

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

НЕЙРО

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)
д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)
д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)
д.м.н., проф. Б.А. Вольт (Москва)
д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)
д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)
д.м.н. В.В. Захаров (Москва)
Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Кинкулькина М.А. (Москва)
д.м.н., проф. Л.Л. Корсунская (Евпатория)
д.м.н., проф. А.А. Кулеш (Пермь)
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. Фонакин (Москва)

EDITORIAL BOARD

Prof. A.A. Belkin, MD (Ekaterinburg)
Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)
Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)
Prof. A.N. Boyko, MD (Moscow)
D.S. Danilov, MD (Moscow)
Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)
Prof. M.A. Kinkulkina, MD, Corresponding Member of the RAS (Moscow)
Prof. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoryiya)
Prof. A.A. Kulesh, MD (Perm)
Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)
V.E. Medvedev, PhD, Associate Professor (Moscow)
A.G. Merkin, PhD (Moscow)
Prof. E.G. Mendelevich, 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)
Prof. B.A. Volei, MD (Moscow)
L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)
Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)
V.V. Zakharov, MD (Moscow)

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, № 2

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:
115093, Москва, Партийный пер., 1, корп. 58, оф. 45,
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Телефон: (495) 926-78-14; e-mail: info@ima-press.net

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Журнал 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(2):1–161.

Подписано в печать 17.04.2021.

Отпечатано в типографии ООО «Принт Хаус».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

Л Е К Ц И И

Максимова М.Ю., Шаров М.Н., Зайцев А.В., Прокофьева Ю.С., Корсунская И.Л., Рачин А.П., Рачин С.А.

Вульводиния: современный взгляд на проблему	4
<i>Кулеш А.А.</i>	

Церебральный венозный тромбоз и его геморрагические осложнения	10
--	----

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

Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Максимов В.Н., Гагулин И.В., Гафарова А.В.

Ассоциация полиморфного маркера Val158Met гена COMT с депрессией в открытой популяции 25–44 лет (международная программа ВОЗ MONICA, эпидемиологическое исследование)	19
---	----

Ларионов П.М., Агеенкова Е.К., Белашина Т.В.

Психометрические свойства русскоязычной версии краткой формы Пертской шкалы эмоциональной реактивности	26
--	----

Шамрей В.К., Курасов Е.С., Зобин Я.С., Цыган Н.В.

Возможности применения лабораторных биомаркеров для объективной диагностики депрессивных расстройств	34
--	----

Межмидинова С.К., Захаров В.В., Вахнина Н.В.

Тревожно-депрессивные и мотивационные расстройства при артериальной гипертензии	40
---	----

Тювина Н.А., Столярова А.Е., Морозова В.Д., Вербицкая М.С.

Гендерные различия в клинической картине депрессии и течении биполярного аффективного расстройства	47
--	----

Коваленко А.П., Родионов А.С., Кремлёв Д.И., Аверкиев Д.В., Лобзин В.Ю., Гусева А.В.

Восстановление ходьбы у пациентов со спастическим гемипарезом: новые возможности	56
--	----

Куташов В.А.

Применение Актовегина у пациентов с когнитивными нарушениями после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19.	65
--	----

Горенков Р.В., Дадашева М.Н., Лебедева Д.И., Цой И.В.

Лечение пациентов с острой скелетно-мышечной болью в спине с использованием комбинации обезболивающих средств	73
---	----

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

Саковец Т.Г., Богданов Э.И.

Острая сенсорная воспалительная демиелинизирующая полиневропатия и центральный несахарный диабет	79
--	----

Прусова Т.И., Резниченко П.А., Яковлева К.Д., Дмитренко Д.В.

Метахроматическая лейкодистрофия взрослых: клинический случай	86
---	----

Воскресенская О.Н., Коваленко А.А., Надбитова Е.Б., Гринюк В.В., Климанов А.В., Шор Ю.М.

Центральный понтинный миелолиз на фоне инфекции SARS-CoV-2 (клинические наблюдения)	91
---	----

О Б З О Р Ы

Голышкина М.С., Геворгян М.М., Николенко В.Н., Оганесян М.В., Павлюк П.А., Ризаева Н.А., Унанян А.Л.

Женское бесплодие как фактор эмоционального расстройства: значение психотерапии в лечении бесплодия	97
---	----

Эбзеева Е.Ю., Остроумова О.Д., Батюкина С.В., Остроумова Т.М., Кочетков А.И., Кириченко А.А.

Лекарственно-индуцированная (медикаментозная) депрессия в неврологической практике	104
--	-----

Медведев В.Э.

Расстройства тревожно-депрессивного спектра на фоне COVID-19: возможности терапии	111
---	-----

Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Филиппова А.В., Гусева Т.Ф.

Лекарственно-индуцированная гиперсомния	117
---	-----

Головачева В.А., Табеева Г.Р., Кузнецов И.В.

Когнитивные нарушения при COVID-19: взаимосвязь, патогенез и вопросы терапии	123
--	-----

Путилина М.В., Теплова Н.В., Громова О.А., Торишин И.Ю., Максимова М.Ю., Прокофьева Ю.С.

Двигательные расстройства у пациентов пожилого возраста с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата (локомоторным синдромом)	130
---	-----

Романов Д.В., Дмитренко К.Ю.

Недостаточность питания и перспективы нутритивной терапии при психических расстройствах	137
---	-----

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

Торишин И.Ю., Громова О.А., Майорова Л.А., Гришина Т.Р., Федотова Л.Э., Громов А.Н., Сардарян И.С.

Хемореактомный анализ цитидилдифосфохолина указывает на синергидные комбинации нейропротекторов	144
---	-----

К О Н С Е Н С У С Э К С П Е Р Т Н О Г О С О В Е Щ А Н И Я

Хачанова Н.В., Тотолян Н.А., Власов Я.В., Сиверцева С.А., Давыдовская М.В., Евдошенко Е.П., Продеус А.П., Захарова М.Н., Спирин Н.Н., Бойко А.Н.

Рекомендации по вакцинации пациентов с рассеянным склерозом от COVID-19	157
---	-----

LECTURES

*Maksimova M.Yu., Sharov M.N., Zaitsev A.V., Prokofyeva Yu.S.,
Korsunskaya I.L., Rachin A.P., Rachin S.A*

Vulvodynia: a modern perspective on the problem	4
--	----------

Kulesh A.A.

Cerebral venous thrombosis and its hemorrhagic complications	10
---	-----------

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Maksimov V.N., Gagulin I.V., Gafarova A.V.

Association of polymorphic marker Val158Met of COMT gene with depression in an open population 25–44 years old (WHO international program MONICA, epidemiological study)	19
---	-----------

Larionov P.M., Ageenkova E.K., Belashina T.V.

Psychometric properties of the Russian version of the Perth Emotional Reactivity Scale-Short Form	26
--	-----------

Shamrey V.K., Kurasov E.S., Zobin Ya.S., Tsygan N.V.

Possibilities of using laboratory biomarkers for the objective diagnosis of depressive disorders	34
---	-----------

Mezhmidinova S.K., Zakharov V.V., Vakhnina N.V.

Depression, anxiety and motivation in arterial hypertension	40
--	-----------

Tyuvina N.A., Stolyarova A.E., Morozova V.D., Verbitskaya M.S.

Gender differences in the clinical course of depression in bipolar disorder	47
--	-----------

Kovalenko A.P., Rodionov A.S., Kremlyov D.I., Averkiev D.V., Lobzin V.Yu., Guseva A.V.

Gait rehabilitation in patients with spastic hemiparesis: new opportunities	56
--	-----------

Kutashov V.A.

Actovegin use in patients with cognitive impairment after coronavirus infection (COVID-19)	65
---	-----------

Gorenkov R.V., Dadasheva M.N., Lebedeva D.I., Choi I.V.

Pain reliever combinations in treatment of patients with acute musculoskeletal back pain	73
---	-----------

CLINICAL OBSERVATIONS

Sakovets T.G., Bogdanov E.I.

Acute sensory inflammatory demyelinating polyneuropathy and central diabetes insipidus	79
---	-----------

Prusova T.I., Reznichenko P.A., Yakovleva K.D., Dmitrenko D.V.

Adult metachromatic leukodystrophy: case report	86
--	-----------

Voskresenskaya O.N., Kovalenko A.A., Nadbitova E.B., Grinyuk V.V., Klimanov A.V., Shor Yu.M.

Central pontine myelinolysis in the presence of SARS-CoV-2 infection (clinical observations)	91
---	-----------

REVIEWS

*Golyshkina M.S., Gevorgyan M.M., Nikolenko V.N.,
Oganessian M.V., Pavlyuk P.A., Rizaeva N.A., Unanyan A.L.*

Female infertility as a factor of emotional disorder: the importance of psychotherapy in the treatment of infertility	97
--	-----------

*Ebzeeva E.Yu., Ostroumova O.D., Batyukina C.V.,
Ostroumova T.M., Kochetkov A.I., Kirichenko A. A.*

Drug-induced (medication-induced) depression in neurology practice	104
---	------------

Medvedev V.E.

Anxiety and depression in COVID-19: treatment options	111
--	------------

Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Filippova A.V., Guseva T.F.

Drug-induced hypersomnia	117
---------------------------------------	------------

Golovacheva V.A., Tabeeva G.R., Kuznetsov I.V.

Cognitive impairment in COVID-19: associations, pathogenesis and treatment questions	123
---	------------

Putilina M.V., Teplova N.V., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Maksimova M.Yu., Prokofyeva Yu.S.

Motor dysfunction in elderly patients with chronic musculoskeletal system diseases (locomotive syndrome)	130
---	------------

Romanov D.V., Dmitrenko K.Yu.

Malnutrition and perspectives of nutritional therapy for mental disorders	137
--	------------

EXPERIMENTAL STUDIES

*Torshin I.Yu., Gromova O.A., Mayorova L.A., Grishina T.R.,
Fedotova L.E., Gromov A.N., Sardaryan I.S.*

Chemoreactom analysis of cytidyldiphosphocholine indicates synergistic combinations of neuroprotective agents	144
--	------------

CONSENSUS OF EXPERT MEETING

*Khachanova N.V., Totolyan N.A., Vlasov Ya.V., Sivertseva S.A., Davydovskaya M.V.,
Evdoshenko E.P., Prodeus A.P., Zakharova M.N., Spirin N.N., Boyko A.N.*

COVID-19 vaccination guidelines for patients with multiple sclerosis	157
---	------------

Вульводина: современный взгляд на проблему

Максимова М.Ю.¹, Шаров М.Н.², Зайцев А.В.²,
Прокофьева Ю.С.², Корсунская И.Л.³, Рачин А.П.⁴, Рачин С.А.⁵

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России, Москва; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ³ГБУ «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

³Россия, 127206, Москва, ул. Вучетича, 21; ⁴Россия, 121099, Москва, ул. Новый Арбат, 32;

⁵Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Вульводина характеризуется болью постоянного характера в области вульвы, длительностью не менее 3 мес, при отсутствии какой-либо клинически значимой причины. Спровоцированная боль, локализованная в области преддверия влагалища, является наиболее распространенным видом вульводины и расценивается как дисфункциональная боль. Периферическая и центральная сенситизация способствует развитию и персистирующему течению вульводины. Хроническое течение болевого синдрома предполагает возникновение значительных проблем, касающихся психологического, сексуального и физического здоровья женщин. Диагностика вульводины включает в себя оценку всех факторов, запускающих боль. Успешное лечение вульводины выходит за рамки выявления одного триггера и назначения одного вида лечения. Наиболее перспективен персонализированный междисциплинарный подход, включающий психотерапию, изменение образа жизни, медикаментозную терапию.

Ключевые слова: вульводина; хроническая боль в области малого таза.

Контакты: Михаил Николаевич Шаров; 6112286@mail.ru

Для ссылки: Максимова МЮ, Шаров МН, Зайцев АВ и др. Вульводина: современный взгляд на проблему. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-4-9

Vulvodinia: a modern perspective on the problem

Maksimova M.Yu.¹, Sharov M.N.², Zaitsev A.V.², Prokofyeva Yu.S.², Korsunskaya I.L.³, Rachin A.P.⁴, Rachin S.A.⁵

¹Research Center of Neurology, Ministry of Education and Science of Russia, Moscow; ²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³S.I. Spasokukptskiy City Clinical Hospital DZM, Moscow;

⁴National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁵I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

¹80, Volokolamskoye Shosse, Moscow 125367, Russia; ²20, Delegatskaya St., Build 1, Moscow 127473, Russia; ³21, Vuchetich St., Moscow 127206, Russia; ⁴32, Novyi Arbat St., Moscow 121099, Russia; ⁵6-8, L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Vulvodinia is a chronic persistent pain syndrome that affects the vulvar area and lasts more than 3 months without a clearly identifiable cause. Provoked localized pain in the vulval vestibule is the most prevalent type of vulvodinia and is interpreted as dysfunctional pain. Peripheral and central sensitization contribute to the onset and persistence of vulvodinia. Chronic pain predictably causes significant issues for a woman's psychological, sexual and physical health. The diagnosis of vulvodinia includes an assessment of all the factors associated with pain. Successful treatment of vulvodinia goes beyond identifying one trigger and prescribing one type of treatment. Patient-centered interdisciplinary approach is the most promising, including psychotherapy, lifestyle changes, drug therapy.

Keywords: vulvodinia; chronic pelvic pain.

Contacts: Mikhail Nikolaevich Sharov; 6112286@mail.ru

For reference: Maksimova MYu, Sharov MN, Zaitsev AV, et al. Vulvodinia: a modern perspective on the problem. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(2):4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-4-9

В 2003 г. Международным обществом по изучению вульвовагинальных болезней (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, ISSVD) вульводина была определена как клинический синдром мультифакториальной природы, характеризующийся «дискомфортом в области

вульвы в виде жгучей боли постоянного характера при отсутствии видимых изменений или клинически значимых неврологических нарушений» [1]. В 2015 г. ISSVD, Международным обществом по изучению сексуального здоровья женщин (International Society for the Study of Women's Sexual

Health, ISSWSH) и Международным обществом по изучению боли в области малого таза (International Pelvic Pain Society, IPPS) были внесены терминологические уточнения с выделением персистирующего болевого синдрома в области вульвы, связанного с конкретной причиной (инфекция, травма и др.), и эссенциальной вульводиинии, которая определена как боль в области вульвы продолжительностью не менее 3 мес при отсутствии повреждения тканей [2]. Вульводииния диагностируется после исключения других возможных причин болевого синдрома. Классификация вульводиинии в настоящее время основана на описании болевого синдрома. Боль часто описывается как жгучая, раздражающая, давящая или колющая. Она может локализоваться в области клитора (клитородиния), в преддверии влагалища (вестибулодиния) или иметь генерализованный характер. По источнику возникновения вульводииния бывает спровоцированной, неспровоцированной и смешанной [2, 3]. Спровоцированная боль, локализованная в области преддверия влагалища, является наиболее распространенным видом вульводиинии [3]. Представляем классификацию вульводиинии.

Консенсусная терминология и классификация персистирующей боли в области вульвы и вульводиинии [2]

А. Персистирующая боль в области вульвы, вызванная специфическим заболеванием¹:

- инфекционным (рецидивирующий кандидоз, герпес и т. д.);
- воспалительным (склерозирующий лишай, красный плоский лишай и т. д.);
- неопластическим (болезнь Педжета, плоскоклеточная карцинома и т. д.);
- неврологическим (постгерпетическая невралгия, компрессия или повреждение нерва, неврома и т. д.);
- травмой (повреждение женских половых органов, акушерская травма и т. д.);
- ятрогенными причинами (послеоперационные осложнения, химиотерапия, радиация и т. д.);
- гормональными нарушениями (генитоуринарный менопаузальный синдром, ранее известный как вульвовагинальная атрофия; лактационная аменорея и т. д.).

Б. Вульводииния — боль в области вульвы продолжительностью ≥ 3 мес, без четкой идентифицируемой причины, при наличии потенциально связанных с вульводиинией факторов.

Классификация:

- по локализации:
 - локализованная (например, вестибулодиния, клитородиния),
 - генерализованная (распространенная),
 - смешанная (генерализованная и локализованная);
- по наличию провоцирующего фактора:
 - провоцируемая (например, контактная, при проникновении),
 - спонтанная (непровоцируемая),
 - смешанная (провоцируемая и спонтанная);

- по происхождению:
 - первичная,
 - вторичная;
- по характеру течения:
 - прерывистая,
 - персистирующая,
 - стойкая,
 - немедленная,
 - отложенная.

Часто вульводииния является причиной диспареунии, которая может быть поверхностной (интроитальной) и глубокой (влагалищной). Считают, что «спровоцированная» вестибулодиния приводит к интроитальной диспареунии у 8% женщин репродуктивного возраста [4].

В 2013 г. в 5-м издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, DSM-5) были представлены диагностические критерии сексуальной дисфункции, известной как генитально-тазовая боль / расстройство проникновения (genito-pelvic pain / penetration disorder, GPPPD). Этот диагноз объединил два прежде выделяемых отдельно нарушения — диспареунию и вагинизм [5]. Вульводииния сама по себе не классифицируется как женская сексуальная дисфункция, однако может вызывать ее [6].

Вульводииния наблюдается у 10–28% женщин детородного возраста [7]. В работе В. Harlow и соавт. [8] показано, что у женщин в возрасте от 18 до 40 лет жжение в области вульвы и/или боль в гениталиях, связанная с половым актом, приводили к сексуальным нарушениям. В ранее проведенных исследованиях выявлено, что боль в области вульвы жительницы Испании отмечают чаще, чем женщины в других странах Европы. Женщины с вульводиинией испытывают трудности в сексуальных отношениях из-за невозможности вступить в половой контакт [9]. Примерно 25% женщин имеют благоприятное течение вульводиинии, вплоть до полной ремиссии [10]. Ежегодное экономическое бремя вульводиинии в США оценивается в 31–72 млрд долл. [11].

Этиология и патофизиологические механизмы

Вульводииния характеризуется неопределенной и многофакторной этиологией, что обосновывает необходимость мультидисциплинарного подхода к ее диагностике и лечению. В связи с этим следует упомянуть о трех основных составляющих хронической боли — биологической, психологической и социальной [11] (см. рисунок). Ведутся дискуссии о том, чем вызвана боль — местным повреждением/травмой или же неадекватным периферическим и/или дезадаптивным центральным механизмом модуляции боли. На местном уровне первоначальный триггер вызывает воспаление и/или повреждение влагалища. Это приводит к стимуляции и повреждению тканевых рецепторов (ноцицептивная боль) [12]. Описаны случаи, когда возникновение симптомов вульводиинии было связано с гормональным воздействием (прием противозачаточных таблеток, менопауза, роды). В исследовании U. Wesselmann и соавт. [13] было установлено, что у женщин с вульводиинией интенсивность боли снижается в преовуляторной фазе менструального цикла и повышается в предменструальной фазе. Хроническое воспаление может приводить к ноцицептивной боли, обу-

¹У женщин может быть одновременно как специфическое расстройство, вызывающее боль в области вульвы (например, склерозирующий лишай), так и вульводииния.

словленной периферической сенситизацией, и к невропатической боли с гипералгезией и аллодинией, развивающейся вследствие центральной сенситизации [14]. Возможные причины болевого синдрома включают повреждение или воспаление поверхностных тканей вульвы, увеличение количества и повышение чувствительности ноцицепторов к действию повреждающих стимулов [15], повышение уровня провоспалительных веществ [16], генетическую предрасположенность [17], слабость мышц тазового дна, их спазм или нестабильность [18].

Некоторые авторы считают, что вульводиния является соматоформным или дисфункциональным болевым расстройством, т. е. тип боли при ней схож с фибромиалгией, интерстициальным циститом, синдромом раздраженного кишечника [19].

Вульводиния может также сопровождаться вегетативной дисфункцией, однако неизвестно, является эта дисфункция причиной или следствием болевого синдрома [20]. Сообщается, что вегетативная дисфункция у женщин с вульводининой проявляется тахикардией и артериальной гипотензией [21].

Безусловно, значительную роль в запуске патофизиологического каскада при вульводинии играют психологические факторы. К ним относятся жестокое обращение в детстве (физическое, эмоциональное и/или сексуальное насилие) [22], а также проблемы в семье, на работе и др. Все эти факторы приводят к снижению фону настроения и, как следствие, к тревожным и депрессивным расстройствам. Такие женщины стараются избегать любого социального контакта, замыкаются в себе и полностью погружаются в свое заболевание [23].

Особого упоминания заслуживает катастрофизация боли при вульводинии, поскольку она является фактором усиления восприятия боли. Катастрофизация боли характеризуется постоянными размышлениями о ней, чувством беспомощности, тревогой, усилением негативных последствий, неспособностью подавить страх, связанный с болью.

Диагностика

Диагноз «вульводиния» ставится после исключения других возможных причин болевого синдрома. Поскольку вульводиния является многофакторным ощущением, включающим сенсорный, аффективный и поведенческий компоненты, необходимо проводить осмотр в условиях, обеспечивающих конфиденциальность получаемой врачом информации. При опросе уточняют характер, интенсивность, время возникновения и длительность болевого синдрома, возможные причины, с которыми связано развитие заболевания, анамнез жизни, социальный статус, сексуальный анамнез, данные о проведенном лечении. Важно оценить аффективные и поведенческие составляющие болевого ощущения (эмоциональное состояние и болевое поведение).

Тестирование с помощью ватного тампона («тампон-тест») используется для выявления болезненности при прикосновении к влагалищу [24].

Этот тест также используется для определения интенсивности боли (слабая, умеренная или сильная) и для уточнения, о локальной или генерализованной форме вульводинии идет речь. При необходимости следует исключить наличие вульвовагинальной инфекции [25]. Использование вульвоскопии необязательно, как и применение 3–5% уксусной кислоты, которое может вызвать у пациентки тяжелую аллергическую реакцию [26].

Лечение

Специфического лечения вульводинии не существует. Методы, направленные на коррекцию источников боли и сопутствующих психологических расстройств, в рандомизированных контролируемых исследованиях не изучались.

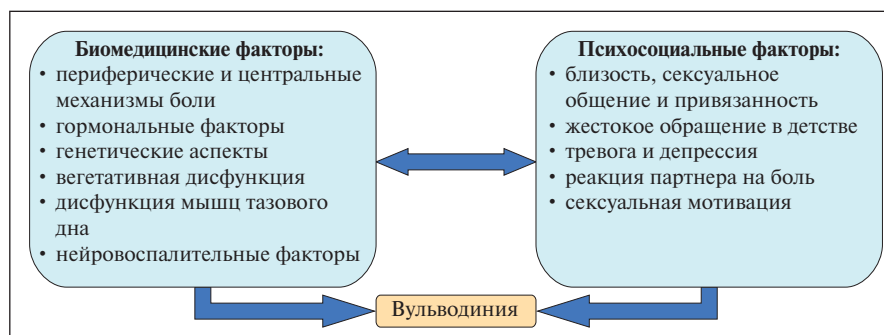
Основные принципы гигиены влагалища

Необходимо принимать меры для деликатной интимной гигиены половых органов: следует носить хлопковое нижнее белье, избегать веществ и процедур, раздражающих вульву (парфюмерия, шампуни, душ), пользоваться мягким, не вызывающим раздражения мылом. Очищать вульву можно только чистой водой с последующим применением сохраняющего влагу смягчающего средства, чтобы предотвратить чрезмерное высыхание слизистой оболочки влагалища и сохранить ее барьерную функцию. Во время менструации рекомендуется использовать деликатные гигиенические прокладки из хлопка. После мочеиспускания необходимо высушить и очистить влагалище. Перед половым актом рекомендуется смазка нераздражающими средствами [27].

Немедикаментозное лечение

Основанные на консенсусе рекомендации 4-й Международной консультации по сексуальной медицине включают в качестве средств первой линии при вульводинии физиотерапию тазового дна и психосоциальное воздействие [28].

Психосоциальное воздействие включает когнитивно-поведенческую психотерапию (КПТ), методики управления болью, сексуальную терапию, психологические методики преодоления боли. Все эти подходы можно использовать по отдельности или в сочетании. Более раннее применение поведенческих навыков, помогающих преодолевать боль или ее последствия, ослабляет боль, позволяет улучшить сексуальную функцию и отношения между партнерами, а также повысить сексуальное благополучие [29].



Биопсихосоциальная концепция вульводинии
A biopsychosocial concept of vulvodynia

КПТ помогает скорректировать препятствующие выздоровлению представления о природе возникновения болевых ощущений, изменить социальное подкрепление болевого поведения, уменьшить зависимость от приема анальгетиков и необходимости в медицинской помощи, повысить повседневную бытовую и профессиональную активность [30].

Физиотерапия тазового дна направлена на восстановление нормальной функции мускулатуры за счет усиления проприоцепции мышц, их релаксации, повышения эластичности и снижения чувствительности ноцицепторов [31]. Она включает в себя несколько методик, которые могут применяться изолированно или в комбинации. Наиболее распространенными среди них являются электромиография / биологическая обратная связь; мануальная терапия; обучение, направленное на устранение раздражителей и улучшение сексуальной функции; методики управления болью и поддержания урогинекологического здоровья; электротерапия [32].

