментов («экзонов»). В результате сплайсинга формируется так называемая «зрелая мРНК», на основании которой и синтезируется соответствующий белок.

Регуляция сплайсинга чрезвычайно сложна и зависит от комплекса внешних стимулов (ростовые факторы, гемокины, метаболиты и др.). Известно, что при определенных условиях среды вокруг клетки происходит так называемый «альтернативный сплайсинг», в ходе которого на основе одной и той же последовательности «незрелой» мРНК происходит образование нескольких зрелых мРНК, кодирующих структурно различные белки (изоформы белков).

Процесс альтернативного сплайсинга приводит, в частности, к образованию множества различных изоформ рецептора CD44, различающихся по сродству к глюкозаминогликанам. Например, сплайсинг-изоформа CD44RC характеризуется повышенным сродством к гиалуронану и к ХС [40]. В большинстве нормальных тканей клетки экспрессируют только стандартную изоформу рецептора (CD44H), а экспрессия альтернативных изоформ наблюдается в основном в эпителиоцитах. Уровни сплайсинговых изоформ CD44 резко повышаются при РА и ОА в синовии и в активированных макрофагах [41]. При этом синовиальный от пациентов с РА демонстрирует более высокую экспрессию специфических сплайсинговых вариантов CD44, а от пациентов с ОА – большую степень разнообразия сплайсинговых вариантов. В невоспаленном синовии найдены незначительные количества сплайсинговых изоформ CD44 [42].

Изоформы рецептора гиалуроновой кислоты CD44, получаемые в результате альтернативного сплайсинга, действуют как паракринные регуляторы активности ФРФ. Рецептор CD44 связывает ФРФ-2 и стимулирует его связывание с высокоаффинным рецептором FGFR1 [41], тем самым положительно регулируя активность ФРФ-2.

Дисплазии СТ и поражения хрящевой ткани. Различия между быстрым и медленным прогрессированием РА связаны с сывороточными маркерами хрящевого и костного метаболизма. В частности, повышенные уровни олигомерного матричного протеина COMP в сыворотке крови указывают на неблагоприятный прогноз (быстрое разрушение суставов), тогда как повышенные уровни ХС («эпитоп-846») указывают на более благоприятный прогноз течения РА [43]. МРТ-исследования подтвердили, что измерения сывороточных уровней гиалуроновой кислоты и ХС представляют собой неинвазивный метод оценки степени заживления хряща после оперативного вмешательства. ХС сыворотки показал отрицательную ($r=-0,69$), а гиалуронан – положительную ($r=0,46$) корреляцию с гистологической оценкой биопсий хряща [44].

Нарушения метаболизма ХС отмечены при аутоиммунных заболеваниях кожи (красная волчанка, дерматомиозит) [45]. Ткань синовиальной биопсии при волчанке демонстрирует значительное подавление генов, участвующих в гомеостазе внеклеточного матрикса (ХС-протеогликан-2, TGF-связывающий белок-2 и белок активации фибробластов) и значительную активацию генов, индуцируе-

мых интерферонами 1-го типа (IFI27, TLR4 и STAT-1) [46]. Своевременное диагностирование у пациента той или иной фенотипической формы нДСТ предоставляет существенный ресурс для ранней профилактики РА и для снижения потерь хрящевой ткани [47].

Патогенез ОА также ассоциирован с нарушениями метаболизма ХС в соединительной ткани [48]. Показано, что нДСТ приводит к более раннему старту ОА [9]. На взаимосвязь нДСТ и ОА указывают результаты кросс-секционного исследования когорты пациентов ($n=655$, средний возраст – 43 ± 14 лет, 95% ДИ 29–70 лет). В частности, выявлено ядро коморбидности ОА, включающее ожирение, желчнокаменную болезнь, хроническую ишемию мозга, атеросклероз и тромбофлебит [49]. Все эти патологии ассоциированы с нарушениями строения СТ [24, 50].