Медикаментозные методы лечения

Для купирования болевого синдрома используются различные препараты. Поскольку боль при вульвдинии является невропатической, наиболее целесообразно назначение трициклических антидепрессантов, в частности амитриптилина в дозе 10–25 мг ежедневно [33]. Терапия должна начинаться с малой дозы с последующим медленным ее титрованием и повышением в течение нескольких недель.

Имеются данные о положительном эффекте противосудорожных препаратов – габапентина, прегабалина, ламотриджина. Купирование болевого синдрома при вульвдинии наблюдается в 50–82% случаев [34, 35].

Перед началом лечения антидепрессантами или антиконвульсантами женщинам следует объяснить необходимость применения противозачаточных средств.

Прием пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов при вульвдинии оказался неэффективным [36].

Комбинированная терапия

Эффективность различных методик управления болью была изучена с использованием мультидисциплинарного подхода [37]. Основой лечения вульвдинии является комбинация психологических методов, медикаментозного лечения, местной терапии, электрической стимуляции нервов, проведение инъекций богатой тромбоцитами аутоплазмы крови, лазерной терапии, инъекций ботулинического токсина А. При неэффективности консервативной терапии используются хирургические методы.

Местная терапия

Многообещающим и перспективным методом воздействия на болевой синдром при вульвдинии является гиалуроновая кислота. Вагинальный гель с гиалуроновой кислотой можно рассматривать как эффективный альтернативный (негормональный) метод лечения, применяемый для уменьшения симптомов сухости влагалища, которые сопровождаются диспареунией, зудом, неприятным запахом и дискомфортом [38]. В 2015 г. запатентован такой метод лечения заболеваний слизистой оболочки влагалища и вульвы, как инъекции гиалуроновой кислоты и ее солей в мышцы влагалища или слизистую оболочку его задней стенки. Этот метод может быть использован для лечения атрофии

влагалища, синдрома вульварного вестибулита (вестибулдинии), хронических воспалительных процессов, а также для облегчения диспареунии [39].

Часто локально используются анестетики (2–5% раствор лидокаина), кремы с эстрогенами и трициклическими антидепрессантами. У некоторых пациенток с вульвдинией эффективны инъекции комбинации метилпреднизолона и бупивакаина в триггерные точки. Мази обычно переносятся лучше, чем кремы, поскольку кремы содержат консерванты и стабилизаторы и часто вызывают жжение при нанесении [27].

Электрическая стимуляция нервов

Эффективна при хронической боли чрескожная электрическая стимуляция нервов. У женщин с вестибулдинией при использовании этого метода отмечались уменьшение болевого синдрома и улучшение половой функции [40].

Лечение богатой тромбоцитами плазмой

Потенциально эффективным методом лечения является проведение инъекций богатой тромбоцитами аутоплазмы крови (platelet-rich plasma, PRP). PRP активирует плюрипотентные стволовые клетки в области инъекций, что приводит к омоложению поврежденной или неповрежденной ткани влагалища [41].

Хирургическое лечение

Женщинам с резистентной к консервативной терапии вульвдинией может принести пользу хирургическое вмешательство. Локальное иссечение влагалища (вестибулэктомия) в настоящее время рассматривается как эффективный способ лечения вульвдинии, однако этот метод, как правило, используется в крайних случаях из-за его инвазивности и высокого риска развития осложнений (травматизация тканей и образование рубцов) [42].

Лазерная терапия

Альтернативу радикальной вестибулэктомии представляет лазерная абляция эпителия влагалища с помощью лазера KTP-Nd:YAG и лазера CO₂. Результаты лазерной терапии при вульвдинии сопоставимы с таковыми вестибулэктомии [43].

Инъекции ботулинического токсина А

В исследовании F. Pelletier и соавт. [44] установлено, что инъекции 100 ЕД ботулинического токсина А представляют собой эффективный метод лечения вестибулдинии с сохранением положительного результата в течение 2 лет. Введение ботулинического токсина А значительно уменьшает боль и оказывает благоприятное влияние на качество жизни и сексуальную функцию пациенток.

Заключение

Вульвдиния является одной из клинических форм хронической тазовой боли, проявления которой складываются из сочетания биологических, психологических и социальных факторов, влияющих на здоровье женщины. Лечение женщин с вульвдинией должно быть индивидуализированным и мультидисциплинарным, включающим в себя не только медикаментозную терапию, но и различные психологические методики. Понимание биопсихосоциальной модели боли помогает управлять симптомами вульвдинии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Moyal-Barracco M, Lynch PJ. 2003 ISSVD terminology and classification of vulvodynia: a historical perspective. *J Reprod Med.* 2004;49(10):772-7.
2. Bornstein J, Goldstein AT, Stockdale CK, et al. Consensus Vulvar Pain Terminology Committee of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH), and the International Pelvic Pain Society (IPPS). 2015 ISSVD, ISSWSH, and IPPS consensus terminology and classification of persistent vulvar pain and vulvodynia. *J Low Genit Tract Dis.* 2016 Apr;20(2):126-30. doi: 10.1097/LGT.0000000000000190
3. Pukall CF, Goldstein AT, Bergeron S, et al. Vulvodynia: definition, prevalence, impact, and pathophysiological factors. *J Sex Med.* 2016 Mar;13(3):291-304. doi: 10.1016/j.jsxm.2015.12.021
4. Rapkin A, Masghati S, Grisales T. Treatment of genito-pelvic pain/penetration disorder. In: Ishak W, ed. *The Textbook of Clinical Sexual Medicine.* Springer, Cham; 2017. P. 305-26. doi: 10.1007/978-3-319-52539-6_21
5. American Psychiatric Association. Genito-pelvic pain/penetration disorder. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013. P. 437-40.
6. Genito-Pelvic Pain/Penetration Disorder (GPPPD): An Overview of Current Terminology, Etiology, and Treatment. *University of Ottawa J Med.* 2017;7(2):48-53. doi: 10.18192/uojm.v7i2.2198
7. Pukall CF. Primary and secondary provoked vestibulodynia: a review of overlapping and distinct factors. *Sex Med Rev.* 2016 Jan;4(1):36-44. doi: 10.1016/j.sxmr.2015.10.012. Epub 2016 Jan 8.
8. Harlow BL, Kunitz CG, Nguyen RH, et al. Prevalence of symptoms consistent with a diagnosis of vulvodynia: population-based estimates from 2 geographic regions. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Jan;210(1):40.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2013.09.033. Epub 2013 Sep 28.
9. Brotto LA, Yong P, Smith KB, Sadownik LA. Impact of a multidisciplinary vulvodynia program on sexual functioning and dyspareunia. *J Sex Med.* 2015 Jan;12(1):238-47. doi: 10.1111/jsm.12718. Epub 2014 Oct 30.
10. Guyen RH, Mathur C, Wynings EM, et al. Remission of vulvar pain among women with primary vulvodynia. *J Low Genit Tract Dis.* 2015 Jan;19(1):62-7. doi: 10.1097/LGT.0000000000000041
11. Xie Y, Shi L, Xiong X, et al. Economic burden and quality of life of vulvodynia in the United States. *Curr Med Res Opin.* 2012 Apr;28(4):601-8. doi: 10.1185/03007995.2012.666963. Epub 2012 Mar 20.
12. Ventolini G. Vulvar pain: Anatomic and recent pathophysiologic considerations. *Clin Anat.* 2013 Jan;26(1):130-3. doi: 10.1002/ca.22160. Epub 2012 Sep 5.
13. Wessellmann U, Garrett-Mayer E, Gilpin AMK, Zhang L. The influence of the ovarian cycle on mechanical hyperalgesia in vulvar vestibulitis – a neuropathic urogenital pain syndrome. Conference: 131st Annual Meeting of the American-Neurological-Association. *Ann Neurol.* 2006;60 Suppl. 3:S29. doi: 10.1002/ana.11471
14. Schlaeger JM, Patil CL, Steffen AD, et al. Sensory pain characteristics of vulvodynia and their association with nociceptive and neuropathic pain: an online survey pilot study. *Pain Rep.* 2019 Feb 22;4(2):e713. doi: 10.1097/PR9.0000000000000713. eCollection Mar-Apr 2019.
15. Sadownik LA. Etiology, diagnosis, and clinical management of vulvodynia. *Int J Womens Health.* 2014 May 2;6:437-49. doi: 10.2147/IJWH.S37660. eCollection 2014.
16. Chalmers KJ, Madden VJ, Hutchinson MR, Moseley GL. Local and systemic inflammation in localized, provoked vestibulodynia: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2016 Aug;128(2):337-47. doi: 10.1097/AOG.0000000000001510
17. Heddiini U, Johannesson U, Grönbladh A, et al. A118G polymorphism in the μ -opioid receptor gene and levels of β -endorphin are associated with provoked vestibulodynia and pressure pain sensitivity. *Scand J Pain.* 2014 Jan 1;5(1):10-6. doi: 10.1016/j.sjpain.2013.10.004
18. Morin M, Binik YM, Bourbonnais D, et al. Heightened pelvic floor muscle tone and altered contractility in women with provoked vestibulodynia. *J Sex Med.* 2017 Apr;14(4):592-600. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.02.012
19. Lynch PJ. Vulvodynia as a somatoform disorder. *J Reprod Med.* 2008 Jun;53(6):390-6.
20. Wessellmann U, Bonham A, Foster D. Vulvodynia: current state of the biological science. *Pain.* 2014;155(9):1696-701. doi: 10.1016/j.pain.2014.05.010
21. Foster DC, Dworkin RH, Wood RW. Effects of intradermal foot and forearm capsaicin injections in normal and vulvodynia-afflicted women. *Pain.* 2005;117(1-2):128-36. doi: 10.1016/j.pain.2005.05.025
22. Khandker M, Brady SS, Stewart EG, Harlow BL. Is chronic stress during childhood associated with adult-onset vulvodynia? *J Womens Health (Larchmt).* 2014 Aug;23(8):649-56. doi: 10.1089/jwh.2013.4484
23. Paquet M, Rosen NO, Steben M, et al. Daily anxiety and depressive symptoms in couples coping with vulvodynia: associations with women's pain, women's sexual function, and both partners' sexual distress. *J Pain.* 2018 May;19(5):552-61. doi: 10.1016/j.jpain.2017.12.264
24. Papoutsis D, Antonakou A. The Q-tip test of the vulva as a diagnostic aid for vulvodynia: sensitivity, specificity and predictive values. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2019 Jun;40(2):90. doi: 10.1080/0167482X.2017.1415882
25. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP). Persistent Vulvar Pain. Committee Opinion No. 673. *Obstet Gynecol.* 2016;128(3):e78-84. doi: 10.1097/AOG.0000000000001645
26. Micheletti L, Bogliatto F, Lynch PJ. Vulvoscopy: review of a diagnostic approach requiring clarification. *J Reprod Med.* 2008;53(3):179-82.
27. Haefner HK, Collins ME, Davis GD, et al. The Vulvodynia Guideline. *J Low Genit Tract Dis.* 2005;9(1):40-51. doi: 10.1097/00128360-200501000-00009
28. Goldstein AT, Pukall CF, Brown C, et al. Vulvodynia: assessment and treatment. *J Sex Med.* 2016;13(4):572-90. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.01.020
29. Brotto LA, Bergeron S, Zdaniuk B, Basson R. Mindfulness and cognitive behavior therapy for provoked vestibulodynia: mediators of treatment outcome and long-term effects. *J Consult Clin Psychol.* 2020;88(1):48-64. doi: 10.1037/ccp0000473
30. Рачин СА, Шаров МН, Зайцев АВ и др. Хроническая тазовая боль: от правильной диагностики к адекватной терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(2):12-6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-12-16 [Rachin SA, Sharov MN, Zaitsev AV, et al. Chronic pelvic pain: from correct diagnosis to adequate therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):12-6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-12-16 (In Russ.)].
31. Morin M, Carroll MS, Bergeron S. Systematic review of the effectiveness of physical therapy modalities in women with provoked vestibulodynia. *Sex Med Rev.* 2017;5(3):295-322. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.02.003
32. Hartmann D, Strauhel MJ, Nelson CA. Treatment of women in the United States with localized, provoked vulvodynia: practice survey of women's health physical therapists. *J Reprod Med.* 2007;52(1):48-52. doi: 10.1097/01274882-200731030-00005
33. Holbech JV, Jung A, Jonsson T, et al. Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process. *J Pain Res.* 2017;10:1467-75. doi: 10.2147/JPR.S138099
34. Leo RJ. A systematic review of the utility of anticonvulsant pharmacotherapy in the treatment of vulvodynia pain. *J Sex Med.* 2013;10(8):2000-8. doi: 10.1111/jsm.12200

35. Spoelstra SK, Borg C, Weijmar Schultz WC. Anticonvulsant pharmacotherapy for generalized and localized vulvodynia: a critical review of the literature. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2013 Sep;34(3):133-8. doi: 10.3109/0167482X.2013.823942
36. Bergeron S, Reed BD, Wessellmann U, Bohm-Starke N. Vulvodynia. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):36. doi: 10.1038/s41572-020-0164-2
37. Lua LL, Hollette Y, Parm P, et al. Current practice patterns for management of vulvodynia in the United States. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(3):669-74. doi: 10.1007/s00404-016-4272-x
38. Chen J, Geng L, Song X, et al. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med*. 2013 Jun;10(6):1575-84. doi: 10.1111/jsm.12125. Epub 2013 Apr 9.
39. Couchourel D, Fasola E. Methods and kits for treating vaginal and vulvar vestibule mucosa disorders U.S. Patent No. 9,155,757. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office; 13 October 2015.
40. Vallinga MS, Spoelstra SK, Hemel IL, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation as an additional treatment for women suffering from therapy-resistant provoked vestibulodynia: a feasibility study. *J Sex Med*. 2015 Jan;12(1):228-37. doi: 10.1111/jsm.12740. Epub 2014 Nov 12.
41. Sclafani AP, McCormick SA. Induction of dermal collagenesis, angiogenesis, and adipogenesis in human skin by injection of platelet-rich fibrin matrix. *Arch Facial Plast Surg*. Mar-Apr 2012;14(2):132-6. doi: 10.1001/archfacial.2011.784. Epub 2011 Oct 17.
42. Tammola P, Unkila-Kallio L, Paavonen J. Surgical treatment of vulvar vestibulitis: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010 Nov;89(11):1385-95. doi: 10.3109/00016349.2010.512071
43. Bergeron S, Binik YM, Khalife S, Pagidas K. Vulvar vestibulitis syndrome: a critical review. *Clin J Pain*. 1997 Mar;13(1):27-42. doi: 10.1097/00002508-199703000-00006
44. Pelletier F, Girardin M, Humbert P, et al. Long-term assessment of effectiveness and quality of life of OnabotulinumtoxinA injections in provoked vestibulodynia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Jan;30(1):106-11. doi: 10.1111/jdv.13437. Epub 2015 Oct 22.

Received/Reviewed/Accepted
25.01.2021/4.03.2021/7.03.2021

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.

Максимова М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>
 Шаров М.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9634-346X>
 Зайцев А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3044-1424>
 Прокофьева Ю.С. <https://orcid.org/0000-0003-4454-7174>
 Корсунская И.Л. <https://orcid.org/0000-0002-7822-9062>
 Рачин А.П. <https://orcid.org/0000-0003-4266-0050>
 Рачин С.А. <https://orcid.org/0000-0001-9771-4621>

Церебральный венозный тромбоз и его геморрагические осложнения

Кулеш А.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет
им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь
Россия, 614590, Пермь, ул. Петropавловская, 26

Тромбоз мозговых синусов, или церебральный венозный тромбоз (ЦВТ), является важной причиной нетравматического внутричерепного кровоизлияния у молодых пациентов. ЦВТ характеризуется широким спектром клинических проявлений, связан со множеством факторов риска и клинических состояний, нередко не диагностируется или верифицируется с опозданием и, что наиболее важно, при своевременном лечении отличается относительно хорошим прогнозом. В статье рассматриваются эпидемиология и факторы риска ЦВТ, анализируются патогенез заболевания и его клиническая картина, обсуждаются современные подходы к диагностике, лечению и вторичной профилактике. Акцент в статье сделан на геморрагических проявлениях ЦВТ, диагностика и лечение которых представляют наибольшую клиническую сложность.

Ключевые слова: церебральный венозный тромбоз; венозный инфаркт; паренхиматозное кровоизлияние; диагностика; лечение; профилактика.

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

Для ссылки: Кулеш АА. Церебральный венозный тромбоз и его геморрагические осложнения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):10–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-10-18

Cerebral venous thrombosis and its hemorrhagic complications

Kulesh A.A.

E.A. Wagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm
Russia, 614590, Perm, 26 Petropavlovskaya St.

Cerebral sinus thrombosis or cerebral venous thrombosis (CVT) is an important cause of nontraumatic intracranial hemorrhage in younger patients. CVT is associated with multiple risk factors and clinical conditions, is often undetected or verified late, and most importantly, has a relatively good prognosis if the treatment is started early. In this review, we describe CVT epidemiology and risk factors, analyze its pathophysiology and clinical symptoms and discuss modern diagnostic approaches to diagnosis, treatment and secondary prevention. The article emphasizes the hemorrhagic presentations of CVT, which in clinical settings are difficult to diagnose and treat.

Keywords: cerebral venous thrombosis; venous infarction; intraparenchymal hemorrhage; diagnostic; treatment; prevention.

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

For reference: Kulesh AA. Cerebral venous thrombosis and its hemorrhagic complications. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(2):10–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-10-18

Тромбоз мозговых синусов, или церебральный венозный тромбоз (ЦВТ), — одна из причин нетравматического внутричерепного кровоизлияния у молодых пациентов. В отличие от артериального тромбоза, ЦВТ встречается значительно реже; поражает молодых больных, обычно женщин; часто имеет подострое течение; характеризуется широким спектром клинических проявлений; связан со множеством факторов риска (ФР) и клинических состояний, отличных от патологии артериального русла; нередко не диагностируется или верифицируется с опозданием, а также, что особенно важно, при своевременном лечении отличается относительно хорошим прогнозом [1]. Геморрагические проявления ЦВТ представляют собой серьезную клиническую проблему, поскольку они ассоциированы с худшим прогнозом и требуют нестандартных терапевтических решений, к числу которых относятся антикоагулянтная терапия и эндоваскулярное лечение.

Эпидемиология

Частота встречаемости ЦВТ в странах с высоким уровнем дохода составляет 1,3–1,6 на 100 тыс. населения в год [2, 3]. ЦВТ служит причиной 0,5–1,0% поступлений в инсультный центр [4]. Женщины в возрасте от 31 года до 50 лет характеризуются более высокой заболеваемостью — 2,8 на 100 тыс. населения в год [5]. Средний возраст пациентов соответствует 33 годам, женщины страдают в 1,5–3 раза чаще [4, 5].

Факторы риска и ассоциированные клинические состояния

Состояния, ассоциированные с ЦВТ, подразделяют на предрасполагающие (генетические протромботические заболевания, антифосфолипидный синдром, рак и др.) и провоцирующие (оральные контрацептивы, инфекции, препараты с протромботическим эффектом; табл. 1) [1, 6].

Большинство (85%) пациентов с ЦВТ имеют по крайней мере один ФР, наиболее часто — прием гормональных контрацептивов и протромботические состояния (чаще наследственные) [7]. У пациентов с геморрагическими проявлениями ЦВТ чаще, чем у больных без таковых, встречаются гематологические заболевания (тромбоцитоз, тяжелая анемия, истинная полицитемия, тромбоцитопения) — 14% vs 5%, в остальном этиологическая структура похожа [8]. Публикации последних месяцев заставляют предполагать, что ЦВТ ассоциирован с COVID-19 [9–11].

Патогенез

ЦВТ может быть обусловлен частичной или полной окклюзией мозговых венозных синусов (синус-тромбоз) или корковых вен (кортикальный венозный тромбоз) [4]. В основе развития ЦВТ лежат нарушения в триаде Вирхова с возникновением дисбаланса между протромботическими и фибринолитическими процессами. Обструкция венозных сосудов приводит к повышению венозного давления, снижению капиллярной перфузии и локальному увеличению объема мозгового кровотока. Первоначально компенсируясь за счет расширения церебральных вен и задействования коллатералей, дальнейшее возрастание венозного давления приводит к развитию вазогенного отека, снижению мозговой перфузии и инфаркту. Отек мозга при ЦВТ носит смешанный (вазогенный и цитотоксический) характер. ЦВТ также блокирует абсорбцию цереброспинальной жидкости через арахноидальные грануляции, что способствует повышению внутричерепного давления, особенно при окклюзии верхнего сагиттального синуса. Локализация тромбоза,

а также индивидуальные особенности патологических и компенсаторных механизмов обуславливают значительную вариабельность клинических проявлений ЦВТ [4].

Тромбоз церебральных вен вызывает ишемическое нейрональное повреждение, венозный инфаркт и петехиальное кровоизлияние, которое трансформируется в большую гематому, тогда как тромбоз церебральных синусов, затрудняя абсорбцию цереброспинальной жидкости, приводит преимущественно к внутричерепной гипертензии [12]. Развитие геморрагического венозного инфаркта и внутримозговой гематомы происходит вследствие повышения венозного капиллярного давления, нарушения гематоэнцефалического барьера при недостаточности компенсаторных механизмов и сопровождается выраженным отеком мозга [13].

Геморрагические паренхиматозные очаги развиваются у 35–39% пациентов с ЦВТ [7, 8, 14], при этом у 12% больных имеет место внутримозговое кровоизлияние (ВМК) [15]. В подавляющем большинстве случаев ВМК располагается супратенториально [7]. У 63% пациентов с геморрагическими проявлениями ЦВТ имеется паренхиматозное, у 29% — небольшое юкстакортикальное, у 24% — субарахноидальное и у 11% — субдуральное кровоизлияние. У 23% пациентов одновременно развивается несколько видов кровоизлияний [8] (рис. 1).

Развитие внутричерепного кровоизлияния ассоциировано с возрастом (средний возраст — 46 лет) и тромбозом верхнего сагиттального синуса (у 55% пациентов), но не связано с числом окклюзированных синусов [8]. У половины пациентов геморрагические проявления ЦВТ развиваются остро, в первые 48 ч заболевания [16].

Клиническая картина

Клинические проявления ЦВТ могут быть отнесены к одному из трех синдромов: синдром изолированной внутричерепной гипертензии, синдром очагового поражения мозга и синдром энцефалопатии [17].

В крупном исследовании VENOST (n=1144) [18] показано, что острое развитие симптомов имеет место у 47% пациентов, подострое — у 34% и хроническое — у 19%. Наиболее частыми клиническими проявлениями служат головная боль (87%; в четверти случаев — изолированная), тошнота и рвота (28%), судороги (24%), нарушение полей зрения (27%), другие очаговые симптомы (18%), изменение сознания (18%) и поражение черепных нервов (18%).

Головная боль при ЦВТ не имеет специфического фенотипа. У 32% пациентов она носит громоподобный характер, у 26% — подострый, у 42% — является острой. Отклонения в неврологическом статусе отмечаются у 79% пациентов с ЦВТ [19].

Клиническая картина ЦВТ зависит от локализации тромбоза, что отражено в табл. 2 [4].

Для пациентов молодого возраста характерен синдром внутричерепной гипертензии, тогда как для пожилых больных — изменения психического статуса и снижение уровня бодрствования [4].

У пациентов с геморрагическими проявлениями ЦВТ чаще отмечаются судороги (47%), очаговые неврологические симптомы (78%) и изменение психического статуса (40%), тогда как изолированная головная боль встречается реже (9%) [8].

Таблица 1. Основные ФР, ассоциированные с развитием ЦВТ

Table 1. Main risk factors associated with CVT

Группа ФР	ФР
ФР, характерные для женщин	Оральные контрацептивы Беременность и послеродовой период Заместительная гормональная терапия
Генетические тромбофилии	Дефицит протеинов С и S, антифосфолипидный синдром, мутация фактора Лейдена, мутация гена протромбина
Приобретенные протромбогенные заболевания	Опухоли (миелопролиферативные заболевания, лейкоз, солидные опухоли, менингиома) Воспалительные заболевания (антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, воспалительные заболевания кишечника, нефротический синдром)
Инфекции	Инфекции головы и шеи: отит, мастоидит, синусит, ринит, поражение лица и черепа Системные инфекции
Диагностические и лечебные процедуры	Химиотерапия, установка центрального венозного катетера Люмбальная пункция, нейрохирургическая операция
Обсуждаемые ФР	Ожирение Железодефицитная анемия

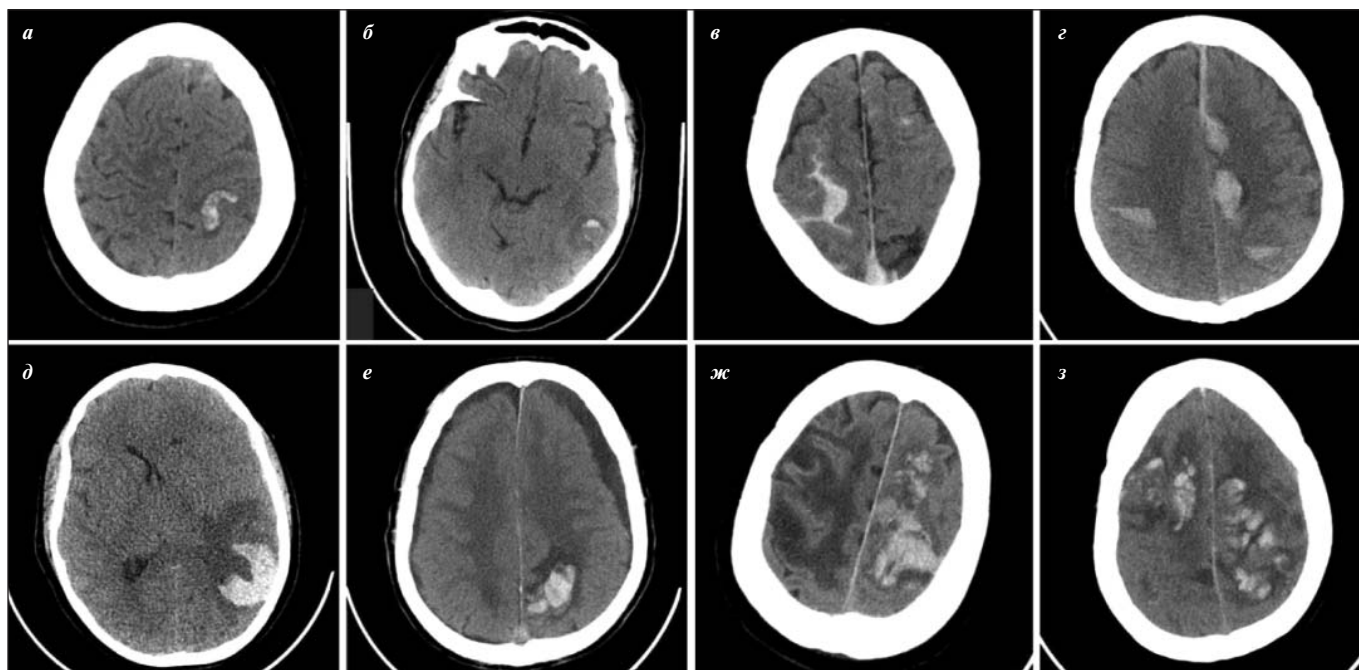


Рис. 1. Компьютерные томограммы головного мозга пациентов с геморрагическими проявлениями ЦВТ.

а — небольшое кортикальное паренхиматозное кровоизлияние у пациентки 17 лет вследствие тромбоза верхнего сагиттального синуса в раннем послеродовом периоде (дебют в виде правостороннего гемипареза с последующим развитием эпилептического припадка); *б* — геморрагический инфаркт левой височной доли у пациентки 43 лет вследствие тромбоза левого поперечного синуса после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (дебют с головной боли и эпилептического припадка); *в* — конвексимальное субарахноидальное кровоизлияние у пациента 30 лет вследствие тромбоза верхнего сагиттального (симптом «плотного треугольника») и левого поперечного синусов (дебют с громкоподобной головной боли с последующим развитием левостороннего гемипареза); *г* — субкортикальные паренхиматозные кровоизлияния с прорывом крови в межполушарную щель в сочетании с субдуральной гигромой у пациентки 58 лет с тромбозом верхнего сагиттального синуса неизвестной этиологии (дебют с правостороннего гемипареза); *д* — см. рис. 2; *е* — паренхиматозное кровоизлияние и двусторонние субдуральные гигромы у пациента 61 года с тромбозом верхнего сагиттального синуса неизвестной этиологии (дебют со слабости в левых конечностях с дальнейшим развитием рефрактерного эпилептического статуса); *ж* — многофокусное паренхиматозное кровоизлияние у пациента 65 лет вследствие тромбоза верхнего сагиттального и правого поперечного синусов (дебют с афазии) — обширная зона кистозно-глиозных изменений в правом полушарии обусловлена перенесенным атеротромботическим инсультом; *з* — двусторонние многофокусные паренхиматозные кровоизлияния у пациентки 25 лет вследствие тромбоза верхнего сагиттального синуса, развившегося через 10 дней после родов (дебют с головной боли с дальнейшим возникновением слабости в правых конечностях и последующим развитием рефрактерного эпилептического статуса)

Fig. 1. Computed tomography scans of the brain in patients with hemorrhagic manifestations of CVT.

a — small cortical parenchymal hemorrhage in 17-year-old female due to superior sagittal sinus thrombosis in the early postpartum (presented with acute-onset right hemiparesis and subsequent seizure); *b* — left temporal lobe hemorrhagic infarct in 43-year-old female due to left transverse sinus thrombosis after an acute respiratory viral infection (presented with headache and seizure); *c* — convexity subarachnoid hemorrhage in 30-years-old male due to superior sagittal (“dense vein sign”) and left transverse sinus thrombosis (presented with thunderclap headache and subsequent left hemiparesis); *d* — subcortical parenchymal hemorrhages extending into the interhemispheric fissure and subdural hygroma in 58-years-old female due to superior sagittal sinus thrombosis of unknown etiology (presented with right hemiparesis); *e* — see fig. 2; *f* — parenchymal hemorrhage and bilateral subdural hygromas in 61-years-old male due to superior sagittal sinus thrombosis of unknown etiology (presented with weakness in the left extremities and subsequent refractory status epilepticus); *g* — multifocal parenchymal hemorrhage in 65-years-old male due to superior sagittal and right transverse sinus thrombosis (presented with aphasia) — massive zone of gliosis and cyst in the right hemisphere due to atherothrombotic stroke; *h* — bilateral multifocal parenchymal hemorrhages in 25-years-old female due to superior sagittal sinus thrombosis that developed in 10 days after giving birth (presented with headache and subsequent weakness in the right extremities and refractory status epilepticus)

Для пациентов со вторичным супратенториальным ВМК, связанным, как правило, с тромбозом верхнего сагиттального синуса, характерно развитие судорожного синдрома [20, 21]. К ФР эпилептических приступов при ЦВТ относятся: женский пол, наличие очагового неврологического дефицита и измененного сознания, тромбоз верхнего

сагиттального синуса и корковых вен, а также геморрагический инфаркт [22]. Кроме того, для таких пациентов характерен высокий риск возникновения рефрактерного эпилептического статуса. В целом эпилептический статус развивается у 18% больных ЦВТ [23]. У каждого десятого пациента с ЦВТ развиваются поздние (более чем через 7 дней

Таблица 2. Клинические проявления ЦВТ в зависимости от локализации тромбоза

Table 2. Clinical signs of CVT depending on thrombosis localization

Локализация тромбоза (доля пациентов)	Клиническая картина
Поперечный синус (44–73%)	Если изолированный без инфаркта — бессимптомно или головная боль Судороги Контралатеральные пирамидные симптомы Если левый поперечный синус с венозным инфарктом и окклюзией вены Лаббе — афазия Если распространяется на смежные синусы — внутричерепная гипертензия, нарушение сознания, очаговые неврологические симптомы и поражение черепных нервов Если распространяется на мозжечковые вены — головная боль, рвота и атаксия
Верхний сагиттальный синус (39–62%)	Головная боль Нарушение зрения Судороги Очаговые симптомы вследствие венозного инфаркта (поражение черепных нервов, афазия, гемипарез, гемипарестезия или гемипарез) Изолированные психиатрические симптомы (редко)
Сигмовидный синус (40–47%)	Боль в области сосцевидного отростка Комбинированное поражение VI, VII и VIII черепных нервов
Глубокая венозная система (11%)	Нарушение психического статуса — снижение уровня бодрствования Диффузная энцефалопатия или кома Двигательный дефицит (двусторонний или флуктуирующий альтернирующий парез)
Корковые вены (4–17%)	Очаговые неврологические симптомы в соответствии с локализацией Судороги.
Кавернозный синус (1,3–1,7%)	Головная боль, орбитальная боль, хемоз, экзофтальм, поражение черепных нервов (III, IV, VI и первая ветвь V) Лихорадка (при септическом тромбозе)

Таблица 3. Шкала тяжести ЦВТ (CVT-GS)

Table 3. CVT grading scale (CVT-GS)

Параметр	Баллы
Размер паренхиматозного поражения >6 см	3
Двусторонний симптом Бабинского	3
Мужской пол	2
Паренхиматозное кровоизлияние	2
Уровень сознания:	
ясное	0
оглушение	1
сопор	2
кома	3

Интерпретация результатов		
Тяжесть ЦВТ по шкале CVT-GS	30-дневная летальность, %	30-дневный функциональный дефицит >2 баллов по шкале Рэнкин, %
Легкая (0–2 балла)	0,4	6,8
Средняя (3–7 баллов)	9,9	34,5
Тяжелая (8–13 баллов)	61,4	97,7

от момента постановки диагноза) судороги, одним из ФР которых служит ВМК [24].

У части пациентов с ЦВТ, особенно при тромбозе нескольких синусов, глубоких вен, двустороннем паренхиматозном поражении, диффузном отеке и дислокации, развивается кома; треть из этих пациентов умирают, а треть — достигают полного восстановления [25]. Наличие паренхиматозного кровоизлияния фигурирует в качестве одного из пунктов оценки исхода заболевания у пациентов с ЦВТ по шкале CVT-GS (Cerebral Venous Thrombosis Grading Scale; табл. 3) [26].

«Красные флаги» и стратификация риска

При сборе анамнеза следует обращать внимание на ФР, перечисленные в табл. 1. Подозрение в отношении ЦВТ должны вызывать следующие характеристики головной боли (имеются у 63% пациентов): новая для пациента головная боль, ее громкоподобный характер, односторонность, усиление в положении лежа, при физической нагрузке и маневре Вальсальвы, нарастание и рефрактерность к обычным обезболивающим. К «красным флагам» относится также наличие изолированной рвоты, судорог, поведенческих изменений, спутанности/амнезии, зрительных нарушений, лихорадки, ригидности, отека диска зрительного нерва и очаговых неврологических симптомов [19].

Для стратификации риска ЦВТ предложена следующая шкала: судороги в дебюте (4 балла), тромбофилия (4 балла), прием оральных контрацептивов (2 балла), продолжительность симптомов >6 дней (2 балла), сильнейшая в жизни головная боль (1 балл) и очаговый неврологический дефицит при поступлении (1 балл). Сумма 0–2 балла определяет низкую, а ≥6 баллов — высокую вероятность ЦВТ. Учет концентрации D-димера (>500 нг/мл) позволяет улучшить прогнозирование [27].

Приводим клиническое наблюдение развития ВМК на фоне ЦВТ.

Пациентка А., 34 лет, принимала гормональные контрацептивы. В день заболевания у нее внезапно возникла интенсивная головная боль,

на следующий день развились речевые нарушения. С подозрением на инсульт больная госпитализирована в первичное сосудистое отделение, где произошел эпилептический припадок, после которого к клиническим проявлениям присоединилась слабость в правых конечностях. На 4-й день заболевания больная переведена в региональный сосудистый центр. При поступлении наблюдались выраженная сенсомоторная афазия и легкий правосторонний гемипарез. Результаты нейровизуализации (4-е сутки) представлены на рис. 2. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга (рис. 2, а) видна внутримозговая гематома левой теменной доли с выраженным перифокальным отеком, на КТ-ангиограмме (рис. 2, б) — дефект контрастирования левого поперечного синуса. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) на T1-взвешенном изображении (T1-ВИ; рис. 2, в), изображении, полученном с применением последовательности FLAIR (рис. 2, г), и на T2-ВИ (рис. 2, д) также визуализируется внутримозговая гематома левой теменной доли, виден тромб в левом поперечном синусе. При трехмерной времяпролетной ангиографии (3D-TOF; рис. 2, е) на ангиограмме отсутствует сигнал от кровотока левого поперечного синуса. С момента поступления в региональный сосудистый центр пациентка получала терапевтическую дозу низкомолекулярного гепарина. Через 12 дней она была переведена в отделение медицинской реабилитации с регрессом двигательных нарушений и сохраняющейся легкой афазией. С целью вторичной профилактики назначен варфарин с целевым международным нормализованным отношением (МНО) 2,0–3,0.

Диагностика

Верификация ЦВТ как причины ВМК представляет собой непростую клиническую задачу. Так, лишь у четверти пациентов имеются прямые признаки тромбоза на компьютерных томограммах: симптом «плотного треугольника» (при тромбозе верхнего сагиттального синуса), симптом «пустой дельты» (тромб, окруженный коллатеральными венами стенки синуса после введения контрастного вещества) и «симптом струны» (тромбоз корковых или глубоких вен), а также гиператтенуация тромбированного синуса [28, 29]. Подозрительными в отношении венозного генеза являются двусторонние или множественные ВМК [12].

КТ-венография является чувствительным методом для верификации ЦВТ и целесообразна при недоступности МРТ или наличии противопоказаний к ее проведению. Однако следует отметить, что диагностическая значимость КТ-венографии как единственного метода диагностики ограничена, поскольку наличие анатомических вариантов (атрезия, гипоплазия, асимметрия, пахионовы грануляции, септы) может имитировать тромбоз [28, 30].

При проведении МРТ T1- и T2-ВИ могут демонстрировать ложноот-

рицательный результат в острой фазе (первые 5 дней), поэтому целесообразно использование МР-последовательностей T2* или SWI (SWAN), которые позволяют визуализировать тромб в виде гипоинтенсивной зоны [31]. В подострую фазу (5–15 дней) тромб становится гиперинтенсивным на T1- и T2-ВИ. В хронической фазе (>15 дней) тромб гомогенен и интенсивность сигнала на всех последовательностях снижается [32].

Важный МРТ-феномен при ЦВТ — вазогенный и цитотоксический отек (часто в сочетании). В случае ВМК МРТ-картина нередко демонстрирует двусторонние кровоизлияния, мультифокальные геморагии или геморагические инфаркты, нетипичные для поражения артериального русла. При этом локализация паренхиматозного поражения может указывать на локализацию венозного тромбоза. Например, вовлечение в патологический процесс лобной, теменной и затылочной долей типично для тромбоза верхнего сагиттального синуса, а поражение височной доли — для тромбоза поперечного и сигмовидного синуса. В случае обнаружения отека или кортикального/субкортикального локального кровоизлияния необходимо оценить интенсивность сигнала близлежащих корковых вен, особенно при несоответствии поражения артериальному бассейну [12, 30].

Использование МР-ангиографии в качестве единственной методики не рекомендуется. Контрастная МР-ангиография обладает более высокой чувствительностью в сравнении с времяпролетной [33].

Субтракционная дигитальная ангиография должна оставаться резервным методом и использоваться при противоречивости результатов КТ и МРТ, для исключения артериовенозных фистул или при планировании эндоваскулярного вмешательства [34].

Определение уровня D-димера целесообразно до нейровизуализации у пациентов с предполагаемым ЦВТ, за ис-

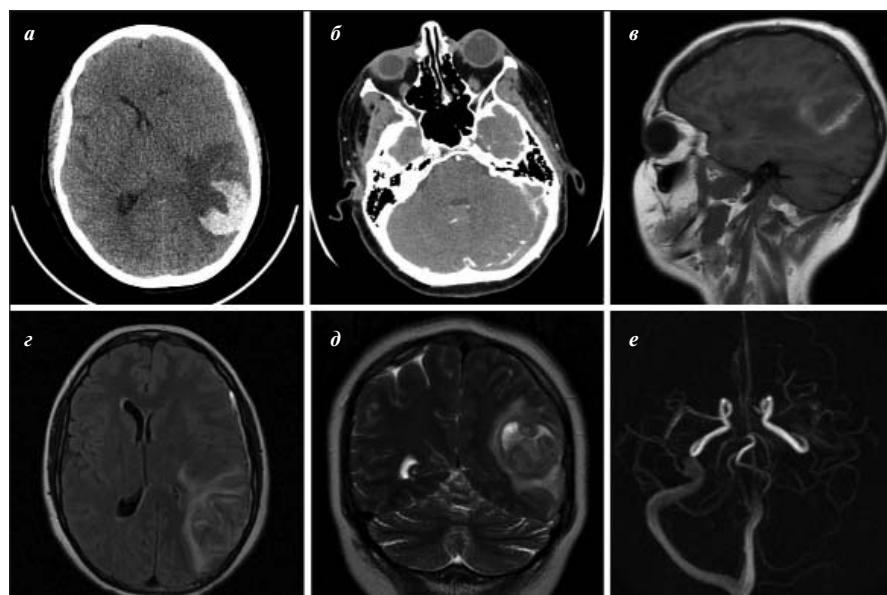


Рис. 2. ВМК на фоне тромбоза левого поперечного синуса у пациентки А., 34 лет. Объяснение в тексте

Fig. 2. Intracerebral hemorrhage due to left transverse sinus thrombosis in the 34-years-old female patient A. Explanation is in the text

ключением изолированной головной боли и длительности симптомов >1 нед. Поиск тромбофилии у пациентов с ЦВТ не целесообразен, но может быть выполнен у больных с высокой вероятностью ее наличия (персональный и/или семейный анамнез венозных тромбозов, молодой возраст, отсутствие транзиторных и перманентных ФР). Рутинный поиск скрытых злокачественных новообразований не рекомендуется [35].

Лечение

В соответствии с рекомендациями Европейского общества инсульта (European Stroke Organisation, ESO) 2017 г. пациенты с ЦВТ, в том числе при развитии ВМК, должны получать гепаринотерапию в полноразовом (терапевтическом) режиме. При этом предпочтительно использовать низкомолекулярные гепарины (НМГ), за исключением ситуаций, когда они противопоказаны (почечная недостаточность) или требуется быстрая нейтрализация антикоагулянтного эффекта (необходимость нейрохирургического вмешательства). При беременности или после родов могут использоваться только НМГ [35].

Декомпрессивная операция может потребоваться пациентам с дислокационным синдромом (височно-тенториальное вклинение, срединное смещение >5 мм, ишемия в бассейне задней мозговой артерии, стойкое повышение внутричерепного давления >20 см вод. ст.) [4, 35]. В данном случае начало/возобновление введения антикоагулянтов возможно через 24–48 ч [36].

Во время как антикоагулянтная терапия направлена на предотвращение прогрессирования тромба и ускорение его лизиса, целью эндоваскулярного лечения служит быстрое уменьшение массы тромба путем введения фибринолитических агентов или механического удаления. Небольшие нерандомизированные исследования и серии клинических наблюдений демонстрируют частоту реканализации 70–90% при частоте ВМК около 10% [37, 38]. Однако в исследовании TO-ACT (Thrombolysis or Anticoagulation for Cerebral Venous Thrombosis; n=67) эндоваскулярное лечение – тромбэктомия и/или локальный тромболизис (показанием к которому служило наличие по крайней мере одного ФР плохого исхода: нарушение психического статуса, кома, ВМК, тромбоз глубокой венозной системы) – в сочетании со стандартной помощью не позволило улучшить функциональный исход пациентов, что может быть связано с небольшой выборкой [39]. В серии клинических наблюдений показано, что выполнение тромбэктомии при помощи стент-ретривера в сочетании с пролонгированным локальным тромболизисом может быть безопасным и эффективным методом лечения тяжелого геморрагического ЦВТ при неэффективности внутривенной антикоагуляции [40]. Таким образом, в настоящее время эндоваскулярное лечение не рассматривается в качестве рутинного метода у пациентов с ЦВТ, но может быть целесообразно при высоком риске неблагоприятного клинического исхода [4].

Назначение противоэпилептических препаратов целесообразно только при наличии судорог. При эпилептических припадках, связанных с отеком мозга, инфарктом или ВМК, срок приема препарата должен составлять не менее 1 года [4].

Вторичная профилактика

Пациентам, перенесшим ЦВТ, для профилактики рецидива тромбоза и других венозных тромбоэмболических событий рекомендуется прием оральных антикоагулянтов (ОАК; варфарин) с целевым МНО 2,0–3,0 в течение 3–12 мес. Пациенты с рецидивирующими венозными тромбозами или протромботическим состоянием (дефицит протеинов С и S, антитромбина III, антифосфолипидный синдром) с высоким тромботическим риском могут нуждаться в постоянной терапии.

На момент написания документа ESO и Европейской академии неврологии (European Academy of Neurology, EAN) [41] не рекомендовалось использовать прямые ОАК (ПОАК), особенно в острую фазу заболевания. Это было обусловлено очень низким уровнем доказательности, связанным с тем, что единичные исследования, в которых оценивались безопасность и эффективность данных препаратов, имели небольшой размер и наблюдательный характер [42, 43]. В 2019 г. опубликованы результаты единственного на настоящий момент рандомизированного клинического исследования по сравнению эффективности варфарина и ПОАК во вторичной профилактике ЦВТ RE-SPECT CVT (A Clinical Trial Comparing Efficacy and Safety of Dabigatran Etxilate With Warfarin in Patients With Cerebral Venous and Dural Sinus Thrombosis) [44]. В исследование включались пациенты с острым ЦВТ, имевшие стабильное клиническое состояние после 5–15 дней парентерального лечения гепарином, не включались больные с инфекционным или травматическим характером заболевания. Рандомизированные 120 пациентов получали дабигатран 150 мг 2 раза в день или варфарин с целевым МНО 2–3 (1:1) в течение 24 нед. Оценка первичного исхода проводилась по числу новых венозных тромбоэмболических событий (повторные ЦВТ, тромбозы глубоких вен конечностей, тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз селезеночной вены) и больших кровотечений на протяжении периода исследования. Вторичный исход включал церебральную венозную реканализацию и клинически значимые небольшие кровотечения. Средний возраст пациентов составил 45 лет, 55% были женщинами. Средняя продолжительность лечения составила 22 нед в группе дабигатрана и 23 нед в группе варфарина. Геморрагические паренхиматозные очаги наблюдались у 30% пациентов в группе дабигатрана и у 32% больных в группе варфарина. Ни в одной из групп не зафиксировано повторных венозных тромбоэмболических событий. У одного пациента (1,7%) в группе дабигатрана развилось большое (кишечное) кровотечение, у двоих (3,3%) в группе варфарина отмечались внутричерепные кровотечения. Еще у одного пациента в группе варфарина возникло клинически значимое небольшое кровотечение. Реканализация наступила у 35 (60%) пациентов в группе дабигатрана и у 35 (67%) – в группе варфарина. Таким образом, исследование показало, что при приеме ОАК пациенты с ЦВТ имеют низкий риск повторных тромбоэмболических событий и риск кровотечений одинаков для обоих препаратов. В 2020 г. опубликован систематический обзор и метаанализ, который включал данные RESPECT-CVT и пяти наблюдательных исследований (всего 151 пациент) [45]. Проанализированы исследования A. Lurkin и соавт. [46] (2019 г.; n=41: варфарин – 25 vs апиксабан – 1, дабигатран – 2 и ривароксабан – 13), M. Wasay и соавт. [47] (2019 г.; n=111: варфарин – 66 vs дабигатран – 9

и ривароксабан — 36); C. Geisbüsch и соавт. [42] (2014 г.; n=16: варфарин — 9 vs ривароксабан — 7); C. Herweh и соавт. [48] (2015 г.; n=95: варфарин vs не уточненный ПОАК), J. Wells и соавт. [49] (2019 г.; n=29: варфарин — 19 vs апиксабан — 8 и ривароксабан — 2). На основании представленного мета-анализа нельзя исключить, что ПОАК могут служить эффективной и безопасной альтернативой варфарину во вторичной профилактике ЦВТ.

Сроки перехода с парентерального введения антикоагулянтов на пероральный прием не регламентированы, но логичным представляется подход, использованный в исследовании RESPECT-CVT, — через 1–2 нед ЦВТ при стабильном клиническом состоянии.

Длительность антикоагулянтной профилактики варьирует от 3 до 12 мес [35]. В соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации и Американской ассоциации по изучению инсульта (American Heart Association / American Stroke Association, АНА/ААА) 2011 г. [50] пациенты с единственным эпизодом ЦВТ и транзиторными ФР (дегидратация, прием оральных контрацептивов, инфекция, травма, операция) должны получать ОАК в течение 3–6 мес; пациенты с единственным эпизодом ЦВТ, причина которого осталась неизвестна, — 6–12 мес; пациенты с двумя и более эпизодами ЦВТ или при наличии одного эпизода в сочетании с протромботическим статусом высокого риска — в течение всей жизни.

Лечебно-диагностический алгоритм, предложенный L. Ulivi и соавт. [4], с некоторыми изменениями представлен на рис. 3.