В настоящее время имеются косвенные клинические данные, указывающие на эффективность применения стандартизированных препаратов ХС для терапии нДСТ. В частности, внутримышечное применение препарата ХС с высокой степенью фармацевтической стандартизации (99,9% ХС) в составе комплексной терапии ОА способствует повышению эффективности терапии. При этом не происходит снижения безопасности терапии и не повышается риск нежелательных побочных эффектов. Метаанализ 8 контролируемых исследований ($n=771$; возраст $53,6\pm 6,2$ года) применения препарата Хондрогард® (первые три инъекции – 100 мг в/м, с 4-й инъекции – по 200 мг в/м, через день, курс – 20–30 инъекций) в комплексной терапии ОА подтвердил статистически значимые ассоциации между применением препарата и снижением боли по визуальной аналоговой шкале (основные группы – снижение на 28,3 балла, контроль – на 11,6 балла; $p=0,042$), статистически значимое снижение индекса Лекена (снижение на 4,3 балла против снижения на 1,4 балла в контроле; $p=0,0349$) и показателей WOMAC (снижение на 338,4 и на 219,8 балла соответственно; $p=0,004$) [51]. Результаты исследований подтверждают регулирующее воздействие ХС на метаболические процессы в хряще, который является одной из разновидностей СТ [52].

Заключение. Экзогенные ХС проявляют специфические фармакологические свойства: 1) прямое противовоспалительное действие (через рецепторы CD44, TLR4, ICAM1, инактивацию сигнальных путей JAK/STAT и NF- κ B); 2) опосредованное противовоспалительное действие (регуляция миграции лейкоцитов через снижение активности провоспалительных гемокинов); 3) снижение секреции гиастамина; 4) усиление активности ФРФ. Одновременно ХС является материалом для реконструкции соединительнотканной основы не только суставов, но и всех остальных органов. Эти фармакологические эффекты ХС усиливают репаративные процессы в СТ. Фармацевтическая стандартизация препаратов ХС необходима для устранения риска формирования аллергических реакций, отягощающих течение ОА. Недостаточно стандартизированные препараты ХС содержат белковые компоненты, которые могут провоцировать хроническое воспаление и вызывать аллергию (что особенно актуально для субстанций ХС, полученных из рыбы). Представленные в настоящей работе результаты систематического анализа взаимосвязи ХС и нДСТ указывают на важность использования стандартизированных субстанций ХС

1. Яковлев ВМ, Нечаева ГИ. Системные дисплазии соединительной ткани: актуальность проблемы в клинике внутренних болезней. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(3):9-13. [Yakovlev VM, Nechayeva GI. Systemic dysplasia of connective tissue: the clinical significance of the problem for internal diseases. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011;26(3):9-13 (In Russ.).]
2. Арсентьев ВГ, Баранов ВС, Шабалов НП. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2015. 231 с. [Arsent'yev VG, Baranov VS, Shabalov NP. *Nasledstvennyye zabolevaniya soyedinitel'noy tkani kak konstitutsional'naya prichina poliorgannykh narusheniy u detey* [Hereditary connective tissue diseases as a constitutional cause of multiple organ disorders in children]. St. Petersburg: SpetsLit; 2015. 231 p. (In Russ.).]
3. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Доступно по ссылке: <http://mkb-10.com/> (дата обращения 12.01.2021). [Mezhdunarodnaya klassifikatsiya bolezney 10-go peresmotra (МКБ-10) [International classification of diseases of the 10th revision (ICD-10)]. Available from: <http://mkb-10.com/> (accessed 12.01.2021)].
4. Нечаева ГИ, Мартынов АИ, Акатова ЕВ и др. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. Москва; 2017. [Nechayeva GI, Martynov AI, Akatova EV, et al. *Displaziya soyedinitel'noy tkani: serdechno-sosudistyye izmeneniya, sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. Moscow; 2017 (In Russ.).]
5. Филипенко ПС, Малокая ЮС. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании пролапса митрального клапана. *Клиническая медицина*. 2006;84(12):13-9. [Filipenko PS, Malokaya YuS. The role of connective tissue dysplasia in the formation of mitral valve prolapse. *Klinicheskaya meditsina*. 2006;84(12):13-9 (In Russ.).]
6. Шупина МИ, Терешенко ЮВ, Нечаева ГИ и др. Геометрия левого желудочка у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2020;(7):14-20. [Shupina MI, Tereshchenko YuV, Nechayeva GI, et al. Left-ventricular geometry in young persons with connective tissue dysplasia. *Lechashchiy vrach*. 2020;(7):14-20 (In Russ.).]
7. Beckers AB, Keszthelyi D, Fikree A, et al. Gastrointestinal disorders in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type: A review for the gastroenterologist. *Neurogastroenterol Motil*. 2017 Aug;29(8):e13013. doi: 10.1111/nmo.13013
8. Young JJ, Hartvigsen J, Jensen RK, et al. Prevalence of multimorbid degenerative lumbar spinal stenosis with knee and/or hip osteoarthritis: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2020 Oct 7;9(1):232. doi: 10.1186/s13643-020-01478-4
9. Goode AP, Cleveland RJ, Schwartz TA, et al. Relationship of joint hypermobility with low Back pain and lumbar spine osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Apr 9;20(1):158. doi: 10.1186/s12891-019-2523-2
10. Кононова НЮ, Чернышева ТЕ, Стяжкина СН. Является ли дисплазия соединительной ткани предиктором преждевременного старения? (результаты 5-летнего мониторинга). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(2.2):326-30. [Kononova NYu, Chernysheva TE, Styazhkina SN. Is connective tissue dysplasia a predictor of premature aging? (The results of the five-year monitoring). *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2016;11(2.2):326-30 (In Russ.).]
11. Головской БВ, Усольцева ЛВ, Хоვაева ЯВ, Иванова НВ. Особенности клинического проявления дисплазии соединительной ткани у лиц трудоспособного возраста. *Клиническая медицина*. 2002;80(12):39-41. [Golovskoy BV, Usol'tseva LV, Khovaeva YaV, Ivanova NV. Clinical presentation of connective tissue dysplasia in adults. *Klinicheskaya meditsina*. 2002;80(12):39-41 (In Russ.).]
12. Мартынов АИ, Нечаева ГИ, Акатова ЕВ и др. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1-2):137-209. [Martynov AI, Nechayeva GI, Akatova EV, et al. Guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018;13(1-2):137-209 (In Russ.).]
13. Alberts B, Johnson A, Lewis J. *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. New York: Garland Science; 2002. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>
14. Торшин ИЮ, Громова ОА. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *РМЖ*. 2008;16(4):230-8. [Torshin IYu, Gromova OA. Connective tissue dysplasia, cell biology and molecular mechanisms of magnesium exposure. *RMZh*. 2008;16(4):230-8 (In Russ.).]
15. Торшин ИЮ, Громова ОА. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы. *Кардиология*. 2008;48(10):57-65. [Torshin IYu, Gromova OA. Connective tissue dysplasia, magnesium and nucleotide polymorphisms. *Kardiologiya*. 2008;48(10):57-65 (In Russ.).]
16. Домницкая ТМ, Дьяченко АВ, Куприянова ОО, Домницкий МВ. Клиническое использование орота магния у подростков с дисплазией соединительной ткани сердца. *Кардиология*. 2005;3(45):76-81. [Domnitskaya TM, D'yachenko AV, Kupriyanova OO, Domnitskiy MV. Clinical use of magnesium orotate in adolescents with cardiac connective tissue dysplasia. *Kardiologiya*. 2005;3(45):76-81 (In Russ.).]
17. Керимкулова НВ, Торшин ИЮ, Громова ОА и др. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди на соединительную ткань. *Гинекология*. 2012;14(6):51-8. [Kerimkulova NV, Torshin IYu, Gromova OA, et al. Systematic analysis of the molecular physiological effects of the synergistic effects of iron, manganese and copper on connective tissue. *Ginekologiya*. 2012;14(6):51-8 (In Russ.).]
18. Керимкулова НВ, Никифорова НВ, Торшин ИЮ и др. Беременность и роды у женщин с дисплазией соединительной ткани и железодефицитной анемией. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;13(5):11-21. [Kerimkulova NV, Nikiforova NV, Torshin IYu, et al. Pregnancy and childbirth in women with connective tissue dysplasia and iron deficiency anemia. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014;13(5):11-21 (In Russ.).]
19. Ли́ла АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты хондрокарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):88-97. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97 [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88-97. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97 (In Russ.).]
20. Torshin IYu, Rudakov KV. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognit Image Anal*. 2015;25:577-87. doi: 10.1134/S1054661815040252
21. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognit Image Anal*. 2016;26(3):483-96.