Прогноз и исходы

Пациенты с ЦВТ в целом характеризуются хорошим прогнозом — полного клинического восстановления достигают 3/4 больных, однако 15% пациентов умирают или теряют независимость [7]. У части выживших пациентов могут сохраняться депрессия или тревога, а также когнитивные нарушения [51]. Риск рецидива ЦВТ составляет 2–7% [7]; он более высок у пациентов с тромбофилией и при отказе от приема оральных антикоагулянтов [50]. Общая частота реканализации при приеме антикоагулянтов составляет 85% [52]. Полная реканализация ассоциирована с благоприятным клиническим исходом [53]. Венозная реканализация начинается в первые 8 дней терапевтической антикоагуляции у большинства пациентов с ЦВТ и ассоциирована с ранним регрессом негеморрагических очагов, включая венозные инфаркты. Персистирующая на 8-й день окклюзия сопряжена с увеличением негеморрагических очагов [54]. Реканализация продолжается до 11 мес, а предикторами

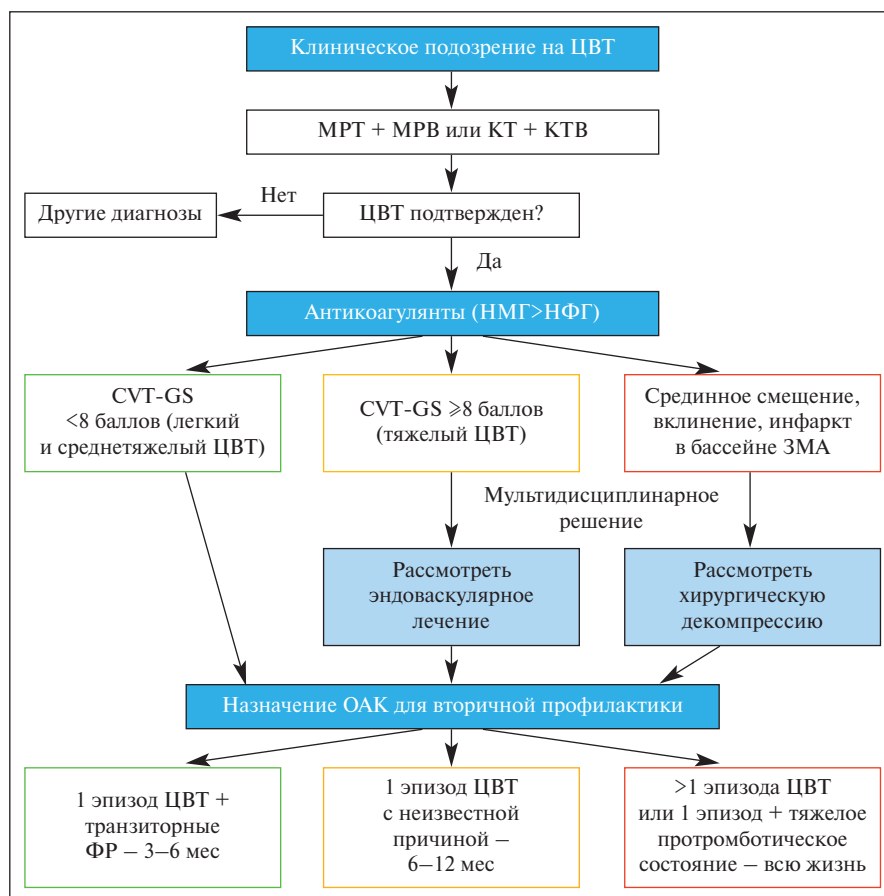


Рис. 3. Лечебно-диагностический алгоритм при ЦВТ.

MPB — магнитно-резонансная венография; КТВ — компьютерно-томографическая венография; НФГ — нефракционированный гепарин; ЗМА — задняя мозговая артерия

Fig. 3. Diagnostic and treatment algorithm in CVT

полной реканализации служат возраст до 50 лет и изолированный тромбоз верхнего сагиттального синуса [55].

Заключение

Таким образом, ЦВТ представляет собой важную причину внутричерепных кровоизлияний, особенно у молодых пациентов. Для своевременной диагностики ЦВТ необходим учет ФР, особенностей клинической картины и проведение мультимодальной нейроангиовизуализации. Клиническая картина и течение ЦВТ чрезвычайно вариабельны: множество факторов детерминируют проявления заболевания, варьирующие от головной боли до дислокационного синдрома или эпилептического статуса. Своевременное парентеральное введение антикоагулянтов с преимуществом НМГ является важнейшим элементом терапии ЦВТ, в том числе при наличии геморрагических проявлений. При тяжелом течении геморрагического ЦВТ единственным способом сохранения жизни больного может быть эндоваскулярное лечение. Пациенты, перенесшие тромбоз, нуждаются во вторичной антикоагулянтной профилактике, длительность которой зависит от причины заболевания. При своевременном лечении и адекватной профилактике ЦВТ характеризуется хорошим ближайшим и отдаленным прогнозом.

1. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Aug 23;19(10):74. doi: 10.1007/s11910-019-0988-x
2. Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke.* 2012 Dec;43(12):3375-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.671453. Epub 2012 Sep 20.
3. Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, Kleinig T. Cerebral venous sinus thrombosis incidence is higher than previously thought: a retrospective population-based study. *Stroke.* 2016;47(9):2180-2. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013617
4. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, et al. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Pract Neurol.* 2020;20(5):356-67. doi: 10.1136/practneurol-2019-002415
5. Coutinho JM, Zuurbier SM, Stam J. Declining mortality in cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Stroke.* 2014;45(2014):1338-41. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004666
6. Green M, Styles T, Russell T, et al. Non-genetic and genetic risk factors for adult cerebral venous thrombosis. *Thromb Res.* 2018;169:15-22. doi: 10.1016/j.throm-res.2018.07.005
7. Ferro JM, Canhao P, Stam J, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004;35:664-70. doi: 10.1161/01.STR.0000117571.76197.26
8. Afifi K, Bellanger G, Buyck PJ, et al. Features of intracranial hemorrhage in cerebral venous thrombosis. *J Neurol.* 2020;267(11):3292-8. doi: 10.1007/s00415-020-10008-0
9. Mowla A, Shakibajahromi B, Shahjouei S, et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with SARS-CoV-2; a multinational case series. *J Neurol Sci.* 2020;419:117183. doi: 10.1016/j.jns.2020.117183
10. Klein DE, Libman R, Kirsch C, Arora R. Cerebral venous thrombosis: A typical presentation of COVID-19 in the young. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104989. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104989
11. Medicherla CB, Pauley RA, de Havenon A, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Neuroophthalmol.* 2020. doi: 10.1097/WNO.0000000000001122
12. Pongmoragot J, Saposnik G. Intracerebral hemorrhage from cerebral venous thrombosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14(4):382-9. doi: 10.1007/s11883-012-0260-1
13. Sader N, de Lotbiniere-Bassett M, Tso MK, Hamilton M. Management of Venous Sinus Thrombosis. *Neurosurg Clin N Am.* 2018;29(4):585-94. doi: 10.1016/j.nec.2018.06.011
14. Breteau G, Mounier-Vehier F, Godefroy O, et al. Cerebral venous thrombosis 3-year clinical outcome in 55 consecutive patients. *J Neurol.* 2003;250:29-35. doi: 10.1007/s00415-003-0932-4
15. Kumral E, Polat F, Uzunköprü C, et al. The clinical spectrum of intracerebral hematoma, hemorrhagic infarct, non-hemorrhagic infarct, and non-lesional venous stroke in patients with cerebral sinus-venous thrombosis. *Eur J Neurol.* 2012;19(4):537-43. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03562.x
16. Girot M, Ferro JM, Canhao P, et al., ISCVT Investigators. Predictors of outcome in patients with cerebral venous thrombosis and intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2007;38:337-42. doi: 10.1161/01.STR.0000254579.16319.35
17. Silvius SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(9):555-65. doi: 10.1038/nrneurol.2017.104
18. Duman T, Uluduz D, Midi I, et al. A multicenter study of 1144 patients with cerebral venous thrombosis: the VENOST study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(8):1848-57. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.020
19. Garcia-Azorin D, Monje MHG, Gonzalez-Garcia N, et al. Presence of red flags in patients with cerebral venous sinus thrombosis admitted to the emergency department because of headache: A STROBE compliant cohort-study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(29):e20900. doi: 10.1097/MD.00000000000020900
20. Ferro JM, Canhao P, Bousser MG, et al. ISCVT Investigators. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. *Stroke.* 2008;39(4):1152-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.487363
21. Mahale R, Mehta A, John AA, et al. Acute seizures in cerebral venous sinus thrombosis: what predicts it? *Epilepsy Res.* 2016;123(2016):1-5. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.01.011
22. Uluduz D, Midi I, Duman T, et al. Epileptic seizures in cerebral venous sinus thrombosis: Subgroup analysis of VENOST study. *Seizure.* 2020;78:113-7. doi: 10.1016/j.seizure.2020.02.017
23. Kalita J, Misra UK, Singh VK, Dubey D. Predictors and outcome of status epilepticus in cerebral venous thrombosis. *J Neurol.* 2019;266(2):417-25. doi: 10.1007/s00415-018-9145-8
24. Sanchez van Kammen M, Lindgren E, Silvius SM, et al. Late seizures in cerebral venous thrombosis. *Neurology.* 2020;95(12):e1716-e1723. doi: 10.1212/WNL.0000000000010576
25. Kowoll CM, Kaminski J, Weiss V, et al. Severe cerebral venous and sinus thrombosis: clinical course, imaging correlates, and prognosis. *Neurocrit Care.* 2016;25(3):392-9. doi: 10.1007/s12028-016-0256-8
26. Barboza MA, Chiquete E, Arauz A, et al. A Practical Score for Prediction of Outcome After Cerebral Venous Thrombosis. *Front Neurol.* 2018;9:882. doi: 10.3389/fneur.2018.00882
27. Heldner MR, Zuurbier SM, Li B, et al. Prediction of cerebral venous thrombosis with a new clinical score and D-dimer levels. *Neurology.* 2020;95(7):e898-e909. doi: 10.1212/WNL.0000000000009998
28. Buyck PJ, de Keyser F, Vanneste D, et al. CT density measurement and H:H ratio are useful in diagnosing acute cerebral venous sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:1568-72. 2013 Aug;34(8):1568-72. doi: 10.3174/ajnr.A3469. Epub 2013 Mar 7.
29. Van Dam LF, van Walderveen MAA, Kroft LJM, et al. Current imaging modalities for diagnosing cerebral vein thrombosis — A critical review. *Thromb Res.* 2020;189:132-9. doi: 10.1016/j.thromres.2020.03.011
30. Canedo-Antelo M, Baleato-Gonzalez S, Mosqueira AJ, et al. Radiologic Clues to Cerebral Venous Thrombosis. *Radiographics.* 2019;39(6):1611-28. doi: 10.1148/rg.2019190015
31. Idubai A, Boukobza M, Crassard I, et al. MRI of clot in cerebral venous thrombosis: high diagnostic value of susceptibility-weighted images. *Stroke.* 2006 Apr;37(4):991-5. doi: 10.1161/01.STR.0000206282.85610.ae. Epub 2006 Feb 16.
32. Wasay M, Azeemuddin M. Neuroimaging of cerebral venous thrombosis. *J Neuroimaging.* 2005;15:118-28. doi: 10.1111/j.1552-6569.2005.tb00296.x
33. Rollins N, Ison C, Reyes T, Chia J. Cerebral MR venography in children: comparison of 2D time-of-flight and gadolinium-enhanced 3D gradient-echo techniques. *Radiology.* 2005 Jun;235(3):1011-7. doi: 10.1148/radiol.2353041427. Epub 2005 Apr 28.
34. Conforto AB, Nader SN, Puglia Junior P, et al. Dural arteriovenous fistula and cerebral venous thrombosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015 Jun;73(6):548. doi: 10.1590/0004-282X20150050
35. Ferro JM, Bousser MG, Canhao P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis — endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol.* 2017 Oct;24(10):1203-13. doi: 10.1111/ene.13381. Epub 2017 Aug 20.
36. Salottolo K, Bartt R, Frei DF, et al. Timing of Anticoagulation in Patients with Cerebral Venous Thrombosis Requiring Decompressive Surgery: Systematic Review of the Literature and Case Series. *World Neurosurg.* 2020;137:408-14. doi: 10.1016/j.wneu.2020.02.084

37. Siddiqui FM, Dandapat S, Banerjee C, et al. Mechanical thrombectomy in cerebral venous thrombosis: systematic review of 185 cases. *Stroke*. 2015 May;46(5):1263-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007465. Epub 2015 Apr 21.
38. Ilyas A, Chen C-J, Raper DM, et al. Endovascular mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review. *J Neurointerv Surg*. 2017 Nov;9(11):1086-1092. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012938. Epub 2017 Feb 17.
39. Coutinho JM, Zuurbier SM, Bousser MG, et al.; TO-ACT investigators. Effect of Endovascular Treatment With Medical Management vs Standard Care on Severe Cerebral Venous Thrombosis: The TO-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):966-73. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1022
40. Wang Y, Zhao C, Huang D, et al. Stent retriever thrombectomy combined with long-term local thrombolysis for severe hemorrhagic cerebral venous sinus thrombosis. *Exp Ther Med*. 2020 Nov;20(5):66. doi: 10.3892/etm.2020.9194. Epub 2020 Sep 9.
41. Ferro JM, Bousser MG, Canhao P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – Endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur Stroke J*. 2017;2(3):195-221. doi: 10.1177/2396987317719364
42. Geisbüsch C, Richter D, Herweh C, et al. Novel factor xa inhibitor for the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis: first experience in 7 patients. *Stroke*. 2014 Aug;45(8):2469-71. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006167. Epub 2014 Jun 24.
43. Mendonca MD, Barbosa R, Cruz-E-Silva V, et al. Oral direct thrombin inhibitor as an alternative in the management of cerebral venous thrombosis: a series of 15 patients. *Int J Stroke*. 2015 Oct;10(7):1115-8. doi: 10.1111/ijss.12462. Epub 2015 Feb 24.
44. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, et al. Safety and Efficacy of Dabigatran Etexilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019 Sep 3;76(12):1457-65. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2764. Online ahead of print.
45. Lee GKH, Chen VH, Tan CH, et al. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with vitamin K antagonist in cerebral venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):724-31. doi: 10.1007/s11239-020-02106-7
46. Lurkin A, Derex L, Fambrini A, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2019;48(1-2):32-7. doi: 10.1159/000502454. Epub 2019 Sep 3.
47. Wasay M, Khan M, Rajput HM, et al. New Oral Anticoagulants versus Warfarin for Cerebral Venous Thrombosis: A Multi-Center, Observational Study. *J Stroke*. 2019 May;21(2):220-3. doi: 10.5853/jos.2019.00150. Epub 2019 May 31.
48. Herweh C, Griebel M, Geisbüsch C, et al. Frequency and temporal profile of recanalization after cerebral vein and sinus thrombosis. *Eur J Neurol*. 2016 Apr;23(4):681-7. doi: 10.1111/ene.12901. Epub 2015 Nov 19.
49. Wells J, Ehrlich M, Johansen M, et al. Novel Oral Anticoagulants (NOACs) vs. Warfarin in the Treatment of Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST): a retrospective study of functional and radiographic outcomes among patients enrolled in BEAST (Biorepository to Establish the Aetiology of Sinovenous Thrombosis) at UVA. *Neurology*. 2019;92(15 Suppl).
50. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:1158-92. doi: 10.1161/STR.0b013e31820a8364
51. De Bruijn SF, Budde M, Teunisse S, et al. Long-term outcome of cognition and functional health after cerebral venous sinus thrombosis. *Neurology*. 2000;54:1687-9. doi: 10.1212/WNL.54.8.1687
52. Aguiar de Sousa D, Lucas Neto L, Canhao P, Ferro JM. Recanalization in Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 2018;49(8):1828-35. doi:10.1161/STROKEAHA.118.022129
54. Rezoagli E, Martinelli I, Poli D, et al. The effect of recanalization on long-term neurological outcome after cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2018;16(4):718-24. doi: 10.1111/jth.13954
55. Aguiar de Sousa D, Lucas Neto L, Arauz A, et al. Early Recanalization in Patients With Cerebral Venous Thrombosis Treated With Anticoagulation. *Stroke*. 2020;51(4):1174-81. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028532
56. Arauz A, Vargas-Gonzalez JC, Arguelles-Morales N, et al. Time to recanalization in patients with cerebral venous thrombosis under anticoagulation therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Mar;87(3):247-51. doi.org/10.1136/jnnp-2014-310068. Epub 2015 Mar 23.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.10.2020/17.11.2020/20.11.2020

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

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

Ассоциация полиморфного маркера Val158Met гена *COMT* с депрессией в открытой популяции 25–44 лет (международная программа ВОЗ MONICA, эпидемиологическое исследование)

Гафаров В.В.^{1,2}, Громова Е.А.^{1,2}, Панов Д.О.^{1,2}, Максимов В.Н.¹, Гагулин И.В.^{1,2}, Гафарова А.В.^{1,2}

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

²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск

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

Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфного маркера Val158Met гена *COMT* с депрессией в открытой популяции 25–44 лет.

Пациенты и методы. В рамках скрининга (бюджетная тема ГЗ №0324-2018-0001, рег. № АААА-А17-117112850280-2), проведенного в 2013–2016 гг., была обследована репрезентативная выборка лиц 25–44 лет из населения Октябрьского района г. Новосибирска (427 мужчин, средний возраст – $34 \pm 0,4$ года, респонс – 71%; 548 женщин, средний возраст – $35 \pm 0,4$ года, респонс – 72%). Участники скрининга помимо стандартного эпидемиологического обследования прошли психологическое тестирование, в котором определялся уровень депрессии. Из участников исследования была случайным образом сформирована когорта, в нее вошли 224 мужчины и 217 женщин, которым было проведено генотипирование полиморфизма Val158Met (rs4680) гена *COMT*. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона. Значимость во всех видах анализа была принята при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. В открытой популяции населения 25–44 лет распространенность высокого уровня депрессии (ВД) составила 13,2%, среднего уровня – 24,4%. Среди носителей генотипа G/G гена *COMT* ВД встречался чаще (61,8%), чем среди носителей генотипа A/A (38,2%; $\chi^2=6,097$; $df=2$; $p=0,047$); также у носителей аллеля G (55,3%) чаще наблюдался ВД, в сравнении с носителями аллеля A (44,7%; $\chi^2=5,408$; $df=1$; $p=0,02$). Среди мужчин – носителей генотипа A/A гена *COMT* ВД встречалась реже (15,8%), чем среди носителей генотипа G/A (84,2%; $\chi^2=4,603$; $df=1$; $p=0,032$). У носительниц генотипа G/G чаще диагностировали ВД (65,5%), чем у носительниц генотипа A/A (34,5%; $\chi^2=4,769$; $df=1$; $p=0,029$). Аллель G (58,2%) чаще встречался среди женщин с ВД, чем аллель A (41,8%; $\chi^2=6,658$; $df=2$; $p=0,01$). На логистической регрессионной модели показано, что генотип Val/Val гена *COMT* в популяции [относительный риск (ОР) 1,594], а также аллель G (Val) как в популяции (ОР=1,378), так и среди женщин (ОР=1,557) повышает риск возникновения депрессии.

Заключение. Полученные данные позволяют предполагать, что полиморфный маркер G/G гена *COMT* может быть связан с высоким уровнем депрессии.

Ключевые слова: катехол-О-метилтрансфераза; *COMT*; Val158Met; полиморфные маркеры; депрессия; популяция; мужчины; женщины.

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

Для ссылки: Гафаров ВВ, Громова ЕА, Панов ДО и др. Ассоциация полиморфного маркера Val158Met гена *COMT* с депрессией в открытой популяции 25–44 лет (международная программа ВОЗ MONICA, эпидемиологическое исследование). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):19–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-19-25

Association of polymorphic marker Val158Met of *COMT* gene with depression in an open population 25–44 years old (WHO international program MONICA, epidemiological study)

Gafarov V.V.^{1,2}, Gromova E.A.^{1,2}, Panov D.O.^{1,2}, Maksimov V.N.¹, Gagulin I.V.^{1,2}, Gafarova A.V.^{1,2}

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch, Federal Research Center «Research Institute of Cytology and Genetics» Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk; ²Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Novosibirsk

^{1,2}175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk 630089, Russia

Objective: to investigate the association of the polymorphic marker Val158Met in the catechol-O-methyl transferase (*COMT*) gene with depression in an open population aged 25–44 years.

Patients and methods. A representative sample of the population living in Oktjabr'skij district of Novosibirsk aged 25–44 years (427 men, median age – 34 ± 0.4 years, response rate – 71%; 548 women, median age 35 ± 0.4 years, response rate – 72%) was screened in 2013–2016 (budget framework № 0324-2018-0001, Reg. № АААА-А17-117112850280-2). In addition to the standard epidemiological examination, screening participants underwent psychological testing, which determined the level of depression. Study participants who underwent *COMT* Val158Met (rs4680) polymorphism genotyping were randomly assigned to a cohort of 224 men and 217 women. Pearson's χ^2 test was used to test the statistical significance of differences between these groups; $p \leq 0.05$ was considered statistically significant in all types of analysis.

Results and discussion. In an open population aged 25–44 years, the prevalence of severe depression (SD) was 13.2%, moderate depression – 24.4%. SD was more prevalent in COMT G/G genotype carriers (61.8%), compared to A/A genotype carriers (38.2%; $\chi^2=6.097$; $df=2$, $p=0.047$); the G allele carriers also had a higher prevalence of SD (55.3%), compared to A allele carriers (44.7%; $\chi^2=5.408$; $df=1$; $p=0.02$). SD was less prevalent among male COMT A/A genotype carriers (15.8%), compared to G/A genotype carriers (84.2%; $\chi^2=4.603$; $df=1$; $p=0.032$). SD was more prevalent in female G/G genotype carriers (65.5%), compared to A/A genotype carriers (34.5%; $\chi^2=4.769$; $df=1$; $p=0.029$). The G allele was more common among women with SD (58.2%) than the A allele (41.8%; $\chi^2=6.658$; $df=2$; $p=0.01$). In a logistic regression model, COMT Val/Val genotype in the studied population [Relative risk (RR) 1.594], as well as G (Val) allele in the studied population (RR=1.378) and women (RR=1.557), significantly increased the risk of depression.

Conclusion. The data allows us to assume that COMT G/G polymorphism may be linked to a high depression level.

Keywords: catechol-O-methyl transferase; COMT; Val158Met; polymorphism markers; depression; population; men; women.

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

For reference: Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. Association of polymorphic marker Val158Met of COMT gene with depression in an open population 25–44 years old (WHO international program MONICA, epidemiological study). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(2):19–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-19-25

Депрессия – одно из самых распространенных заболеваний в мире, в настоящее время на земном шаре ею страдают примерно 300 млн человек [1]. Депрессия оказывает сильнейшее воздействие на психологическое, биологическое и социальное состояние человека [2]. Это многофакторное заболевание, обусловленное влиянием как генетических, так и социальных факторов [3]. В среднем, по оценкам разных авторов, вклад наследственности в развитие депрессии колеблется от 35 до 40% [4].

Предполагается, что ключевую роль в развитии депрессии играет дисфункция моноаминов (серотонина, дофамина и норадренина) – нейротрансмиттерных систем мозга человека [5]. В качестве важнейшего регулятора нервной системы выступает дофамин, от которого зависят поведение, вознаграждение [6], принятие решений [7], мотивация, эмоции [8], а также регуляция психомоторных функций [9].

Ген *COMT* (catechol-O-methyltransferase, катехол-О-метилтрансфераза), расположенный на хромосоме 22q11.1-q11.2, принимает участие в дофаминергическом пути и, совместно с другими генами, регулирует концентрацию внеклеточного дофамина [10]. Кодированный им белок отвечает за инактивацию катехоламинов, таких как дофамин, адреналин и норадреналин, катализируя перенос метильной группы с S-аденозилметионина на гидроксильную группу в катехиновом ядре [11]. Ген *COMT* имеет два промотора, регулирующих транскрипцию отдельных мРНК [12], в результате синтезируется два белка *COMT*: растворимый цитоплазматический (S-COMT) и мембранно-связанный (MB-COMT) [13]. MB-COMT экспрессируется преимущественно в мозге человека, тогда как S-COMT – в периферических тканях [12]. Это позволяет предполагать, что именно MB-COMT регулирует концентрацию дофамина, которая в дальнейшем влияет на соответствующие функции мозга. Примечательно, что в результате миссенс-мутации в 4-м экзоне кодона 158 гена *MB-COMT* происходит замена аминокислоты валина на метионин (Val158Met, или 472A>G, или rs4680), которая связана с активностью *COMT* [12]. Оказалось, что гомозиготы Val/Val имеют более высокую стабильность, чем гомозиготы Met/Met, и активность *COMT* у гомозигот Val/Val примерно на 40% выше, чем у гомозигот Met/Met, у которых происходит более медленное «разрушение» до-

фамина в передней коре мозга, тогда как гетерозиготы Val/Met характеризуются промежуточной активностью фермента [14].