22. Rosenbloom AL, Silverstein JH. Connective tissue and joint disease in diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996 Jun;25(2):473-83. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70335-2
23. Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА и др. О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):137-43. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143 [Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, et al. On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):137-43. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143 (In Russ.)].
24. Ли́ла АМ, Торшин ИЮ, Громова ОА. Стоит ли переосмыслить полученный полвека назад положительный опыт применения хондроитинсульфатов при атеросклерозе? *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):184-91. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.043 [Lila AM, Torshin IYu, Gromova OA. Is it worthwhile rethinking the positive experience of the last 50 years of using chondroitin sulfates against atherosclerosis? *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):184-91. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.043 (In Russ.)].
25. Caterson B, Mahmoodian F, Sorrell JM, et al. Modulation of native chondroitin sulphate structure in tissue development and in disease. *J Cell Sci*. 1990 Nov;97(Pt 3):411-7.
26. Kosho T. CHST14/D4ST1 deficiency: New form of Ehlers-Danlos syndrome. *Pediatr Int*. 2016 Feb;58(2):88-99. doi: 10.1111/ped.12878
27. Watanabe Y, Takeuchi K, Higa Onaga S, et al. Chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase-1 is required for normal cartilage development. *Biochem J*. 2010 Nov 15;432(1):47-55. doi: 10.1042/BJ20100847
28. Morrone A, Tylee KL, Al-Sayed M, et al. Molecular testing of 163 patients with Morquio A (Mucopolysaccharidosis IVA) identifies 39 novel GALNS mutations. *Mol Genet Metab*. 2014 Jun;112(2):160-70. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.03.004
29. Izumikawa T, Kitagawa H. Mice deficient in glucuronyltransferase-I. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2010;93:19-34. doi: 10.1016/S1877-1173(10)93002-0
30. Zhen Y, Haugsten EM, Singh SK, Wesche J. Proximity Labeling by a Recombinant APEX2-FGF1 Fusion Protein Reveals Interaction of FGF1 with the Proteoglycans CD44 and CSPG4. *Biochemistry*. 2018 Jul 3;57(26):3807-16. doi: 10.1021/acs.biochem.8b00120
31. Sepuru KM, Rajarathnam K. Structural basis of chemokine interactions with heparan sulfate, chondroitin sulfate, and dermatan sulfate. *J Biol Chem*. 2019 Oct 25;294(43):15650-61. doi: 10.1074/jbc.RA119.009879
32. Mack M, Pfistering J, Weber C, et al. Chondroitin sulfate A released from platelets blocks RANTES presentation on cell surfaces and RANTES-dependent firm adhesion of leukocytes. *Eur J Immunol*. 2002 Apr;32(4):1012-20. doi: 10.1002/1521-141(200204)32:4<1012::AID-IMMU1012>3.0.CO;2-T
33. Mbemba E, Slimani H, Atemezem A, et al. Glycans are involved in RANTES binding to CCR5 positive as well as to CCR5 negative cells. *Biochim Biophys Acta*. 2001 Feb 9;1510(1-2):354-66. doi: 10.1016/s0005-2736(00)00368-0
34. Deshauer C, Morgan AM, Ryan EO, et al. Interactions of the Chemokine CCL5/RANTES with Medium-Sized Chondroitin Sulfate Ligands. *Structure*. 2015 Jun 2;23(6):1066-77. doi: 10.1016/j.str.2015.03.024
35. Gross AR, Theoharides TC. Chondroitin sulfate inhibits secretion of TNF and CXCL8 from human mast cells stimulated by IL-33. *Biofactors*. 2019 Jan;45(1):49-61. doi: 10.1002/biof.1464. Epub 2018 Dec 6.
36. Lorentz A, Baumann A, Vitte J, Blank U. The SNARE Machinery in Mast Cell Secretion. *Front Immunol*. 2012 Jun 5;3:143. doi: 10.3389/fimmu.2012.00143. eCollection 2012.