Исходя из вышеизложенных предпосылок, целью нашего исследования стал анализ ассоциации между полиморфизмом гена *COMT* и возникновением депрессии в открытой популяции населения г. Новосибирска (возрастная группа 25–44 лет).

Пациенты и методы. В рамках скрининга (бюджетная тема ГЗ № 0324-2018-0001, рег. № АААА-А17-117112850280-2), проведенного в 2013–2016 гг., была обследована репрезентативная выборка населения г. Новосибирска (возрастная группа 25–44 лет; мужчины: $n=427$, средний возраст – $34,0 \pm 0,4$ года, респонс¹ – 71%; женщины: $n=548$, средний возраст – $35,0 \pm 0,4$ года, респонс – 72%).

Участники скрининга помимо стандартного эпидемиологического обследования прошли психологическое тестирование, в котором определялся уровень депрессии (высокий уровень депрессии – ВД, средний уровень депрессии – СД и низкий уровень депрессии – НД). Шкала депрессии (MONICA-MOPSY) была предложена и апробирована ранее в эпидемиологическом исследовании Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) MONICA-psychosocial (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) в 1994 г. Опросник прошел строгую стандартизацию и проверку контроля качества в специализированных европейских центрах. Респонденты самостоятельно заполнили психосоциальный опросник [15].

Из участников исследования была случайным образом сформирована когорта из 224 мужчин и 217 женщин, которым было проведено генотипирование полиморфизма Val158Met (rs4680) гена *COMT* в лаборатории молекулярно-генетических исследований. Генотипирование полиморфизма Val158Met (rs4680) гена *COMT* выполняли по следующей методике. Прямой праймер 5-GGGCCTACTGTGGC-TACTCAGCTGT-3, обратный праймер 5-GGCATGCACAC-CTTGTCTTTCG-3. Условия полимеразной цепной реакции (ПЦР): 95 °C в течение 1 мин; 30 циклов (95 °C – 30 с, 66 °C – 30 с, 72 °C – 30 с). Реакционная смесь объемом

¹Отклик населения на приглашение на обследование.

25 мкл содержала: 1,5 мкл тотальной ДНК; 75 мМ Tris-HCl, pH=9,0; 20 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$; 0,01% Tween-20; по 2 мМ каждого праймера; 2,5 мМ MgCl_2 ; 0,2 мМ каждого из dNTP; 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы. К ПЦР-продуктам добавлялась эндонуклеаза рестрикции AspLEI («СибЭнзим», Россия). Результат оценивался после электрофореза в 4% полиакриламидном геле и окраски 0,1% бромистым этидием. Размер продукта в 148 п. н. соответствовал аллелю А, 126 и 22 п. н. — аллелю G.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS, версия 11.5 [16]. Распределение частот генотипов по исследованному полиморфному локусу проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали: критерий «хи-квадрат» Пирсона (χ^2). Отношение шансов (ОШ) при сравнении групп оценивали как вероятность попадания носителя того или иного аллеля/генотипа в одну из групп сравнения с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) [17]. Для оценки относительного риска (ОР) развития заболевания методом логистической регрессии в качестве ковариат (факторов) использовались генетические параметры (генотипы и аллели), депрессия являлась зависимой переменной [18]. Значимость во всех видах анализа была принята при уровне $p \leq 0,05$ [16].

Результаты. В популяции населения 25–44 лет распространенность ВД составила 13,2%, СД — 24,4%. Среди мужчин ВД определялся у 9%, СД — у 20,9%; среди женщин ВД был у 16,3%, СД — у 26,6% ($\chi^2=18,71$; $df=2$; $p < 0,0001$). В открытой популяции населения 25–44 лет, а также среди мужчин и женщин по отдельности частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs4680 гена *COMT* находятся в равновесии Харди–Вайнберга. Во всех группах наиболее распространенным был генотип G/A (табл. 1).

При распределении частот генотипов гена *COMT* в открытой популяции населения 25–44 лет в сравнении с уровнем депрессии не получено статистически значимых различий (табл. 2). При сравнении аллелей гена *COMT* установлено, что аллель G преобладал среди лиц с ВД в общей популяции (55,3%; $\chi^2=6,395$; $df=2$, $p=0,041$), среди мужчин и женщин статистически значимых различий не выявлено (см. табл. 2).

Сравнительный анализ показал, что в популяции мужчин и женщин 25–44 лет среди носителей генотипа G/G гена *COMT* ВД встречался чаще (61,8%), чем у носителей генотипа A/A (38,2%; $\chi^2=6,097$; $df=2$; $p=0,047$); также носители генотипа A/A реже имели ВД (23,6 и 17,1%) в сравнении с носителями генотипа G/A (76,4%) и с носителями всех генотипов (82,9%; $\chi^2=4,912$; $df=1$; $p=0,027$ и $\chi^2=6,084$; $df=1$; $p=0,014$ соответственно; табл. 3). У носи-

Таблица 1. Частоты аллелей, генотипов полиморфного локуса rs4680 гена *COMT* в популяции 25–44 лет г. Новосибирска, n (%)

Table 1. Prevalence of alleles, genotypes of the polymorphic locus rs4680 of the *COMT* gene in Novosibirsk population aged 25–44 years, n (%)

Показатель	Аллель		Генотип			Соответствие равновесию Харди–Вайнберга
	A	G	A/A	G/A	G/G	
Общая популяция	457 (51,8)	425 (48,2)	121 (27,4)	215 (48,8)	105 (23,8)	$\chi^2=16,11$ Аллель А — частота 0,61; аллель G — частота 0,39
Мужчины	246 (54,9)	202 (45,1)	68 (30,4)	110 (49,1)	46 (20,5)	$\chi^2=4,56$ Аллель А — частота 0,63; аллель G — частота 0,37
Женщины	211 (48,6)	223 (51,4)	53 (24,4)	105 (48,4)	59 (27,2)	$\chi^2=9,06$ Аллель А — частота 0,61; аллель G — частота 0,39

Таблица 2. Частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs4680 гена *COMT* в популяции населения 25–44 лет в сопоставлении с уровнем депрессии

Table 2. Prevalence of genotypes and alleles of the polymorphic locus rs4680 of the *COMT* gene in Novosibirsk population aged 25–44 years in association with depression severity

Показатель	Частота, n (%)								
	в общей популяции			мужчины			женщины		
	НД	СД	ВД	НД	СД	ВД	НД	СД	ВД
Генотип:									
A/A	74 (31,8)	34 (25,8)	13 (17,1)	49 (32,7)	16 (30,2)	3 (14,3)	25 (30,1)	18 (22,8)	10 (18,2)
G/A	111 (47,6)	62 (47)	42 (55,3)	69 (46)	25 (47,2)	16 (76,2)	42 (50,6)	37 (46,8)	26 (47,3)
G/G	48 (20,6)	36 (27,3)	21 (27,6)	32 (21,3)	12 (22,6)	2 (9,5)	16 (19,3)	24 (30,4)	19 (34,5)
	$\chi^2=7,624$; $df=4$; $p>0,05$			$\chi^2=6,924$; $df=4$; $p>0,05$			$\chi^2=5,506$; $df=4$; $p>0,05$		
Аллель:									
A	259 (55,6)	130 (49,2)	68 (44,7)	167 (55,7)	57 (53,8)	22 (52,4)	92 (55,4)	73 (46,2)	46 (41,8)
G	207 (44,4)	134 (50,8)	84 (55,3)	133 (44,3)	49 (46,2)	20 (47,6)	74 (44,6)	85 (53,8)	64 (58,2)
	$\chi^2=6,395$; $df=2$; $p=0,041$			$\chi^2=0,233$; $df=2$; $p>0,05$			$\chi^2=5,481$; $df=2$; $p>0,05$		

телей аллеля G чаще наблюдался ВД (55,3%), в сравнении с носителями аллеля A (44,7%; $\chi^2=5,408$; $df=1$; $p=0,02$; см. табл. 3).

В популяции мужчин 25–44 лет среди носителей генотипа A/A гена *COMT* реже встречалась депрессия (15,8%), чем среди носителей генотипа G/A (84,2%; $\chi^2=4,603$; $df=1$; $p=0,032$; табл. 4).

В открытой популяции молодых женщин 25–44 лет носительницы генотипа G/G чаще имели ВД (65,5%), чем носительницы генотипа A/A (34,5%; $\chi^2=4,769$; $df=1$; $p=0,029$). Аллель G (58,2%) чаще встречался среди женщин с ВД, чем аллель A (41,8%; $\chi^2=6,658$; $df=2$; $p=0,01$; табл. 5).

Результаты построения логистической регрессионной модели показали, что генотип Val/Val гена *COMT* в популяции (OR=1,594; 95% ДИ 1,041–2,442; $p<0,032$), а также аллель G (Val) как в популяции (OR=1,378; 95% ДИ 1,057–1,796; $p<0,018$), так и среди женщин (OR=1,557; 95% ДИ 1,054–2,298; $p<0,026$) повышает риск возникновения депрессии (табл. 6).

Обсуждение. В нашей популяции среди лиц молодого трудоспособного возраста (25–44 лет) распространен-

ность ВД оказалась очень высока — 13,2%. Согласно докладу ВОЗ 2018 г., депрессия может стать серьезным нарушением здоровья, особенно если она затягивается и принимает умеренную или тяжелую форму. Она может приводить к значительным страданиям человека и к его плохому функционированию на работе, в школе и в семье, причем женщины больше подвержены депрессии, чем мужчины [19]. В нашем исследовании уровень как ВД, так и СД среди женщин (16,3 и 26,6%) был выше, чем среди мужчин (9 и 20,9% соответственно). Гендерное различие в распространенности депрессии, как правило, указывает, что от тяжелой депрессии страдает в два раза больше женщин, чем мужчин, и существует серьезное неравенство в отношении здоровья [20]. Возможная причина кроется в биологической основе депрессии у мужчин и женщин.

Мы проанализировали различные полиморфные варианты гена *COMT* в зависимости от уровня депрессии как в общей популяции, так и отдельно среди мужчин и женщин, поскольку полиморфный маркер Val158Met (rs4680) гена *COMT* представляет собой вариант потенциальной восприимчивости к развитию депрессии [21]. В общей по-

Таблица 3. Сравнительный анализ ОШ возникновения депрессии у населения 25–44 лет с различными полиморфизмами гена *COMT*

Table 3. Comparative analysis of OR of depression in population aged 25–44 years with different *COMT* polymorphism

Показатель	Депрессия, n (%)	
	высокий уровень	отсутствует
Генотип:		
A/A	13 (38,2)	74 (60,7)
G/G	21 (61,8)	48 (39,3)
	$\chi^2=5,419$; $df=1$; $p=0,020$	
Двусторонний тест Фишера	0,031	
ОШ (95% ДИ)	0,402 (0,184–10,877)	
Генотип:		
A/A	13 (23,6)	74 (40)
G/A	42 (76,4)	111 (60)
	$\chi^2=4,912$; $df=1$; $p=0,027$	
Двусторонний тест Фишера	0,037	
ОШ (95% ДИ)	0,464 (0,233–0,924)	
Генотип:		
A/A	13 (17,1)	74 (31,8)
все другие генотипы	63 (82,9)	159 (68,2)
	$\chi^2=6,084$; $df=1$; $p=0,014$	
Двусторонний тест Фишера	0,013	
ОШ (95% ДИ)	0,443 (0,230–0,856)	
Аллель:		
A	68 (44,7)	259 (55,6)
G	84 (55,3)	207 (44,4)
	$\chi^2=5,408$; $df=1$; $p=0,02$	
Двусторонний тест Фишера	0,025	
ОШ (95% ДИ)	0,647 (0,448–0,935)	

Таблица 4. Сравнительный анализ ОШ депрессии у мужчин 25–44 лет с полиморфизмом гена *COMT*

Table 4. Comparative analysis of OR of depression in men aged 25–44 years with *COMT* polymorphism

Показатель	Депрессия, n (%)	
	высокий уровень	отсутствует
Генотип:		
A/A	3 (15,8)	49 (41,5)
G/A	16 (84,2)	69 (58,5)
	$\chi^2=4,603$; $df=1$; $p=0,032$	
Двусторонний тест Фишера	0,041	
ОШ (95% ДИ)	0,264 (0,073–0,956)	

Таблица 5. Сравнительный анализ ОШ депрессии у женщин – носительниц *COMT*

Table 5. Comparative analysis of OR of depression in *COMT* female carriers

Показатель	Депрессия, n (%)	
	высокий уровень	отсутствует
Генотип:		
A/A	10 (34,5)	25 (61)
G/G	19 (65,5)	16 (39)
	$\chi^2=4,769$; $df=1$; $p=0,029$	
Двусторонний тест Фишера	0,05	
ОШ (95% ДИ)	0,337 (0,125–0,907)	
Аллель:		
A	46 (41,8)	92 (55,4)
G	64 (58,2)	74 (44,6)
	$\chi^2=6,658$; $df=2$; $p=0,01$	
Двусторонний тест Фишера	0,01	
ОШ (95% ДИ)	0,432 (0,227–0,825)	

Таблица 6. Результаты логистической регрессии
Table 6. Logistic regression results

COMT	Коэффициент регрессии В	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы	Значимость (р)	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)
Val/Val (в общей популяции)	0,466	0,217	4,600	1	0,032	1,594	1,041–2,442
Константа	-0,454	0,187	5,922	1	0,015	0,635	
Аллель G (в общей популяции)	0,320	0,135	5,598	1	0,018	1,378	1,057–1,796
Константа	-0,269	0,094	8,093	1	0,004	0,764	
Аллель G (в популяции женщин)	0,443	0,199	4,958	1	0,026	1,557	1,054–2,298
Константа	0,257	0,139	3,436	1	0,064	1,293	

пуляции установлено, что среди лиц с ВД преобладал аллель G (Val) гена *COMT*. Среди носителей генотипа G/G (Val/Val) гена *COMT* высокий уровень депрессии встречался чаще в сравнении с носителями генотипа A/A (Met/Met). Аналогичный результат получен у женщин: носительницы генотипа G/G (Val/Val) чаще имели ВД, чем носительницы генотипа A/A (Met/Met), а аллель G (Val) среди женщин с ВД встречался чаще, чем аллель A (Met). Напротив, в общей популяции носители генотипа A/A (Met/Met) реже характеризовались ВД в сравнении с носителями генотипа G/A (Val/Met) и носителями всех генотипов. Аналогичный результат получен и среди мужчин: среди носителей генотипа A/A (Met/Met) гена *COMT* депрессия встречалась реже, чем среди носителей генотипа G/A (Val/Met).

Логистический регрессионный анализ подтвердил, что наличие полиморфизма Val/Val в общей популяции, а также аллеля G (Val) как в общей популяции, так и среди женщин способствует риску возникновения депрессии.

Наши результаты нашли подтверждение в работах зарубежных коллег. М. Wang и соавт. [22] в 2016 г. провели метаанализ выборок, состоящих из 2905 лиц с депрессией, в сравнении с 2403 лицами контрольной группы. Была установлена значительная связь в сравнении Val/Val + Val/Met vs Met/Met (ОШ 1,180; 95% ДИ 1,019–1,367; $p=0,027$), Val/Met vs Val/Val (ОШ 1,18; 95% ДИ 1,038–1,311; $p=0,013$) и Val/Met vs Met/Met (ОШ 1,229; 95% ДИ 1,053–1,435; $p=0,009$). Дальнейший метаанализ выборок лиц европеоидного происхождения продемонстрировал значительную связь этого однонуклеотидного полиморфизма с восприимчивостью к депрессии в значениях Val/Val + Val/Met vs Met/Met (ОШ 1,231; 95% ДИ 1,046–1,494; $p=0,013$) и Val/Met vs Met/Met (ОШ 1,284; 95% ДИ 1,050–1,448; $p=0,012$).

Возможное объяснение данному феномену заключается в том, что носители генотипа Val/Val и Met/Met гена *COMT* в значительной степени отличаются друг от друга по стратегии преодоления стресса. В англоязычной литературе полиморфизм Val158Met носит название «Warrior or Worrier» — «воин или паникер». У каждого генотипа есть свои плюсы и минусы, а генотип Val/Met представляет собой усредненный вариант между двумя крайностями [23].

У носителей генотипа Val/Val (G/G) плюсами является то, что они лучше справляются со стрессом и болью, более восприимчивы к изучению языков, обладают большей кооперативностью, сопереживанием, более высокой эмоциональной устойчивостью, беглостью речи, лучшим объемом памяти, большим размером гиппокампа. Есть и свои минусы: носители вышеупомянутого генотипа меньше получают удовольствие от жизни, имеют более низкий IQ (проверено у людей с шизофренией), хорошо справляются с обработкой информации только в стрессовых условиях, у них хуже развита мелкая моторика, чаще возникает депрессия [23]. В нашем исследовании носители генотипа G/G или аллеля G чаще имели ВД как в общей популяции, так и среди женщин.

Носители генотипа Met/Met (A/A) имеют свои положительные стороны: они получают больше удовольствия от жизни, более креативны, обладают беглостью мышления (дофамин в префронтальной коре способствует когнитивной стабильности, будучи более устойчивым к отвлекающим факторам). У них более высокий IQ, лучше рабочая память и понимание прочитанного, выше пластичность мозга в пожилом возрасте, лучше когнитивная функция, когда нет стресса, хорошая способность сфокусироваться на цели, лучше мелкая моторика. Недостатки — то, что носители генотипа Met/Met хуже справляются со стрессом и болью, больше подвержены тревожности и паническим расстройствам, фобиям. Обладают пониженной эмоциональной устойчивостью, менее экстравертированы [23]. В нашей популяции только среди молодых мужчин — носителей генотипа A/A реже встречалась депрессия, даже в сравнении с носителями генотипа G/A.

Как уже упоминалось, молодые женщины — носительницы генотипа G/G чаще имеют ВД, а среди мужчин наличие генотипа A/A уменьшает частоту депрессии. Возможная причина заключается в том, что у женщин активность гена *COMT* уменьшается эстрогеном, поэтому общая активность *COMT* в префронтальной коре и других тканях у женщин примерно на 30% ниже, чем у мужчин. Эта пониженная активность гена *COMT* приводит к повышению базового уровня дофамина (примерно на 30% выше у женщин, чем у мужчин). У женщин базовый уровень дофамина близок к оптимальному значению,

а у мужчин он изначально слишком низкий, так что показатели у мужчин улучшаются, когда уровни дофамина немного повышаются, тогда как у женщин — нет. Следовательно, наличие однонуклеотидного полиморфизма, который приводит к снижению активности *COMT* (например, аллель А для rs4680), будет более полезным для мужчин, но не для женщин. Действительно, мужчины — носители полиморфного маркера Met гена *COMT* демонстрируют улучшенную производительность при выполнении когнитивных задач, зависящих от префронтальной коры головного мозга, тогда как у женщин этого не отмечается [24].

Заключение

1. В открытой популяции населения 25–44 лет распространенность ВД составила 13,2%, СД — 24,4%. Среди мужчин ВД был у 9%, СД — у 20,9%; среди женщин ВД был у 16,3%, СД — у 26,6%.

2. В открытой популяции населения 25–44 лет среди носителей генотипа G/G гена *COMT* ВД встречался чаще в сравнении с носителями генотипа A/A; также носители генотипа A/A реже имели ВД в сравнении с носителями генотипа G/A и носителями всех генотипов. У носителей аллеля G чаще наблюдался ВД, в сравнении с носителями аллеля A.

3. В популяции мужчин 25–44 лет среди носителей генотипа A/A гена *COMT* депрессия встречалась реже, чем среди носителей генотипа G/A.

4. В открытой популяции молодых женщин 25–44 лет носительницы генотипа G/G чаще имели ВД, чем носительницы генотипа A/A. Аллель G среди женщин с ВД встречался чаще, чем аллель A.

5. Логистический регрессионный анализ подтвердил, что наличие полиморфизма Val/Val в общей популяции, а также аллеля G (Val) как в общей популяции, так и среди женщин способствует риску возникновения депрессии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Auerbach RP, Mortier P, Bruffaerts R, et al; WHO WMH-ICS Collaborators WHO World Mental Health Surveys International College Student Project: Prevalence and distribution of mental disorders. *J Abnorm Psychol*. 2018 Oct;127(7):623–38. doi: 10.1037/abn0000362. Epub 2018 Sep 13.
- Bentley SM, Pagalilauan GL, Simpson SA. Major depression. *Med Clin North Am*. 2014 Sep;98(5):981–1005. doi: 10.1016/j.mcna.2014.06.013
- Stringaris A. Editorial: What is depression? *J Child Psychol Psychiatry*. 2017 Dec;58(12):1287–9. doi: 10.1111/jcpp.12844
- Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry*. 2004 Nov;16(4):260–83. doi: 10.1080/09540260400014401
- Ruhe HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*. 2007 Apr;12(4):331–59. doi: 10.1038/sj.mp.4001949. Epub 2007 Jan 16.
- Abraham AD, Neve KA, Lattal KM. Dopamine and extinction: a convergence of theory with fear and reward circuitry. *Neurobiol Learn Mem*. 2014 Feb;108:65–77. doi: 10.1016/j.nlm.2013.11.007. Epub 2013 Nov 20.
- Simon NW, Montgomery KS, Beas BS, et al. Dopaminergic modulation of risky decision-making. *J Neurosci*. 2011 Nov 30;31(48):17460–70. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3772-11.2011
- Marinho V, Oliveira T, Rocha K, et al. The dopaminergic system dynamic in the time perception: a review of the evidence. *Int J Neurosci*. 2018 Mar;128(3):262–82. doi: 10.1080/00207454.2017.1385614. Epub 2017 Oct 11.
- Pigoni A, Lazzaretti M, Mandolini GM, et al. The impact of COMT polymorphisms on cognition in Bipolar Disorder: A review: Special Section on «Translational and Neuroscience Studies in Affective Disorders» Section Editor, Maria Nobile MD, PhD. This Section of JAD focuses on the relevance of translational and neuroscience studies in providing a better understanding of the neural basis of affective disorders. The main aim is to briefly summarize relevant research findings in clinical neuroscience with particular regards to specific innovative topics in mood and anxiety disorders. *J Affect Disord*. 2019 Jan 15;243:545–51. doi: 10.1016/j.jad.2018.08.009. Epub 2018 Aug 8.
- Grossman MH, Emanuel BS, Budarf ML. Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1----q11.2. *Genomics*. 1992 Apr;12(4):822–5. doi: 10.1016/0888-7543(92)90316-k
- Weinshilboum RM. Pharmacogenomics: catechol O-methyltransferase to thiopurine S-methyltransferase. *Cell Mol Neurobiol*. Jul-Aug 2006;26(4-6):539–61. doi: 10.1007/s10571-006-9095-z. Epub 2006 Jun 29.
- Tenhunen J. Characterization of the rat catechol-O-methyltransferase gene proximal promoter: identification of a nuclear protein-DNA interaction that contributes to the tissue-specific regulation. *DNA Cell Biol*. 1996 Jun;15(6):461–73. doi: 10.1089/dna.1996.15.461
- Schacht JP. COMT val158met moderation of dopaminergic drug effects on cognitive function: a critical review. *Pharmacogenomics J*. 2016 Oct;16(5):430–8. doi: 10.1038/tpj.2016.43. Epub 2016 May 31.
- Chen J, Lipska BK, Halim N, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet*. 2004 Nov;75(5):807–21. doi: 10.1086/425589. Epub 2004 Sep 27.
- MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki; 2003. 237 p.
- Буюль А, Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Санкт-Петербург: ООО «DiaSoft ЮП»; 2015. 608 с. [Byuyul' A, Tsefel' P. *SPSS: iskusstvo obrabotki informatsii. Analiz statisticheskikh dannykh i vosstanovlenie skrytykh zakonornostei* [SPSS: the art of information processing. Analysis of statistical data and recovery of hidden patterns]. Saint Petersburg: DiaSoftYuP; 2015. 608 p. (In Russ.)].
- Pandis N. The chi-square test. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2016 Nov;150(5):898–9. doi: 10.1016/j.ajodo.2016.08.009
- Шарашова ЕЕ, Холматова КК, Горбатова МА, Гржибовский АМ. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и здравоохранение*. 2017;(4):5–26. [Sharashova EE, Kholmatova KK, Gorbatova MA, Grzhibovskiy AM. Multivariable logistic regression using spss software in health research. *Nauka i zdravookhraneniye*. 2017;(4):5–26 (In Russ.)].
- WHO (2018) Depression Fact sheet. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression/>
- Charara R, Forouzanfar M, Naghavi M, et al. The Burden of Mental Disorders in the Eastern Mediterranean Region, 1990–2013. *PLoS One*. 2017 Jan 17;12(1):e0169575. doi: 10.1371/journal.pone.0169575. eCollection 2017.

21. Gong L, He C, Yin Y, et al. Nonlinear modulation of interacting between COMT and depression on brain function. *Eur Psychiatry*. 2017 Sep;45:6-13. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.05.024. Epub 2017 Jun 9.
22. Wang M, Ma Y, Yuan W, et al. Meta-Analysis of the COMT Val158Met Polymorphism in Major Depressive Disorder: Effect of Ethnicity. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2016 Sep;11(3):434-45. doi: 10.1007/s11481-016-9651-3. Epub 2016 Jan 23.
23. Serrano JM, Banks JB, Fagan TJ, Tartar JL. The influence of Val158Met COMT on physiological stress responsivity. *Stress*. 2019 Mar;22(2):276-9. doi: 10.1080/10253890.2018.1553949. Epub 2019 Jan 10.
24. Comasco E, Hellgren C, Sundström-Poromaa I. Influence of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on startle response in the presence of high estradiol levels. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Jul;23(7):629-35. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.06.015. Epub 2012 Jul 23.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
18.01.2021/3.03.2021/7.03.2021

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.

Гафаров В.В. <https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>
Громова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8313-3893>
Панов Д.О. <https://orcid.org/0000-0002-8101-6121>
Максимов В.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>
Гагулин И.В. <https://orcid.org/0000-0001-5255-5647>
Гафарова А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5380-9434>

Психометрические свойства русскоязычной версии краткой формы Пертской шкалы эмоциональной реактивности

Ларионов П.М.¹, Агеенкова Е.К.², Белашина Т.В.³

¹Университет Казимира Великого, Быдгощ, Польша;

²Минский инновационный университет, Минск, Республика Беларусь;

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», Новосибирск

¹Poland, 85-064, Bydgoszcz, ul. J.K. Chodkiewicza 30; ²Республика Беларусь, 220102, Минск, ул. Лазо, 12; ³Россия, 630126, Новосибирск, ул. Вилуйская, 28

Краткая форма Пертской шкалы эмоциональной реактивности (Perth Emotional Reactivity Scale – Short Form, PERS-S) является психодиагностическим инструментом для измерения активации, интенсивности и длительности негативных и позитивных эмоций, а также общей реактивности негативных и позитивных эмоций.

Цель исследования заключается в проведении валидации опросника PERS-S на русскоязычной выборке и представлении его психометрических свойств.

Пациенты и методы. Валидационное исследование было проведено на неклинической популяции (268 человек в возрасте 18–55 лет). Факторная структура опросника была подтверждена с помощью конфирматорного факторного анализа с использованием робастной версии метода максимального правдоподобия. Конвергентная и дивергентная валидность шкалы была оценена на основе анализа корреляции шкал опросника со Шкалой позитивного и негативного аффекта, Шкалой воспринимаемого стресса и Шкалой эмоциональной реактивности опросника «Темперамент – формальные характеристики поведения». Надежность PERS-S была оценена с помощью расчета коэффициента альфа Кронбаха (α).

Результаты и обсуждение. Структурная 6-факторная модель опросника была хорошо согласованной [$\chi^2/df=1,77$; CFI=0,935; TLI=0,917; RMSEA=0,060 (90% ДИ 0,047–0,073); SRMR=0,058]. Удовлетворительные результаты показала 6-факторная модель с двумя факторами высшего порядка [$\chi^2/df=2,19$; CFI=0,894; TLI=0,875; RMSEA=0,074 (90% ДИ 0,062–0,086); SRMR=0,092]. Надежность опросника была высокой для двух составных шкал и пяти подшкал ($\alpha>0,70$). Подшкала «Интенсивность позитивных эмоций» показала удовлетворительную надежность ($\alpha=0,58$). Анализ психометрических свойств двух тестируемых моделей указал на возможность использования в научно-практической работе опросника PERS-S с шестью скоррелированными между собой подшкалами, а также версии PERS-S с двумя составными шкалами, каждая из которых состоит из трех подшкал.

Заключение. Русскоязычная версия PERS-S является валидным и надежным инструментом для измерения эмоциональной реактивности и ее отдельных свойств.

Ключевые слова: эмоциональная реактивность; краткая форма Пертской шкалы эмоциональной реактивности; опросник; факторная структура; психометрические свойства; темперамент; стресс; позитивный аффект; негативный аффект.

Контакты: Павел Михайлович Ларионов; pavel@ukw.edu.pl

Для ссылки: Ларионов ПМ, Агеенкова ЕК, Белашина ТВ. Психометрические свойства русскоязычной версии краткой формы Пертской шкалы эмоциональной реактивности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):26–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-26-33

Psychometric properties of the Russian version of the Perth Emotional Reactivity Scale-Short Form

Larionov P.M.¹, Ageenkova E.K.², Belashina T.V.³

¹Kazimierz Wielki University, Bydgoszcz, Poland;

²Minsk Innovation University, Minsk, Republic of Belarus;

³Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk

¹30, J.K. Chodkiewicza Str., Bydgoszcz 85-064, Poland; ²12, Lazo Str., Minsk 220102, Republic of Belarus; ³28, Vilyuyskaya Str., Novosibirsk 630126, Russia

The Perth Emotional Reactivity Scale – Short Form (PERS-S) is a psycho-diagnostic tool that assesses ease of activation, intensity, and duration of negative and positive emotions.

Objective of the study is to validate the Russian version of the PERS-S and to present its psychometric properties.

Patients and methods. The validation study was performed on a non-clinical sample (268 participants, aged 18–55 years). The factor structure of the scale was verified with confirmatory factor analysis using the robust maximum likelihood estimation. Convergent and divergent validity were assessed based on the relationship between the PERS-S scales with the Positive and Negative Affect Schedule, the Perceived Stress Scale and the Emotional Reactivity scale (Formal Characteristics of Behaviour-Temperament Inventory). The Cronbach's alpha (α) was used to evaluate the reliability of the PERS-S.

Results and discussion. The structural 6-factors model was consistent [$\chi^2/df=1.77$; CFI=0.935; TLI=0.917; RMSEA=0.060 (90% CI: 0.047–0.073); SRMR=0.058]. The 6-factors model with 2 two major factors showed satisfactory results [$\chi^2/df=2.19$; CFI=0.894; TLI=0.875; RMSEA=0.074 (90% CI 0.062–0.086); SRMR=0.092]. The reliability of the PERS-S was high for the two composite scales and five subscales ($\alpha>0.70$). The reliability of the «Positive-intensity» subscale was satisfactory ($\alpha=0.58$). The analysis of psychometric properties of the two tested models indicated the possibility of using the PERS-S six correlated subscales as well as the PERS-S with two composite scales, each of which consists of three subscales, in scientific research and clinical practice.

Conclusion. The Russian version of the PERS-S is a valid and reliable tool for measuring emotional reactivity and its aspects.

Keywords: emotional reactivity; Perth Emotional Reactivity Scale-Short Form; questionnaire; factor structure; psychometric properties; temperament; stress; positive affectivity; negative affectivity.

Contacts: Pavel Mikhailovich Larionov; pavel@ukw.edu.pl

For reference: Larionov PM, Ageenkova EK, Belashina TV. Psychometric properties of the Russian version of the Perth Emotional Reactivity Scale-Short Form. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):26–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-26-33

Проблемы изучения биологической predisпозиции в психосоматической клинической практике. Изучение психосоматических и соматопсихических отношений создает новые возможности для понимания этиопатогенетических механизмов психосоматической патологии. К настоящему времени разработаны методологические основы для исследования психологических аспектов функционирования личности (копинг-механизмов, внутренней картины болезни, качества жизни и т. д.) [1]. В меньшей степени исследователи обращают внимание на изучение биологической predisположенности (диспозиции), под которой в психосоматической медицине обычно понимаются типы темперамента. Как отметил П.М. Ларионов [2], рассматривавший психосоматические отношения на примере артериальной гипертензии, выводы, касающиеся роли типов темперамента в этиопатогенезе психосоматических заболеваний, в большинстве своем неоднозначны, а типы темперамента являются слишком обобщенными и малопригодны для того, чтобы с их учетом выдвигать гипотезы о формировании и течении болезни.

Несмотря на наличие определенных трудностей в изучении биологической predisположенности в психосоматической клинической практике, рассмотрение отдельных свойств темперамента позволяет получить надежные данные о психосоматическом функционировании личности. Разумное соотношение между широтой описания биологических predisпозиций и их применимостью в рамках клинико-психологического подхода свойственно для регуляторной теории темперамента Я. Стреляу [3]. Среди черт темперамента, описанных в данной теории, эмоциональная реактивность (ЭР), проявляющаяся в высокой эмоциональной чувствительности и низкой эмоциональной выносливости, заслуживает особого внимания ввиду ее значимости в психосоматических отношениях.

Роль эмоциональной реактивности в психосоматическом функционировании личности. При использовании 5-факторной модели личности «Большая пятерка» отмечена сильная положительная взаимосвязь ЭР с невротизмом [4]. При применении личностного опросника Г.Ю. Айзенка обнаружена подобная взаимосвязь ЭР с невротизмом, а также отрицательные корреляции с экстраверсией и психотизмом [4]. Обнаружена сильная отрицательная взаимосвязь ЭР с силой возбуждения нервных процессов, чуть менее сильная отрицательная связь

с подвижностью нервных процессов и наиболее слабая отрицательная корреляция с силой процессов торможения (по И.П. Павлову) [4]. Таким образом, высокая ЭР отражает свойства слабой нервной системы, малоустойчивой к высоким психоэмоциональным нагрузкам. При их наличии у лиц с высокой ЭР возможно проявление расстройств психической природы.

В ряде исследований показана предикционная роль ЭР в развитии аффективной патологии. Отмечена положительная взаимосвязь ЭР с симптомами депрессии у женщин [5], посттравматической симптоматикой у пожарных и жертв дорожно-транспортных происшествий [4]. ЭР положительно коррелирует с такими формами агрессии, как раздражение, обидчивость и чувство вины, а также связана с риском развития алкогольной зависимости у молодых лиц [6]. Обнаружены положительные корреляции ЭР с расстройствами личности, причем особо сильные – с зависимым и избегающим [4]. Высокая ЭР является предиктором использования эмоционально-ориентированного копинг-поведения и стратегии избегания [7]. Эти данные показывают, что высокая ЭР predisполагает к менее эффективному копингу в ситуациях, вызывающих психоэмоциональное напряжение.

Следует отметить, что вышеупомянутые исследования были проведены с использованием Шкалы эмоциональной реактивности из опросника темперамента Я. Стреляу и соавт. [3], которая обладает существенным ограничением, так как направлена на изучение особенностей эмоционального реагирования по отношению только к негативным событиям, что не позволяет изучить особенности эмоциональной реакции личности на возникновение позитивных событий. Разрешение данных теоретических и научно-практических проблем представлено в многомерных конструктах ЭР, которые в настоящее время последовательно развиваются [8].

Пертская шкала эмоциональной реактивности. При рассмотрении ЭР как многомерного конструкта исследователи выделяют три свойства, лежащие в ее основе: *активацию*, которая характеризует то, насколько быстро личность эмоционально реагирует на стимул (выражается в скорости/легкости возникновения эмоционального ответа), *интенсивность*, характеризующую глубину, силу эмоционального переживания, и *длительность*, определяемую тем количеством времени, которое требуется лично-

сти, чтобы вернуться к исходному эмоциональному состоянию [8]. Для изучения этих свойств ЭР австралийскими исследователями была разработана 30-пунктовая Пертская шкала эмоциональной реактивности (Perth Emotional Reactivity Scale, PERS). Опросник PERS позволяет разграничить активацию, интенсивность и длительность отдельно по отношению к позитивным и негативным эмоциям [8]. На основе данного опросника в 2019 г. была разработана краткая форма Пертской шкалы эмоциональной реактивности (Perth Emotional Reactivity Scale – Short Form, PERS-S), которая повторяет структуру PERS, но состоит из 18 пунктов [8].

Исследования с помощью опросников PERS и PERS-S показали, что реактивность негативных эмоций взаимосвязана с нарушениями регуляции эмоций, с пониженной самооценкой и состраданием к себе, в то время как реактивность позитивных эмоций связана с противоположными последствиями для психологического функционирования личности [9]. Обнаружено, что реактивность позитивных эмоций положительно взаимосвязана со способностью личности управлять своим поведением, в то время как реактивностью негативных эмоций – отрицательно [10]. Отмечено, что люди с высокой активацией и интенсивностью позитивных эмоций подвергаются большему риску передания, если они склонны принимать пищу при появлении положительных событий [11]. Таким образом, исследования многомерных свойств ЭР могут служить основой для углубленного понимания закономерностей формирования дезадаптивного поведения человека, а также психосоматических и невротических расстройств.

Цель исследования заключалась в проведении валидации краткой формы Пертской шкалы эмоциональной реактивности (PERS-S) и описании ее психометрических свойств.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 268 практически здоровых респондентов русскоязычной популяции (237 женщин и 31 мужчина) в возрасте 18–55 лет (медиана [25-й; 75-й перцентили] – 20 [19; 22]). Среди респондентов преобладали обучающиеся в высших учебных заведениях и были лица, занимающиеся трудовой деятельностью. Среднее образование имели 73,1% испытуемых, среднее профессиональное – 18,3%, высшее – 8,6%. Подавляющее большинство исследуемых (89,9%) не состояли в браке. Участники исследования заполняли опросники в форме «карандаш – бумага» (48,9% респондентов) или онлайн. Выборку составили испытуемые без серьезных хронических соматических заболеваний и психических расстройств (по данным самоотчета), которые могли бы повлиять на процесс и результаты тестирования.

Факторная структура PERS-S была проверена с помощью конфирматорного факторного анализа. Согласно данным разработчиков PERS-S, существуют две структурные модели PERS-S, которые обладают оптимальной факторной структурой [8]. Первая модель является 6-факторной и представляет собой шесть коррелирующих между собой подшкал опросника. Рекомендуемая авторами PERS-S вторая модель является 6-факторной с двумя факторами высшего порядка, которые представляют собой две коррелирующие составные шкалы (общая реактивность негативных эмоций и общая реактивность позитивных эмоций), при-

чем каждая из этих составных шкал включает в себя по три подшкалы [8].

Для оценки конвергентной и дивергентной валидности PERS-S применялись следующие опросники:

1. *Краткая форма Пертской шкалы эмоциональной реактивности (PERS-S)*, включающая 18 утверждений и служащая для измерения ЭР и ее особенностей. Опросник состоит из двух составных шкал (общая реактивность негативных эмоций и общая реактивность позитивных эмоций), каждая из которых включает три подшкалы: активации, интенсивности и длительности – для негативных и положительных эмоций соответственно. Подшкалы включают в себя по три утверждения, которые следует оценить по 5-балльной шкале от 1 («совсем не похоже на меня») до 5 («очень похоже на меня»). Более высокие баллы указывают на более высокий уровень ЭР [8].

2. *Шкала эмоциональной реактивности из опросника «Темперамент – формальные характеристики поведения» (Formal Characteristics of Behavior – Temperament Inventory, FCB-TI)*. Шкала измеряет ЭР только по отношению к негативным эмоциям и состоит из 20 утверждений, которые предлагается оценить, отвечая на каждое из них «да» или «нет». Более высокий балл по шкале характеризует более высокий уровень ЭР [3].

3. *Шкала позитивного и негативного аффекта (Positive and Negative Affect Schedule, PANAS)* служит для оценки позитивного и негативного аффекта и состоит из 20 прилагательных, характеризующих как позитивные, так и негативные эмоциональные состояния. Исследуемому предлагается отметить, как «обычно (как правило, в среднем)» он чувствует себя, оценивая представленные прилагательные (например, «раздражительный») по шкале от 1 («почти или совсем нет») до 5 («очень сильно»). Более высокие баллы указывают на более высокий уровень позитивного и негативного аффекта [12].

4. *Шкала воспринимаемого стресса (Perceived Stress Scale, PSS-10)* предназначена для оценки уровня стресса за последний месяц. Шкала PSS-10 состоит из 10 вопросов, распределенных в две субшкалы: перенапряжение и противодействие стрессу. Шкала ответов от 1 («никогда») до 5 («часто»). Опросник позволяет рассчитать общий показатель воспринимаемого стресса. Чем выше балл по субшкалам и целой шкале, тем выше уровень стресса [13].

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США) и статистических пакетов lavaan и MVN в среде R.

Результаты. Описательная статистика исследуемых переменных представлена в табл. 1. Проверка анализируемых переменных на распределение, близкое к нормальному, была проведена с помощью оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса, значения которых находились в диапазоне от -1 до +1, что свидетельствует о распределении, близком к нормальному.

Женщины характеризовались статистически значимо большей общей реактивностью негативных эмоций и всех ее составляющих ($p < 0,001$; использован критерий Манна–Уитни). Подобные результаты получены по Шкале эмоциональной реактивности (FCB-TI).

Факторная структура PERS-S. С помощью конфирматорного факторного анализа была проверена конструктивная валидность PERS-S. В связи с тем что анализ показал

Таблица 1. *Описательная статистика и результаты сравнительного анализа исследуемых переменных у мужчин и женщин*Table 1. *Descriptive statistics and results of the comparative analysis of the variables of interest in men and women*

Шкалы (переменные)	Целая выборка			Мужчины		Женщины		p
	α	M	SD	M	SD	M	SD	
<i>Составные шкалы и подшкалы PERS-S:</i>		<i>n=268</i>		<i>n=31</i>		<i>n=237</i>		—
Общая реактивность негативных эмоций	0,89	28,87	7,84	22,16	9,32	29,74	7,20	<0,001
Активация негативных эмоций	0,76	10,22	2,93	7,61	3,77	10,56	2,62	<0,001
Интенсивность негативных эмоций	0,78	9,67	3,05	7,35	3,26	9,97	2,89	<0,001
Длительность негативных эмоций	0,73	8,98	2,88	7,19	2,99	9,21	2,79	<0,001
Общая реактивность позитивных эмоций	0,82	34,13	5,59	33,65	5,61	34,19	5,60	0,518
Активация позитивных эмоций	0,71	12,31	2,06	11,87	2,19	12,37	2,04	0,214
Интенсивность позитивных эмоций	0,58	10,86	2,24	10,55	2,50	10,90	2,21	0,489
Длительность позитивных эмоций	0,77	10,96	2,58	11,23	2,00	10,92	2,65	0,898
<i>Шкала эмоциональной реактивности (FCB-TI)</i>		<i>n=80</i>		<i>n=10</i>		<i>n=70</i>		—
	0,75	10,26	4,01	6,00	5,21	10,87	3,44	0,004
<i>Шкала позитивного и негативного аффекта (PANAS):</i>		<i>n=103</i>		<i>n=12</i>		<i>n=91</i>		—
Позитивный аффект	0,78	33,45	5,11	34,92	5,47	33,25	5,06	0,297
Негативный аффект	0,88	19,86	6,94	18,75	9,21	20,01	6,63	0,276
<i>Шкала воспринимаемого стресса PSS-10:</i>		<i>n=109</i>		<i>n=12</i>		<i>n=97</i>		—
Перенапряжение	0,88	18,75	5,33	17,67	5,28	18,89	5,35	0,468
Противодействие стрессу	0,66	9,95	2,64	8,83	3,01	10,09	2,58	0,072
Общий показатель воспринимаемого стресса	0,87	28,71	7,17	26,50	6,60	28,98	7,22	0,177

отсутствие многомерной нормальности распределения пунктов PERS-S, оценка соответствия двух структурных моделей эмпирическим данным проводилась с помощью робастной версии метода максимального правдоподобия (robust maximum-likelihood estimation). Наиболее согласованной оказалась 6-факторная модель [$\chi^2/df=1,77$; CFI=0,935; TLI=0,917; RMSEA=0,060 (90% ДИ 0,047–0,073); SRMR=0,058]. Удовлетворительные результаты показала 6-факторная модель с двумя факторами высшего порядка [$\chi^2/df=2,19$; CFI=0,894; TLI=0,875; RMSEA=0,074 (90% ДИ 0,062–0,086), SRMR=0,092]. В этих двух структурных моделях все стандартизированные факторные нагрузки пунктов опросника на соответствующие подшкалы имели высокие значения (>0,4) и были статистически значимы ($p<0,001$). В 6-факторной модели с двумя факторами высшего порядка стандартизированные факторные нагрузки подшкал опросника на составные шкалы также имели высокие значения (>0,7) и были статистически значимы ($p<0,001$). В рамках двух составных шкал соответствующие им подшкалы сильно коррелировали между собой. Между подшкалами активации, интенсивности и длительности негативных эмоций интеркорреляции были более 0,84 при $p<0,001$, а между подшкалами активации, интенсивности и длительности позитив-

ных эмоций интеркорреляции были более 0,67 при $p<0,001$. Во второй модели общая реактивность негативных эмоций и общая реактивность позитивных эмоций были отрицательно взаимосвязаны ($r=-0,29$; $p<0,001$). Таким образом, общая реактивность негативных эмоций и общая реактивность позитивных эмоций не являются ортогональными (независимыми) факторами.

Надежность опросника. Надежность PERS-S была оценена с помощью расчета коэффициента альфа Кронбаха (α ; см. табл. 1). Надежность двух составных шкал и пяти подшкал была высокой ($\alpha>0,70$), кроме подшкалы «Интенсивность позитивных эмоций» ($\alpha=0,58$). Принимая во внимание факт, что эта подшкала состоит только из трех утверждений, ее надежность можно считать приемлемой.

Валидность опросника. При оценке конвергентной и дивергентной валидности PERS-S в соответствии с теоретическими ожиданиями обнаружены положительные взаимосвязи общей реактивности негативных эмоций и ее подшкал со Шкалой эмоциональной реактивности (FCB-TI), с негативным эффектом и показателями воспринимаемого стресса. Общая реактивность позитивных эмоций и ее подшкалы сильно коррелировали с позитивным аффектом. Подробные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2. Оценка взаимосвязей между анализируемыми переменными — коэффициент корреляции Пирсона
 Table 2. Associations between the variables of interest — Pearson's correlation coefficient

Переменные (шкалы)	Эмоциональная реактивность FCB-TI (n=80)	PANAS (n=103)		пере- напряжение	PSS-10 (n=109)	
		негативный аффект	позитивный аффект		противо- действие стрессу	общий показатель воспринимаемого стресса
Общая реактивность негативных эмоций	0,64***	0,54***	-0,29**	0,44***	0,34***	0,46***
Активация негативных эмоций	0,62***	0,47***	-0,27**	0,34***	0,29**	0,36***
Интенсивность негативных эмоций	0,63***	0,53***	-0,25*	0,38***	0,30**	0,39***
Длительность негативных эмоций	0,45***	0,46***	-0,26**	0,43***	0,31**	0,44***
Общая реактивность позитивных эмоций	-0,07	-0,24*	0,50***	-0,04	-0,17	-0,09
Активация позитивных эмоций	0,05	-0,18	0,37***	-0,01	-0,15	-0,07
Интенсивность позитивных эмоций	0,06	-0,01	0,36***	0,07	0,00	0,05
Длительность позитивных эмоций	-0,30**	-0,40***	0,49***	-0,14	-0,25**	-0,20*

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Обсуждение. Конфирматорный факторный анализ подтвердил применимость двух структурных моделей опросника, описанных разработчиками PERS-S [8]. Модель с шестью скоррелированными между собой подшкалами была хорошо согласованной. В свою очередь, удовлетворительные результаты получены для 6-факторной модели с двумя факторами высшего порядка. Тем не менее, учитывая высокие стандартизированные факторные нагрузки ($>0,7$) факторов низшего порядка (подшкал) на соответствующие факторы высшего порядка (составные шкалы), а также удобство использования двух составных шкал наряду с их высокой надежностью ($\alpha=0,82$ и $\alpha=0,89$), 6-факторная модель с двумя факторами высшего порядка может быть рекомендована к использованию в научных исследованиях.

На основании результатов анализа конвергентной и дивергентной валидности PERS-S можно сделать вывод, что с увеличением общей реактивности негативных эмоций личность испытывает больший стресс, негативный аффект и меньший позитивный аффект. В свою очередь, с увеличением общей реактивности позитивных эмоций личность испытывает больше позитивных эмоций и меньше негативных. Следует подчеркнуть, что общая реактивность позитивных эмоций статистически значимо положительно связана с позитивным аффектом и отрицательно — с негативным аффектом, но при этом не связана с уровнем воспринимаемого стресса. Учитывая темпераментальный характер ЭР, можно сделать вывод, что высокая реактивность негативных эмоций посредством развития негативного аффекта

и хронического стресса может обуславливать формирование заболеваний психосоматической природы, играя роль фактора риска. Со своей стороны, высокая реактивность позитивных эмоций может играть роль защитного фактора. Авторы опросника PERS-S также отметили, что реактивность негативных эмоций положительно связана с нарушениями регуляции эмоций, стрессом, а также депрессивной и тревожной симптоматикой. Обратная взаимосвязь с этими переменными была характерна для реактивности позитивных эмоций [8], что согласуется с результатами проведенного исследования.