37. Frey H, Schroeder N, Manon-Jensen T, et al. Biological interplay between proteoglycans and their innate immune receptors in inflammation. *FEBS J*. 2013 May;280(10):2165-79. doi: 10.1111/febs.12145. Epub 2013 Feb 21.
38. Kawashima H, Hirose M, Hirose J, Nagakubo D. Binding of a large chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan, versican, to L-selectin, P-selectin, and CD44. *J Biol Chem*. 2000 Nov 10;275(45):35448-56. doi: 10.1074/jbc.M003387200
39. Ruffell B, Poon GF, Lee SS, et al. Differential use of chondroitin sulfate to regulate hyaluronan binding by receptor CD44 in Inflammatory and Interleukin 4-activated Macrophages. *J Biol Chem*. 2011 Jun 3;286(22):19179-90. doi: 10.1074/jbc.M110.200790. Epub 2011 Apr 6.
40. Chiu RK, Carpenito C, Dougherty ST, et al. Identification and characterization of CD44RC, a novel alternatively spliced soluble CD44 isoform that can potentiate the hyaluronan binding activity of cell surface CD44. *Neoplasia*. 1999 Nov;1(5):446-52. doi: 10.1038/sj.neo.7900045
41. Jones M, Tussey L, Athanasou N, Jackson DG. Heparan sulfate proteoglycan isoforms of the CD44 hyaluronan receptor induced in human inflammatory macrophages can function as paracrine regulators of fibroblast growth factor action. *J Biol Chem*. 2000 Mar 17;275(11):7964-74. doi: 10.1074/jbc.275.11.7964
42. Croft DR, Dall P, Davies D, et al. Complex CD44 splicing combinations in synovial fibroblasts from arthritic joints. *Eur J Immunol*. 1997 Jul;27(7):1680-4. doi: 10.1002/eji.1830270713
43. Mansson B, Carey D, Alini M, et al. Cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis. Differences between rapid and slow progression of disease identified by serum markers of cartilage metabolism. *J Clin Invest*. 1995 Mar;95(3):1071-7. doi: 10.1172/JCI117753
44. Gomoll AH. Serum levels of hyaluronic acid and chondroitin sulfate as a non-invasive method to evaluate healing after cartilage repair procedures. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):118. doi: 10.1186/ar2730
45. Kim JS, Werth VP. Identification of specific chondroitin sulfate species in cutaneous autoimmune disease. *J Histochem Cytochem*. 2011 Aug;59(8):780-90. doi: 10.1369/0022155411411304
46. Nzeusseu Toukap A, Galant C, Theate I, et al. Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1579-88. doi: 10.1002/art.22578
47. Alarcon GS, Willkens RF, Ward JR, et al. Early undifferentiated connective tissue disease. IV. Musculoskeletal manifestations in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of patients with well-established connective tissue diseases: followup analyses in patients with unexplained polyarthritis and patients with rheumatoid arthritis at baseline. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):403-14. doi: 10.1002/art.1780390308
48. Bollet AJ. Connective tissue polysaccharide metabolism and the pathogenesis of osteoarthritis. *Adv Intern Med*. 1967;13:33-60.
49. Торшин ИЮ, Ли́ла АМ, Наумов АВ и др. Перспективы персонализации профилактики и терапии остеоартрита на основании анализа коморбидного фона, генетических полиморфизмов и микроэлементного статуса. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(1) (В печати). [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Perspectives of personification of prevention and therapy of osteoarthritis based on the analysis of comorbid background, genetic polymorphisms and microelement status. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(1) (In press) (In Russ.)].
50. Martinez-Calatrava MJ, Largo R, Herrero-Beaumont G. Improvement of experimental accelerated atherosclerosis by chondroitin sulphate. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun;18 Suppl 1:S12-6. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.014
51. Торшин ИЮ, Ли́ла АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эф-

фективности лечения остеоартита препаратом Хондрогард. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020;13(4):5-16. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066 [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of the effective-

ness of treatment of osteoarthritis with Chondrogard. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology.* 2020;13(4):5-16. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066 (In Russ.)]. 52. Шавловская ОА, Золотовская ИА, Прокофьева ЮС. Антиразорбтивная активность фармацевтического хондроитина сульфата у

лиц старшей возрастной группы. *Терапевтический архив.* 2020; 92(12):75-9. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200448 [Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuS. Antiresorptive activity of pharmacological chondroitin sulfate in the older age group. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2020;92(12):75-9. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200448 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.11.2020/27.12.2020/29.12.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена по теме гранта Российского фонда фундаментальных исследований / Российского научного фонда № 20-07-00537. 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 been conducted under Russian Foundation for Basic Research / Russian Science Foundation Grant No. 20-07-00537. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Нечаева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-2255-128X>

Рейер И.А. <https://orcid.org/0000-0002-7928-053X>

Загородний Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>

Патриарху отечественной неврологии В.А. Карлову – 95 лет

20 января 2021 г. состоялась конференция, посвященная юбилею выдающегося невролога современности Владимира Алексеевича Карлова, на которой выступили ведущие неврологи России. Несмотря на свои 95 лет, Владимир Алексеевич так же активен, как и раньше: за последние два года он переиздал свой капитальный труд «Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин», практически полностью переработав первое издание, и, в соавторстве с С.О. Айвазяном, издал новую монографию «Эпилепсия в терминах, визуальных и ЭЭГ паттернах».

Владимир Карлов родился 5 января 1926 г. С самого раннего детства он был связан с медициной: мать, Берта Яковлевна, была акушеркой, отец, Алексей Васильевич, — земским врачом. Влияние родителей, их уроки нравственности и личный пример во многом определили черты характера Владимира Алексеевича, необходимые для будущей учебы и работы врачом. В 1946 г., после демобилизации из армии, он поступил в 1-й Московский ордена Ленина медицинский институт (1-й МОЛМИ; ныне — Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова), который с отличием окончил в 1952 г. Трудовой путь юбиляра после окончания медицинского института включает всего пять основных мест работы: Малоархангельская ЦРБ в Орловской области, в которой он проработал пять лет; аспирантура в Центральном научно-исследовательском педиатрическом институте Наркомздрава РСФСР; Раменская ЦРБ в Московской области, а с 1963 г. Владимир Алексеевич Карлов работает в Московском медицинском стоматологическом институте им. Н.А. Семашко (ныне — Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова). По профессиональной необходимости — для изучения статуса генерализованных судорожных припадков — в конце 60-х годов прошлого века В.А. Карлов два года проработал в должности научного сотрудника Института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, результатом чего стала защита докторской диссертации «Эпилептический статус» (1969).