Следует отметить, что данное исследование было проведено среди молодых людей неклинической популяции. В исследуемой выборке преобладали молодые одинокие женщины с определенным социально-демографическим статусом, что ограничивает возможность генерализации полученных результатов. Необходимо проведение дальнейших исследований в популяции с более разнородными социально-демографическими характеристиками, а также среди клинических групп. Несмотря на эти ограничения, теоретико-эмпирические данные, полученные в ходе данной работы, согласуются с выводами других исследований о психометрических свойствах PERS-S [8, 9], что подчеркивает валидность русскоязычной версии PERS-S.

Заключение. Русскоязычная версия PERS-S (см. приложение) является валидным, надежным и кратким инструментом для измерения ЭР и ее многомерных характеристик в отношении негативных и позитивных эмоций.

1. Шелкова ОЮ. Основные направления научных исследований в Санкт-Петербургской школе медицинской (клинической) психологии. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология*. 2012;(1):53-90. [Scholkova OYu. The main areas of research activities in St. Petersburg school of medical (clinical) psychology. *Vestnik of Saint Petersburg University. Psychology*. 2012;(1):53-90 (In Russ.)].
2. Ларионов ПМ. Психосоматические отношения при артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3683. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3683 [Larionov PM. Psychosomatic relationships in patients with hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3683. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3683 (In Russ.)].
3. Стрелая Я, Митина О, Завадский Б и др. Методики диагностики темперамента (формально-динамических характеристик поведения): Учебно-методическое пособие. Москва; 2009. 104 с. [Strelau J, Mitina O, Zawadzki B, et al. *Metodiki diagnostiki temperamenta (formal'no-dinamicheskikh harakteristik povedeniya): Uchebno-metodicheskoe posobie* [Methods for the Diagnosis of Temperament (Temporal and Energetic Characteristics of Behavior): Study Guide]. Moscow; 2009. 104 p. (In Russ.)].
4. Cyniak-Cieciura M, Zawadzki B, Strelau J. Formalna Charakterystyka Zachowania – Kwestionariusz Temperamentu: Wersja Zrewidowana. Warszawa; 2016. 95 p.
5. Tylka J, Szyntar K. Temperamentalne korelaty nasilenia objawow depresji u kobiet. *Studia Psychologica: Theoria Et Praxis*. 2009;(9):139-47.
6. Miklewska A, Miklewska A. Związek temperamentu z zachowaniami agresywnymi i zagrożeniem uzależnieniem od alkoholu w świetle regulacyjnej teorii temperamentu J. Strelaua: Sprawozdanie z badań. *Przegląd Psychologiczny*. 2000;43(2):173-90.
7. Jachnis A. Cechy temperamentalne a style radzenia sobie ze stresem. *Studia Psychologica*. 2000;(1):53-68.
8. Preece D, Becerra R, Campitelli G. Assessing Emotional Reactivity: Psychometric Properties of the Perth Emotional Reactivity Scale and the Development of a Short Form. *J Pers Assess*. Nov-Dec 2019;101(6):589-97. doi: 10.1080/00223891.2018.1465430. Epub 2018 May 15.
9. Mousavi Asl E, Mohammadian Y, Gharraee B, et al. Assessment of the Emotional Reactivity Through the Positive and Negative Emotions: The Psychometric Properties of the Persian Version of the Perth Emotional Reactivity Scale. *Iran J Psychiatry Behav Sci*. 2020;14(2):e98057. doi: 10.5812/ijpbs.98057
10. Hurriyati EA, Fitriana E, Cahyadi S, et al. Control and emotional reactivity levels: Which one, positive or negative emotional reactivity links with effortful control? *Humaniora*. 2020;11(1):35-43. doi: 10.21512/humaniora.v11i1.6188
11. Barnhart WR, Braden AL, Jordan AK. Negative and positive emotional eating uniquely interact with ease of activation, intensity, and duration of emotional reactivity to predict increased binge eating. *Appetite*. 2020;151:104688. doi: 10.1016/j.appet.2020.104688
12. Осин ЕН. Измерение позитивных и негативных эмоций: разработка русско-язычного аналога методики PANAS. *Психология. Журнал Высшей школы экономики*. 2012;9(4):91-110. [Osин EN. Measuring Positive and Negative Affect: Development of a Russian-language Analogue of PANAS. *Psikhologiya. Zhurnal Vysshey shkoly ekonomiki = Psychology. Journal of Higher School of Economics*. 2012;9(4):91-110 (In Russ.)].
13. Абабков ВА, Барышникова К, Воронцова-Венгер ОВ и др. Валидизация русскоязычной версии опросника «Шкала воспринимаемого стресса-10». *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 16. Психология. Педагогика*. 2016;(2):6-15. doi: 10.21638/11701/spbu16.2016.202 [Ababkov VA, Barisnikov K, Vorontzova-Wenger OV, et al. Validation of the Russian version of the questionnaire «Scale of Perceived Stress-10». *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 16. Psikhologiya. Pedagogika = Vestnik of Saint Petersburg University. Seria 16. Psychology. Education*. 2016;(2):6-15. doi: 10.21638/11701/spbu16.2016.202 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

8.01.2021/28.02.2021/3.03.2021

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.

Ларионов П.М. <https://orcid.org/0000-0002-4911-3984>

Агеев Е.К. <https://orcid.org/0000-0001-7589-3884>

Белашина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-4656-0439>

**Краткая форма Пертской шкалы эмоциональной реактивности.
Русскоязычная версия (П.М. Ларионов и соавт., 2020)**

**Perth Emotional Reactivity Scale – Short Form
(PERS-S; D. Preece, R. Becerra, G. Campitelli, 2019)**

Данный опросник предназначен для измерения Вашей обычной реакции на такие жизненные события и ситуации, которые являются для Вас эмоционально значимыми. Пожалуйста, оцените следующие утверждения согласно тому, насколько они обычно применимы или неприменимы для Вас. Отметьте кружком *только один* вариант ответа на каждое утверждение.

№ п/п	Утверждения	Совсем не похоже на меня	Скорее не похоже на меня	Ни похоже, ни непохоже на меня	Скорее похоже на меня	Очень похоже на меня
1	Я очень легко испытываю радость	1	2	3	4	5
2	Я очень легко расстраиваюсь	1	2	3	4	5
3	Когда я счастлив, то могу оставаться в этом состоянии достаточно долго	1	2	3	4	5
4	Когда я расстроен, то долго не могу выйти из этого состояния	1	2	3	4	5
5	Я очень глубоко переживаю чувство радости	1	2	3	4	5
6	Если я расстроен, то переживаю это более интенсивно, чем другие люди	1	2	3	4	5
7	Когда происходит что-то позитивное, мое настроение мгновенно улучшается	1	2	3	4	5
8	Я очень легко разочаровываюсь	1	2	3	4	5
9	Когда у меня хорошее настроение, я могу поддерживать его большую часть дня	1	2	3	4	5
10	Я с трудом оправляюсь от фрустрации и/или разочарования	1	2	3	4	5
11	Я очень сильно переживаю позитивные эмоции	1	2	3	4	5
12	Когда я чувствую себя несчастным, я очень сильно переживаю это состояние	1	2	3	4	5
13	От хороших новостей мое настроение быстро улучшается	1	2	3	4	5
14	Я очень быстро расстраиваюсь, когда случается что-то плохое	1	2	3	4	5
15	Я могу оставаться полным энтузиазма довольно долго	1	2	3	4	5
16	Когда я в плохом настроении, мне трудно из него выйти	1	2	3	4	5
17	Когда я полон энтузиазма по поводу чего-то, я очень сильно это чувствую	1	2	3	4	5
18	Мои негативные чувства/эмоции очень интенсивны	1	2	3	4	5

Ключ к краткой форме Пертской шкалы эмоциональной реактивности

Две составные шкалы (общая реактивность негативных эмоций и общая реактивность позитивных эмоций) и шесть результатов по подшкалам могут быть получены путем суммирования ответов респондента (т. е. оценок, которые он выбирает по 5-балльной шкале) относительно соответствующих утверждений. Для всех составных шкал и подшкал более высокие баллы указывают на более высокий уровень эмоциональной реактивности. Другими словами, чем выше значения по отдельным подшкалам, тем легче/быстрее эмоции активируются (подшкала активации), они более интенсивны (подшкала интенсивности) и длятся дольше (подшкала длительности).

Подшкалы/составные шкалы	Измеряемый параметр	Как рассчитать?
<i>Подшкалы:</i>		
Активация позитивных эмоций	Легкость/быстрота активации позитивных эмоций	Суммировать пункты 1, 7, 13
Длительность позитивных эмоций	Длительность позитивных эмоций	Суммировать пункты 3, 9, 15
Интенсивность позитивных эмоций	Интенсивность позитивных эмоций	Суммировать пункты 5, 11, 17
Активация негативных эмоций	Легкость/быстрота активации негативных эмоций	Суммировать пункты 2, 8, 14
Длительность негативных эмоций	Длительность негативных эмоций	Суммировать пункты 4, 10, 16
Интенсивность негативных эмоций	Интенсивность негативных эмоций	Суммировать пункты 6, 12, 18
<i>Составные шкалы:</i>		
Общая реактивность позитивных эмоций	Общий уровень реактивности позитивных эмоций — в совокупности легкость/быстрота активации, интенсивность и длительность позитивных эмоций	Суммировать все нечетные пункты
Общая реактивность негативных эмоций	Общий уровень реактивности негативных эмоций — в совокупности легкость/быстрота активации, интенсивность и длительность негативных эмоций	Суммировать все четные пункты

Возможности применения лабораторных биомаркеров для объективной диагностики депрессивных расстройств

Шамрей В.К., Курасов Е.С., Зобин Я.С., Цыган Н.В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург
Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Цель исследования — оценка возможности применения лабораторных биомаркеров для объективизации психопатологических нарушений у пациентов с расстройствами депрессивного спектра (РДС).

Пациенты и методы. В исследование включено 63 пациента (средний возраст — 31,7±8,9 года) с впервые выявленными РДС разной этиологии. В 1-ю группу вошли пациенты (n=21) с депрессивным эпизодом (ДЭ) легкой и средней степени; во 2-ю группу — пациенты (n=42) с невротическими депрессивными расстройствами (расстройствами адаптации). Выраженность тревоги и депрессии определяли по шкалам Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) и тревоги (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS), Госпитальной шкале оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Кроме того, исследовали лабораторные показатели: уровень кортизола, гомоцистеина, пролактина, витамина B₁₂, кортизола, интерлейкина 1β (ИЛ1β), ИЛ6, фактора некроза опухоли α (ФНОα) в сыворотке крови и тромбоцитарного серотонина. Также оценивали динамику наиболее значимых лабораторных показателей у 31 больного с депрессивными расстройствами: у 15 — с ДЭ и 16 — с невротической депрессией на фоне 4-недельной монотерапии агомелатином в дозе 25 мг/сут.

Результаты и обсуждение. Показано, что дифференциальная диагностика психопатологических нарушений, основанная на клинико-психопатологическом методе и психометрической оценке состояния пациента, является затруднительной. Установлено, что объективизация этих расстройств с использованием известных лабораторных биомаркеров (кортизола и тромбоцитарного серотонина) не дает однозначного ответа. В то же время оценка иммунологических показателей (уровней провоспалительных цитокинов — ИЛ6, ФНОα) может способствовать решению данной проблемы.

Исследование также продемонстрировано, что применение антидепрессантов с «немоноаминовым» механизмом действия (агонистов мелатониновых рецепторов MT₁/MT₂-типов) способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов, что открывает возможности для поиска новых терапевтических подходов к лечению РДС.

Заключение. Применение биологических маркеров может способствовать не только повышению точности диагностики психических расстройств, но и разработке новых подходов к их лечению. При этом выборочное использование отдельных биологических маркеров (биохимических, метаболических, иммунологических и т. д.) малоинформативно, поэтому требуется их комплексная оценка.

Ключевые слова: расстройства депрессивного спектра; диагностика; объективизация диагностики; лабораторные показатели; цитокины.

Контакты: Владислав Казимирович Шамрей; vmeda-nio@mil.ru

Для ссылки: Шамрей ВК, Курасов ЕС, Зобин ЯС, Цыган НВ. Возможности применения лабораторных биомаркеров для объективной диагностики депрессивных расстройств. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):34–39. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-34-39

Possibilities of using laboratory biomarkers for the objective diagnosis of depressive disorders

Shamrey V.K., Kurasov E.S., Zobin Ya.S., Tsygan N.V.

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg
6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia

Objective: to assess the possibility of using laboratory biomarkers to objectify psychopathological disorders in patients with depressive spectrum disorders (RSDs).

Patients and methods. The investigation enrolled 63 patients (mean age, 31.7±8.9 years) with new-onset RSDs of different etiologies. Group 1 included 21 patients with a mild to moderate depressive episode (DE); Group 2 consisted of 42 patients with neurotic depressive disorders (adjustment disorders). The severity of anxiety and depression was assessed using the Hamilton Depression Rating Scale, the Hamilton Anxiety Rating Scale, and the Hospital Anxiety and Depression Scale. In addition, the investigators studied laboratory parameters: the levels of cortisol, homocysteine, prolactin, vitamin B₁₂, cortisol, interleukin (IL)-1β, IL-6, and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in serum and platelet serotonin. They also estimated changes in the most significant laboratory parameters in 31 patients with depressive disorders: in 15 with DE and in 16 with neurotic depression who had received 4-week monotherapy with agomelatine 25 mg/day.

Results and discussion. The differential diagnosis of psychopathological disorders based on the clinical and psychopathological method and psychometric assessment of the patient's condition was shown to be difficult. It was established that the objectification of these disorders using known laboratory biomarkers (cortisol and platelet serotonin) did not give an unambiguous answer. At the same time, the assessment of immunological parameters (the levels of proinflammatory cytokines, such as IL-6, TNF-α) can help to solve this problem.

The investigation also demonstrated that the use of non-monoaminergic antidepressants (MT₁/MT₂-type melatonin receptor agonists) contributed to the reduced level of proinflammatory cytokines, which opens up opportunities for finding new therapeutic approaches to treating RSDs.

Conclusion. Usage of biological markers may contribute not only to improvement in the accuracy of mental disorders diagnosis but also to the development of new treatment approaches. Simultaneously, the selective use of individual biological markers (biochemical, metabolic, immunological, etc.) is not very informative; therefore, their comprehensive assessment is required.

Keywords: depressive spectrum disorders; diagnosis; diagnosis objectification; laboratory parameters; cytokines.

Contacts: Vladislav Kazimirovich Shamrey; vmeda-nio@mil.ru

For reference: Shamrey VK, Kurasov ES, Zobin YaS, Tsygan NV. Possibilities of using laboratory biomarkers for the objective diagnosis of depressive disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):34–39. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-34-39

На современном этапе развития психиатрии особую актуальность приобретает проблема расстройств депрессивного спектра (РДС) [1–3]. По данным ряда многоцентровых исследований, в настоящее время этой патологией страдает до 20% населения развитых стран, а в нашей стране – около 60% пациентов, получающих амбулаторно-поликлиническую помощь [4–6].

Как известно, депрессия встречается не только при аффективных расстройствах, но и при обширном спектре других психических нарушений: реакциях на тяжелый стресс, дегенеративно-дистрофических процессах головного мозга, аддикциях и т. д. [5, 7, 8]. Важно, что клиническая разнородность (а порой, наоборот, феноменологическое сходство) депрессивных нарушений вызывает трудности при установлении диагноза, особенно при первичном обращении больного [9–11].

Сегодня наиболее распространенными методами диагностики РДС являются клинично-психопатологическое обследование и психометрические шкалы [12, 13]. Однако, несмотря на многообразие и общепризнанность таких методик, они не могут исключить субъективную оценку состояния как самим больным, так и врачом [14, 15]. Все это требует разработки новых диагностических подходов, которые позволят сделать диагностику аффективных нарушений более точной [15–17].

В психиатрии сохраняется проблема разработки подходов к объективной диагностике психических расстройств, связанная с отсутствием свободного доступа к мозговым тканям, трудностями выделения специфических диагностических маркеров при нейровизуализационных исследованиях (позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная томография и т. п.) [18–21]. Биологическая психиатрия направлена на комплексное использование объективных чувствительных и специфических биологических маркеров, она развивается на основе достижений геномики, метаболомики, протеомики, липидомики и др. [9, 22–24]. Особый интерес представляет динамика лабораторных биологических маркеров на фоне лекарственной терапии, что может способствовать лучшему пониманию патогенеза психопатологических нарушений [5, 25, 26].

Цель исследования – оценка возможности применения лабораторных биологических маркеров для объективизации психопатологических нарушений при РДС.

Пациенты и методы. Исследование проводилось на базе Клиники психиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 2017–2019 гг. На первом этапе были отобраны 63 пациента мужского и женского пола, (средний возраст – 31,7±8,9 года).

Критерии включения в исследование: наличие РДС легкой или умеренной степени; возраст до 60 лет; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие в анамнезе маниакальных симптомов; связь развития состояния с употреблением

психоактивного вещества; признаки клинически значимой соматической или органической патологии ЦНС.

Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу включены пациенты (n=21) с впервые выявленным депрессивным эпизодом (ДЭ) легкой и средней степени (F32.0 и F32.1 по МКБ-10). Это были лица с депрессивным настроением, определяемым как явно не нормальное для пациента, которое наблюдалось не менее 2 нед, почти ежедневно большую часть дня, в основном не зависело от ситуации, сопровождалось отчетливой потерей интереса к деятельности, которая до этого приносила удовольствие, а также снижением энергии и повышением утомляемости.

Ко 2-й группе отнесены пациенты (n=42) с невротическими депрессивными расстройствами (расстройствами адаптации) по типу кратковременной (F43.20) и пролонгированной (F43.21) депрессивной реакции, с отчетливо выявленным и идентифицированным психотравмирующим (стрессовым) фактором, который не представлял собой необычный или катастрофический тип. Как правило, эти расстройства были следствием кардинального изменения жизненной ситуации и/или социального статуса. Развитие симптомов у этих лиц происходило в течение 1 мес после воздействия стрессора.

На втором этапе осуществляли объективизацию психопатологических депрессивных нарушений путем психометрической оценки выраженности тревоги и депрессии по шкалам Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) и тревоги (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS), Госпитальной шкале оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Проводили также определение лабораторных показателей: уровня кортизола, гомоцистеина, пролактина, витамина B₁₂, кортизола, интерлейкина 1β (ИЛ1β), ИЛ6, фактора некроза опухоли α (ФНОα) в сыворотке крови и тромбоцитарного серотонина. Также оценивали динамику наиболее значимых лабораторных показателей у 31 больного с депрессивными расстройствами: у 15 – с ДЭ и 16 – с невротической депрессией на фоне 4-недельной монотерапии агомелатином (Вальдоксан) в дозе 25 мг/сут.

Третий этап – окончательный анализ полученных результатов и формирование выводов исследования.

Основным методом исследования являлся клинично-психопатологический, который использовался для обследования всех пациентов. Для стандартизации диагностических данных применяли HDRS, HARS, а также HADS.

Лабораторную часть исследования выполняли на базе ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (Санкт-Петербург). Исследование серотонина проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов реактивов Serotonin ELISA (Abcam, Великобритания); гомоцистеина – методом конкурентного твердофазного хемилюминесцентного ИФА; витамина B₁₂ – методом иммунохемилюминесцентного анализа; пролактина –

методом электрохемилюминесцентного анализа (ECLIA); кортизола — методом твердофазного ИФА с помощью набора реагентов «СтероидИФА-кортизол» («Алкор Био», Россия); ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α в сыворотке крови — также методом ИФА (набор фирмы R&D Systems, США).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием статистических программных пакетов SPSS 17 для Windows и Microsoft Excel 2010. Данные были представлены в виде средних арифметических со стандартными квадратичными отклонениями ($M \pm \sigma$). Средние групповые значения, дисперсия результатов исследования, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения показателей были рассчитаны с помощью модуля «Описательная статистика». Значимость различий определяли с применением непараметрических критериев (U-критерия Манна–Уитни); корреляционный анализ проводили методом Спирмена.

Результаты. Наше исследование показало, что феноменологически эмоциональные нарушения у пациентов 1-й группы с эндогенной депрессией (в структуре впервые выявленного ДЭ легкой и средней степени) отличались большей представленностью тоскливого аффекта (71,4%) и «отсутствием побуждений к деятельности» (90,5%), которые значимо реже встречались при невротических депрессивных реакциях (табл. 1). Также в этой группе в 61,9% случаев отмечалась тревожная симптоматика. Нарушения когнитивной сферы характеризовались в основном трудностью сосредоточения внимания (38,1%). Соматовегетативный компонент отличался преобладанием сенестопатических ощущений (42,9%). Инсомнические проявления имелись у 76,2% пациентов, преимущественно в виде постсомнических нарушений (инициации сна).

Феноменологически невротические депрессивные расстройства в сфере эмоций у пациентов 2-й группы определялись в основном пониженным настроением (как правило, не достигавшим степени тоскливого аффекта) — у 90,4% пациентов, нарушениями сна (76,2%) и умеренно выраженной тревогой (57,1%).

Нарушения когнитивных функций характеризовались трудностью сосредоточения внимания (35,7%) и его рассеянностью (30,9%). Среди соматовегетативных симптомов отмечались полиморфные сенестопатические ощущения (чувство жжения, парестезии и т. д. — 40,4%), изменения артериального давления с тенденцией к повышению (57,1%) и усиленное потоотделение (52,3%). Пресомнические и интрасомнические нарушения были выявлены в 76,2% случаев.

В целом результаты проведенного исследования показали, что общая феноменологическая структура у пациентов обеих групп была примерно одинаковой (см. табл. 1). Значимые различия между пациентами 1-й и 2-й групп были выявлены по показателям «тоскливый аффект» ($p < 0,01$) и «отсутствие побуждений к деятельности» ($p < 0,05$).

Важно, что проведение дифференциальной диагностики и вынесение диагностических заключений на основании оценки только феноменологических особенностей психических расстройств в большинстве случаев (55,6%) являлось затруднительным, особенно у пациентов с демонстративными личностными особенностями при невротических депрессивных расстройствах. Такие пациенты, как правило, более ярко и утрированно представляли свои жалобы (особенно при пролонгированном характере расстройства), что во многом было обусловлено механизмами «вторичной выгоды».

Также обращало на себя внимание то, что у 15 пациентов 2-й группы (37,5%) при сохранении депрессивной симптоматики более полугода ($11,2 \pm 5,2$ мес) отмечалась нарастающая витализация психопатологических нарушений (появление субъективно ощущаемых циркадных колебаний аффекта, отдельных проявлений симпатикотонии и т. д.), что существенно затрудняло дифференциальную диагностику с эндогенной депрессивной симптоматикой.

При психометрической оценке было установлено, что у пациентов 1-й группы с эндогенной депрессией высокие показатели отдельных подшкал HADS (субъективной оценки состояния) свидетельствовали о выраженном уровне тревоги ($15,9 \pm 2,3$ балла) и депрессии ($16,4 \pm 2,8$ балла; табл. 2). В свою очередь, у больных 2-й группы с невротическими депрессивными расстройствами были выявлены умеренно выраженные показатели тревоги ($13,6 \pm 3,9$ балла) и депрессии ($14,1 \pm 3,2$ балла), которые не имели значимых различий с группой эндогенной депрессии.

Использование объективных психометрических шкал (врачебной оценки) депрессии (HDRS) и тревоги (HARS) Гамильтона выявило несколько иные показатели. Так, в 1-й группе показатели депрессии были значимо выше, чем во 2-й: $17,6 \pm 3,5$ и $12,4 \pm 2,7$ балла соответственно ($p < 0,05$). При этом выраженность тревожной симптоматики значимых различий не имела: $21,3 \pm 2,8$ и $19,2 \pm 3,5$ балла ($p > 0,05$).

Таблица 1.

Феноменологическая структура депрессивных нарушений у пациентов 1-й и 2-й групп, n (%)

Table 1.