Научная школа. Если проанализировать профессиональный путь В.А. Карлова с позиций преемственности отечественной школы неврологии, то Владимир Алексеевич является наследником, в четвертом поколении, школы



Алексея Яковлевича Кожевникова, ближайшим учеником которого был Владимир Карлович Рот, а непосредственным учителем юбиляра — Евгений Константинович Сепп. Во время обучения в 1-м МОЛМИ студент Владимир Карлов на протяжении нескольких лет был старостой неврологического кружка, которым руководила Мария Борисовна Цукер, и присутствовал на приемах Е.К. Сеппа. Со своей альма матер, 1-м МОЛМИ им. И.М. Сеченова, Владимир Алексеевич не расставался все эти годы, входя с середины 70-х годов в состав ученого совета по защите диссертаций, а многие его ученики набирали материал в неврологической клинике Сеченовского Университета и использовали имеющиеся там возможности для обследования пациентов. Свою кандидатскую диссертацию В.А. Карлов защитил под руководством Давида Соломоновича Футера.

Научные достижения. Научный вклад юбиляра чрезвычайно велик. Основные прорывы В.А. Карлов осуществил в эпилептологии: выявлены конкретные гуморальные, биохимические, аутоиммунные и нейрофизиологические механизмы защиты при эпилепсии и эпилептическом статусе, включая префронтальную кору как ключевой элемент этой системы; разработана поэтапная терапия самого тяжелого осложнения эпилепсии — эпилептического статуса (благодаря внедрению этапности лечения статуса удалось снизить летальность у данного контингента больных с 25–33 до 7–10%); впервые описан синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в качестве проявления и потенциальной причины смертельного исхода при рефрактерном эпилептическом статусе и внедрены методы его терапии; стала применяться гипотермия в терапии суперрефрактерного эпилептического статуса. Три десятилетия назад инициирована проблема эпилепсии у женщин, получившая затем мощное развитие. Под руководством В.А. Карлова была защищена первая в нашей стране диссертация, посвященная качеству жизни больных эпилепсией. Им сформулирована концепция альтернативных отношений между эпилептическим припадком и дисфорией, всесторонне освещена проблема стимул-сенситивной эпилепсии. Профессором Карловым внесен крупный вклад в развитие проблемы лицевых невралгий, впервые выявлены центральные механизмы болевых пароксизмов по меха-

низму сенситизации сенсомоторной коры при невралгии тройничного нерва. Онто-филогенетический подход позволил объяснить особенности мышечного тонуса при спастических гемипарезах в зависимости от возраста, в котором произошло поражение нервной системы, на примере детского церебрального паралича. Школой профессора Карлова проводились исследования по воздействию экзотоксических агентов на нервную систему; по применению ксидифона при заболеваниях нервной системы; работы по церебральному венозному кровотоку (открыт уникальный механизм компенсации оттока венозной крови через вены лица, т. е. ретроградно); по применению ультразвуковых и тепловизионных методов исследования в неврологии. Среди важных клинических наблюдений следует выделить описание В.А. Карловым эпилептического припадка в виде транзиторного гемипареза по ингибиторному механизму; стволового альтернирующего синдрома (альтернирующая анестезия, агевзия).

Наследие. Под руководством профессора В.А. Карлова защищено 12 докторских и 37 кандидатских диссертаций. Юбилею к настоящему моменту опубликовано более 870 статей с высоким рейтингом цитирования. Нескольким поколениям врачей учились и учатся по его монографии: «Эпилептический статус» (1974), «Невралгия тройничного нерва» (1980), «Ультразвуковая томография головного мозга и позвоночника (в соавторстве с В.Б. Караханом, 1980), «Неотложная помощь при судорожных состояниях» (1982), «Ультразвуковая и тепловизионная диагностика сосудистых поражений нервной системы» (в соавторстве с И.Д. Стулиным и Ю.Н. Богиним, 1986), «Терапия нервных болезней» (1987, 1996), «Джексоновский припадок» (в соавторстве с Н.М. Маджидовым и В.Е. Бовой, 1988), «Эпилепсия» (1990), «Неврология лица» (1991), «Терапия нервных болезней» (1996), «Неврология» (руководство для врачей, выдержавшее три издания), «Судорожный эпилептический статус» (2003), «Судорожный и бессудорожный эпилептический статус» (2007), «Абсансная эпилепсия у детей и взрослых» (в соавторстве с В.В. Гнездицким, 2005), «Стимулсенситивная эпилепсия» (в соавторстве с О.В. Андреевой, 2006), национальное руководство для врачей «Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин» (2010), выпущенное к 100-летию Российской противоэпилептической лиги (РПЭЛ). Объем 2-го, полностью переработанного издания руководства «Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин» (2019) увеличился по сравнению с 1-м изданием почти на 200 страниц. А в 2020 г. вышла монография В.А. Карлова и С.О. Айвазяна «Эпилепсия в терминах, визуальных и ЭЭГ паттернах». Отличительными особенностями монографий Владимира Алексеевича являются его щепетильное отношение к семиологии и классификациям, патогенетический подход к проблеме и критический анализ самых современных диагностических и терапевтических подходов, возможность их использования в клинической практике.

Владимир Алексеевич в своих многочисленных трудах последовательно отражает вклад российских неврологов в мировую науку, проблемные прорывы в различных областях неврологии. Ввиду определенной изолированности, существовавшей при СССР, многие отечественные наработки не были известны за рубежом, несмотря на то что россий-

ские открытия нередко опережали западные на десятилетия и были инновационными.

Организатор здравоохранения. Профессор Карлов является новатором здравоохранения: работая в Институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, он предложил переводить пациентов с некупирующимся эпилептическим статусом (ныне его называют суперрефрактерным) в анестезиологическую палату для проведения длительного наркоза. Это послужило аргументом в пользу организации реанимационной службы. Благодаря его активности в 1981 г. впервые в СССР на базе городской клинической больницы №6 г. Москвы было открыто отделение нейрореанимации. В 1971 г. юбиляр возглавил кафедру нервных болезней лечебного факультета Московского медицинского стоматологического института им. Н.А. Семашко, которой руководил до 1999 г., а в настоящее время он — профессор этой кафедры. С 2019 г. Владимир Алексеевич является президентом РПЭЛ, и под его руководством РПЭЛ получила новый мощный импульс к развитию.

Клиницист. Клинические разборы Владимира Алексеевича являются школой Клинициста с большой буквы. Обладая знанием тонкостей диагностики, течения заболевания, он нередко выручает неврологов формулировкой уникального (энциклопедического) диагноза, а применение передовых методов лечения позволяет достигать неожиданно высоких успехов в их терапии. К профессору Карлову всегда можно обратиться за помощью, проконсультироваться в трудных диагностических и терапевтических ситуациях, как у постели больного, так и — в экстренном случае — по телефону, благодаря его мгновенному проникновению в суть клинической ситуации. Владимир Алексеевич очень активно участвует в работе неврологических конференций, не остается практически ни одного доклада без вопросов юбиляра, что свидетельствует о глубоком знании им проблемы и стремлении продвинуться в ее изучении. В наш век, с широкими возможностями применения лабораторных и аппаратных методов исследования, Владимир Алексеевич постоянно обращает внимание на ведущую роль клинической картины в диагностике.

При перечислении регалий В.А. Карлова всегда остается сомнение: все ли названо? Владимир Алексеевич награжден орденами и медалями СССР и России, он ветеран Великой Отечественной войны, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, почетный доктор Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, член Королевского медицинского общества Великобритании, заместитель председателя правления Российского общества неврологов, президент РПЭЛ. В честь Владимира Алексеевича звезда пятнадцатой звездной величины в созвездии Северная Корона получила название «Доктор Карлов».

Дорогой Владимир Алексеевич, желаем Вам крепкого здоровья и творческих успехов!!!

*Сотрудники кафедры нервных болезней
лечебного факультета МГМСУ
им. А.И. Евдокимова, ученики*