Phenomenological structure of depressive disorders in patients of the 1st and 2nd groups, n (%)

Жалобы	1-я группа (эндогенные депрессивные расстройства, n=21)	2-я группа (невротическая депрессия, n=42)	p
Снижение настроения	19 (90,5)	38 (90,4)	$\geq 0,05$
Тоскливый аффект	15 (71,4)	12 (28,6)	$< 0,01$
Тревога	13 (61,9)	24 (57,1)	$\geq 0,05$
Отсутствие побуждений к деятельности	19 (90,5)	20 (47,6)	$< 0,05$
Инсомнические нарушения	16 (76,2)	32 (76,2)	$\geq 0,05$
Повышенная утомляемость	12 (57,1)	22 (52,3)	$\geq 0,05$
Трудность сосредоточения внимания	8 (38,1)	15 (35,7)	$\geq 0,05$
Сенестопатические нарушения	9 (42,9)	17 (40,5)	$\geq 0,05$

Таким образом, по данным традиционного клинико-психопатологического и психометрического обследования, пациенты двух разных групп имели во многом феноменологически сходную симптоматику (особенно при затяжном характере невротических расстройств), что потребовало по-

Таблица 2. Показатели психометрических шкал у пациентов 1-й и 2-й групп, баллы, $M \pm \sigma$

Table 2. Psychometric scales results in patients of the 1st and 2nd groups, points, $M \pm \sigma$

Психометрические шкалы (подшкалы)	1-я группа (эндогенные депрессивные расстройства, n=21)	2-я группа (невротическая депрессия, n=42)	p
HADS:			
тревога	15,9±2,3	13,6±3,9	≥0,05
депрессия	16,4±2,8	14,1±3,2	≥0,05
HDRS	17,6±3,5	12,4±2,7	≥0,05
HARS	21,3±2,8	19,2±3,5	≥0,05

Таблица 3. Результаты лабораторных исследований у пациентов 1-й и 2-й групп, $M \pm \sigma$

Table 3. Laboratory test results in patients of the 1st and 2nd groups, $M \pm \sigma$

Показатель	1-я группа (эндогенные депрессивные расстройства, n=21)	2-я группа (невротическая депрессия, n=42)	p
Кортизол, нмоль/л	466,2±76,4	376,8±45,0	<0,001
Тромбоцитарный серотонин, нг/млрд кл.	390,3±153,2	311,2±105,9	≥0,05
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,0±3,1	16,5±11,4	<0,05
Пролактин, мМЕ/л	296,9±150,1	270,8±62,1	≥0,05
Витамин В ₁₂ , пмоль/л	450,3±140,3	342,2±100,1	<0,05
ИЛ1β, пг/мл	1844,3±1021,4	2927,7±1279,6	<0,001
ИЛ6, пг/мл	20 690,1±1255,3	10 707,1±4387,3	<0,001
ФНОα, пг/мл	1007,7±201,6	336,7±59,8	<0,001

Таблица 4. Результаты лабораторных исследований у пациентов 1-й группы, $M \pm \sigma$

Table 4. Laboratory test results in patients of the 1st group, $M \pm \sigma$

Показатель	1-я группа (эндогенные депрессивные расстройства, n=15) до лечения	после лечения	p
Кортизол, нмоль/л	466,2±76,4	412,3±56,2	≥0,05
ИЛ1β, пг/мл	1844,3±1021,4	1344,3±502,1	≥0,05
ИЛ6, пг/мл	20 690,1±1255,3	12 378,9±2151,9	<0,001
ФНОα, пг/мл	1007,7±201,6	715,3±77,1	<0,05

иска дополнительных подходов к дифференциальной диагностике, направленных на максимальную объективизацию выраженности тревожных и депрессивных нарушений. Для этого у пациентов исследуемых групп проведена оценка биохимических и иммунологических показателей (табл. 3).

Было установлено, что у больных 1-й группы с ДЭ был значимо выше уровень кортизола (466,2±76,4 нмоль/л), ИЛ6 (20 690,1±1255,3 пг/мл), ФНОα (1007,7±201,6 пг/мл; p<0,001), а также витамина В₁₂ (450,3±140,3 пмоль/л; p<0,05). В свою очередь, у пациентов 2-й группы с невротическими (связанными со стрессом) депрессивными психопатологическими нарушениями отмечалось значимое увеличение уровней ИЛ1β (2927,7±1279,6 пг/мл; p<0,001) и гомоцистеина (16,5±11,4 мкмоль/л; p<0,05).

Особенно интересно, что между исследуемыми группами не выявлено значимых различий в уровне тромбоцитарного серотонина (390,3±153,2 и 311,2±105,9 нг/млрд кл.; p≥0,05). В целом же полученные результаты позволяют в перспективе разрабатывать математические дифференциально-диагностические модели, которые будут не только способствовать выявлению патогенетических механизмов расстройств депрессивного спектра, но и формировать клинко-лабораторные «кластеры» определенных психопатологических фенотипов в зависимости от преобладающей симптоматики (депрессивная, тревожно-депрессивная и т. д.).

Далее была оценена динамика отдельных лабораторных показателей у 31 больного с депрессивными расстройствами различной этиологии на фоне 4-недельной монотерапии агомелатином (Вальдоксан) в дозе 25 мг/сут. На данном этапе в исследование было включено 15 пациентов с ДЭ и 16 – с невротической депрессией. Полученные результаты представлены в табл. 4 и 5.

Исследование показало, что у пациентов с ДЭ (расстройствами эндогенного типа) на фоне 4-недельной терапии агомелатином отмечалось значимое уменьшение уровня ИЛ6 (с 20 690,1±1255,3 до 12 378,9±2151,9 пг/л) и ФНОα (с 1007,7±201,6 до 715,3±77,1 пг/л). При этом выявлена умеренная корреляция динамики показателя ИЛ6 с выраженностью депрессии (R=0,61; p<0,05) и тревоги (R=0,47; p<0,05) по шкалам HDRS и HARS и уровня ФНОα с выраженностью депрессии (R=0,52; p<0,05).

В группе невротических депрессивных расстройств наблюдалось только снижение уровня ИЛ6 (с 10 707,1±3877,3 до 5407,1±2877,3 пг/л). Оценка корреляции лабораторных и психометрических показателей выявила наличие умеренной связи

Таблица 5. Результаты лабораторных исследований у пациентов 2-й группы, $M \pm \sigma$ Table 5. Laboratory test results in patients of the 2nd group, $M \pm \sigma$

Показатель	2-я группа (невротические депрессивные расстройства, n=16)		p
	до лечения	после лечения	
Кортизол, нмоль/л	376,8±45,0	334,7±56,1	≥0,05
ИЛ1β, пг/мл	2927,7±1279,6	2531,3±983,2	≥0,05
ИЛ6, пг/мл	10 707,1±3877,3	5407,1±2877,3	<0,05
ФНОα, пг/мл	336,7±59,8	319,8±42,1	≥0,05

с выраженностью депрессивной симптоматики ($R=0,41$; $p<0,05$).

На фоне терапии в обеих группах также отмечалось некоторое снижение остальных лабораторных показателей, которое носило характер тенденции без значимых различий.

Обсуждение. Проведенное исследование показало, что в настоящее время клиническая дифференциальная диагностика впервые выявленных РДС различной этиологии зачастую остается затруднительной, что отмечается в работах В.Н. Краснова [2], F. Kobeissy и соавт. [25], М. Маес и соавт. [7]. При этом объективизация психопатологических нарушений с использованием психометрических шкал и известных лабораторных биомаркеров (кортизола и тромбоцитарного серотонина) не дает однозначного ответа [23].

Установлено, что оценка иммунологических показателей (уровня провоспалительных цитокинов — ИЛ6,

ФНОα) может способствовать решению данной проблемы при создании в будущем математических дифференциально-диагностических моделей депрессивных расстройств для отдельных феноменологических подтипов РДС. Полученные результаты подтверждают данные, представленные А.С. Крижановским и соавт. [17] и N. Muller [8].

Наше исследование также продемонстрировало, что применение антидепрессивных препаратов с «нemoноаминовым» механизмом действия (агонистов мелатониновых рецепторов MT₁/MT₂-типов) способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов, что подтверждает известную гипотезу М. Маес и соавт. [7] о сложных патогенетических механизмах формирования РДС и возможности использования новых терапевтических подходов (в частности, современных средств противовоспалительной терапии).

Заключение. Таким образом, разработка новых подходов для объективной диагностики депрессивных расстройств (особенно впервые выявленных) остается актуальной проблемой современной клинической психиатрии. При этом выборочное использование отдельных биологических маркеров (биохимических, метаболических, иммунологических и т. д.) малоинформативно, поэтому требуется их комплексная оценка. Применение биологических маркеров может способствовать не только повышению точности диагностики психических расстройств, но и разработке новых подходов к их лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Антропов ЮА, Антропов АЮ, Незнанов НГ. Основы диагностики психических расстройств. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 384 с. [Antropov YuA, Antropov AYU, Neznakov NG. *Osnovy diagnostiki psikhicheskikh rasstroistv* [Basics of mental disorders diagnostic]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 384 p. (In Russ.).]
2. Краснов ВН. Расстройства аффективного спектра. Москва: Практическая медицина; 2011. 432 с. [Krasnov VN. *Rasstroistva affektivnogo spectra* [Disorders of the affective spectrum]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2011. 432 p. (In Russ.).]
3. Torres JJ, DeFreitas VG, DeFreitas CM, et al. Neurocognitive functioning in patients with bipolar I disorder recently recovered from a first manic episode. *J Clin Psychiatry*. 2010 Sep;71(9):1234-42. doi: 10.4088/JCP.08m04997yel. Epub 2010 Mar 23.
4. Гуляева НВ. Пластичность мозга и коннектопатии: механизмы коморбидности неврологических заболеваний и депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):157-62. [Gulyaeva NV. Brain plasticity and connectivity: mechanisms of comorbidity of neurological diseases and depression. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(11):157-62 (In Russ.).]
5. Тиганов АС. Новое в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):65-72. [Tiganov AS. New in the study of pathogenesis and therapy of endogenous depression. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(11):65-72 (In Russ.).]
6. Hicks MH. Mental Health Screening and Coordination Of Care For Soldiers Deployed To Iraq And Afghanistan. *Am J Psychiatry*. 2011 Apr;168(4):341-3. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11010074
7. Maes M, Kubera M, Mihailova I, et al. Increased autoimmune responses against autoepitopes modified by oxidative and nitrosative damage in depression: implications for the pathways to chronic depression and neuroprogression. *J Affect Disord*. 2013 Jul;149(1-3):23-9. doi: 10.1016/j.jad.2012.06.039. Epub 2012 Aug 13.
8. Muller N. Immunology of major depression. *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(2-3):123-30. doi: 10.1159/000356540. Epub 2014 Feb 14.
9. Гурович ИЯ, Узбеков МГ. К пониманию биомаркеров психических расстройств. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2015;25(3):80-3. [Gurovich IYa, Uzbekov MG. Towards understanding of mental disorders biomarkers. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2015;25(3):80-3 (In Russ.).]
10. Дубинина ЕЕ, Мазо ГЭ, Щедрина ЛВ. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. *Психическое здоровье*. 2017;15(7):26-7. [Dubinina EE, Mazo GE, Shchedrina LV. The main biochemical aspects of the pathogenesis of depression. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2017;15(7):26-7 (In Russ.).]
11. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*. 2014 Feb;13(1):28-35. doi: 10.1002/wps.20087

12. Подопрігора МГ, Титар' АД. Метод піктополіграфії як спосіб об'єктивізації результатів психодіагностических досліджень. *Фундаментальні дослідження*. 2015;(5):212-6.
[Podoprіgora MG, Tytar' AD. The method of pictopolygraph as a way of objectification of results of psychodiagnostic research. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015;(5):212-6 (In Russ.)].
13. Шамрей ВК, Марченко АА, Курасов ЕС, Лобачев АВ. Перспективи об'єктивного моніторингу та прогнозу психічного здоров'я військовослужащих. *Доктор.Ру*. 2018;(1):27-33.
[Shamrei VK, Marchenko AA, Kurasov ES, Lobachev AV. Prospects for objective monitoring and prognosis of mental health of military personnel. *Doktor.Ru*. 2018;(1):27-33 (In Russ.)].
14. Шамрей ВК, Марченко АА, Курасов ЕС. Сучасні підходи до об'єктивізації діагностики психічних розладів. *Вестник Російської військово-медическої академії*. 2018;(4):38-44.
[Shamrei VK, Marchenko AA, Kurasov ES. Modern approaches to objectifying the diagnosis of mental disorders. *Vestnik Rossijskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2018;(4):38-44 (In Russ.)].
15. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010 Jul;167(7):748-51. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09091379
16. Ключник ТП, Сиряченко ТМ, Сарманова ЗВ і др. Імунологічні реакції при різних формах психічної патології. *Журнал неврології і психіатрії ім. С.С. Корсакова*. 2009;109(4):55-8.
[Klyushnik TP, Siryachenko TM, Sarmanova ZV, et al. Immunological reactions in various forms of mental pathology. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;109(4):55-8 (In Russ.)].
17. Крижановський АС, Щедрина ЛВ, Дубиніна ЕЕ, Мазо ГЭ. Роль нейроендокринних показателів в формуванні терапевтичної резистентності при депресивному розладі. *Психічне здоров'я*. 2017;15(4):10-6.
[Krizhanovskii AS, Shchedrina LV, Dubinina EE, Mazo GE. The role of neuroendocrine indicators in the formation of therapeutic resistance in depressive disorder. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2017;15(4):10-6 (In Russ.)].
18. Горобець ЛН, Матросова МІ. Секрети пролактину та периферических статевих гормонів у хворих з першим епізодом шизофренії. *Журнал неврології і психіатрії ім. С.С. Корсакова*. 2010;110(5):17-22.
[Gorobets LN, Matrosova MI. Secretion of prolactin and peripheral sex hormones in patients with the first episode of schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(5):17-22 (In Russ.)].
19. Зозуля СА, Сиряченко ТМ, Калєда ВГ і др. Особливості стану імунної системи при ендогенних психічних захворюваннях з вираженими афективними розладами. *Журнал неврології і психіатрії ім. С.С. Корсакова*. 2011;111(12):63-7.
[Zozulya SA, Siryachenko TM, Kaleda VG, et al. Features of the state of the immune system in endogenous mental diseases with severe affective disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(12):63-7 (In Russ.)].
20. Узбеков МГ, Гурович ІЯ, Іванова СА. Потенціальні біомаркери психічесеских захворювань в аспекті системного підходу. *Соціальна і клініческа психіатрія*. 2016;26(1):77-95.
[Uzbekov MG, Gurovich IYa, Ivanova SA. Potential biomarkers of mental illness in the aspect of a systematic approach. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2016;26(1):77-95 (In Russ.)].
21. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review. *Hum Psychopharmacol*. 2010 Jun-Jul;25(4):281-97. doi: 10.1002/hup.1116
22. Aston J, Rechsteiner E, Bull N, et al. Hyperprolactinemia in early psychosis – not only due to antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Oct 1;34(7):1342-4. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.02.019. Epub 2010 Feb 24.
23. Audhya T, Adams JB, Johansen L. Correlation of serotonin levels in CSF, platelets, plasma, and urine. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Oct;1820(10):1496-501. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.05.012. Epub 2012 Jun 1.
24. Thome J, Ehli AC, Fallgatter AJ, et al. Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD. *World J Biol Psychiatry*. 2012 Jul;13(5):379-400. doi: 10.3109/15622975.2012.690535
25. Kobeissy F, Alawieh A, Mondello S, Boustany RM. Biomarkers in psychiatry: how close are we? *Front Psychiatry*. 2013 Jan 7;3:114. doi: 10.3389/fpsy.2012.00114. eCollection 2012.
26. Monroe SM, Harkness KL. Life stress, the «kindling» hypothesis, and the recurrence of depression: consideration from a life stress perspective. *Psychol Rev*. 2005 Apr;112(2):417-45. doi: 10.1037/0033-295X.112.2.417

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.12.2019/1.02.2020/10.07.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется ООО «Сервье». 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 Servier. 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.

Шамрей В.К. <https://orcid.org/0000-0002-1165-6465>

Курасов Е.С. <https://orcid.org/0000-0003-3616-6574>

Цыган Н.В. <http://orcid.org/0000-0002-5881-2242>

Тревожно-депрессивные и мотивационные расстройства при артериальной гипертензии

Межмидинова С.К., Захаров В.В., Вахнина Н.В.

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

Согласно гипотезе «сосудистой депрессии», сосудистые заболевания головного мозга являются значимым фактором риска развития эмоционально-поведенческих нарушений (ЭПН). Артериальная гипертензия (АГ) — одна из главных причин сосудистых заболеваний мозга.

Цель исследования — оценить связь тревоги, депрессии и апатии с анамнестическими, клиническими и нейрорадиологическими характеристиками пациентов с АГ.

Пациенты и методы. Было исследовано 65 амбулаторных пациентов с АГ (средний возраст — 57,17±10,76 года). Нейропсихологический статус пациентов определяли с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса, Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) и батареи лобных тестов. ЭПН оценивали с помощью Шкалы депрессии Бека, Опросника тревоги Спилбергера и Шкалы апатии Робера. Для определения выраженности лейкоареоза использовалась Шкала Fazekas.

Результаты и обсуждение. Клинически значимые депрессивные расстройства присутствовали у 66,2%, тревога — у 41,5%, апатия — у 80% обследованных пациентов с АГ. Выявлена значимая корреляционная связь уровня АД ($p<0,05$), а также длительности АГ ($p<0,05$) с выраженностью каждого из анализируемых эмоционально-поведенческих симптомов (тревога, депрессия, апатия). Показатели тревоги, депрессии и апатии были значимо ($p<0,001$) выше при наличии признаков поражения органов-мишеней или ассоциированных клинических состояний. Прослежена также значимая ($p<0,01$) отрицательная корреляционная связь выраженности тревоги, депрессии и апатии с результатами когнитивных тестов. Тревога, депрессия и апатия были выражены в значимо большей степени ($p<0,05$) у пациентов на более поздних стадиях сосудистой лейкоэнцефалопатии по Шкале Fazekas.

Заключение. Более тяжелая АГ ассоциирована с повышенным риском развития ЭПН в виде тревоги, депрессии и апатии. Такие ЭПН нарастают одновременно с когнитивными нарушениями и выраженностью сосудистой лейкоэнцефалопатии. Это может свидетельствовать о патогенетическом вкладе связанного с АГ ишемического поражения мозга в развитие ЭПН.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; тревога; депрессия; апатия; когнитивные нарушения; лейкоареоз.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com

Для ссылки: Межмидинова СК, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Тревожно-депрессивные и мотивационные расстройства при артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):40–46. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-40-46

Depression, anxiety and motivation in arterial hypertension

Mezhmidinova S.K., Zakharov V.V., Vakhnina N.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
11, Rossolimo Str., Build. 9, Moscow 119021, Russia

The vascular depression hypothesis posits that cerebrovascular diseases are a major risk factor for emotional and behavioral disorders (EBD). Arterial hypertension (AH) is one of the main causes of cerebrovascular diseases.

Objective: to assess the relationship between anxiety, depression and apathy in the patients with AH with case history, clinical features and neuroimaging.

Patients and methods. 65 hypertensive outpatient were examined (mean age — 57.17±10.76 years). Cognitive status was evaluated with Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Frontal Assessment Battery. EBD was assessed with Beck Depression Scale, Spielberger Anxiety Questionnaire, and Robert's Apathy Scale. The Fazekas scale was used to determine the severity of leukoaraiosis.

Results and discussion. Significant depression was present in 66.2%, anxiety — in 41.5%, and apathy — in 80% of hypertensive patients. Blood pressure level ($p<0.05$) and AH duration ($p<0.05$) were significantly associated with the severity of each EBD included in the analysis (anxiety, depression, apathy). Depression, anxiety, and apathy scores were significantly higher ($p<0.01$) in patients with hypertension-mediated organ damage or associated clinical conditions. A negative correlation was found between the severity of depression, anxiety and apathy and cognitive scores ($p<0.01$). Depression, anxiety and apathy were significantly ($p<0.05$) higher in patients with higher Fazekas score.

Conclusion. Advanced AH is associated with an increased risk of EBD including depression, anxiety and apathy. These EBD develop together with cognitive impairment and vascular leukoencephalopathy. The study results can emphasize the pathogenetic impact of AH associated cerebral ischemia in EBD development.

Keywords: arterial hypertension; anxiety; depression; apathy; cognitive impairment; leukoaraiosis.

Contacts: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com

For reference: Mezhdinova SK, Zakharov VV, Vakhnina NV. Depression, anxiety and motivation in arterial hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):40–46. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-40-46

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных социально значимых заболеваний человечества. Повышение уровня артериального давления (АД) выявляется у каждого третьего взрослого человека [1–3]. В России АГ регистрируется приблизительно у 30% населения, а ежегодная смертность от АГ и ее осложнений составляет более 1,5 млн человек [4]. По данным Минздрава России, за 2016 г. прирост по АГ составил 12 358,4 на 100 тыс. взрослого населения, а в 2017 г. – 12 949,3 [5].

АГ поражает практически все органы и системы организма, в том числе головной мозг. Однако и сегодня нет единого мнения о том, какие неврологические симптомы можно считать наиболее ранним индикатором страдания головного мозга при АГ. По некоторым данным, таким признаком могут быть когнитивные нарушения (КН) [6, 7], причем по своим нейропсихологическим характеристикам эти нарушения соответствуют так называемым «подкорковым» когнитивным нарушениям с преобладанием брадифрениции, недостаточности внимания и управляющих функций [8–10].

«Подкорковые» КН обычно сопровождаются изменениями в эмоционально-поведенческой сфере. На частое сосуществование КН подкоркового характера и депрессии или апатии обращали внимание уже М. Albert и соавт. [11] в самом первом описании синдрома «подкорковой деменции» в 1971 г. По данным М.Ю. Смирновой и А.Н. Боголеповой [12], депрессия развивается не менее чем у 70% пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. С этим согласуются результаты исследований Т.Г. Вознесенской [13]. Гипотеза «сосудистой депрессии» широко обсуждается и в зарубежной литературе [14–20]. Наличие депрессии, даже небольшой по выраженности, имеет существенное клиническое значение, так как ухудшает качество жизни пациента и может усугублять течение базисного сосудистого заболевания. Однако значимая связь между цереброваскулярной патологией и риском депрессии во второй половине жизни находит подтверждение не во всех работах [21, 22].

Для понимания природы эмоционально-поведенческих нарушений (ЭПН) при АГ определенное значение могут иметь данные о связи выраженности ЭПН с анамнестическими и клиническими характеристиками базисного сосудистого заболевания, КН и данными нейровизуализации. В настоящее время этот вопрос изучен недостаточно.

Целью нашего исследования было проанализировать связь тревоги, депрессии и апатии у пациентов с АГ с анамнестическими и клиническими особенностями основного заболевания, когнитивной симптоматикой и изменениями белого вещества головного мозга.

Пациенты и методы. В исследование включались пациенты в возрасте от 40 до 80 лет с установленным диагнозом АГ, которые наблюдались на базе поликлиники в г. Алушта, Республика Крым, и дали информированное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты получали антигипертензивную терапию, назначенную терапевтом или кардиологом. Никто из пациентов не принимал на момент исследования препараты из групп ангиолитиков, антидепрессантов, седативных и снотворных средств, ингибиторов ацетилхолинэстеразы или мемантина. Допускалось назначение вазотропных и нейрометаболических препаратов. Проводилось тщательное исследование анамнеза, фиксировались сопутствующие заболевания, в том числе фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, ожирение и др.

Критериями не включения пациентов были наличие деменции, любых тяжелых или нестабильных сопутствующих заболеваний, непосредственно угрожающих жизни пациента; установленный диагноз церебрального заболевания, за исключением хронической ишемии мозга; наличие психиатрического диагноза; грубый двигательный или сенсорный дефект; инсульт, черепно-мозговая травма или иное острое повреждение головного мозга в анамнезе; клинически значимые изменения при нейровизуализации, за исключением инфарктов мозга, микрокровоизлияний, кривблора, лейкоареоза (ЛА) и/или церебральной атрофии; лекарственная, алкогольная или наркотическая зависимость на момент консультации или в анамнезе.

АД измерялось в положении сидя после 5-минутного отдыха. Измерение давления проводилось трижды с интервалом в 3 мин, после чего рассчитывалось и регистрировалось среднее значение.

Всем пациентам проводились комплексное клиническо-неврологическое исследование, нейропсихологическое тестирование и оценка эмоционально-поведенческой сферы по шкалам, а также магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. При исследовании анамнеза пациента анализировали длительность, стадию, степень АГ и степень сосудистого риска. Когнитивные функции исследовали с помощью Краткой шкалы оценки психических функций (Mini Mental State Examination, MMSE), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), Батарей лобных тестов (Frontal Assessment Battery, FAB). Выраженность ЭПН оценивали с помощью Модифицированной шкалы депрессии Бека версии 1996 г. (Beck Depression Inventory – II, BDI-II), шкалы оценки личностной и ситуативной тревоги Спилбергера–Ханина и Шкалы апатии Робера (Apathy Inventory, AI).

МРТ головного мозга производилось на высокопольном томографе Siemens Symphony 1,5 Тл. Выполнялась исследование без контрастного усиления в T1-, T2- и FLAIR-режимах. Проводилась визуальная оценка полученных при МРТ изображений изменений головного мозга с определением стадии диффузных изменений белого вещества по Шкале Fazekas (1998). Также оценивалось наличие либо отсутствие инфарктов головного мозга и микрокровоизлияний.

В исследование были включены 65 пациентов, в том числе 43 женщины (66,2%) и 22 мужчины (33,8%), в возрасте от 40 до 80 лет, средний возраст составил $57,17 \pm 10,76$ года. Большинство пациентов имели среднее специальное (24 пациента, или 36,9%) или высшее (31, или 47,7%) образование. Курильщиками на момент первичного осмотра были 23 пациента (35,4%).

Длительность АГ у обследованных пациентов варьировала от 2 до 20 лет (в среднем $6,23 \pm 3,87$ года). Стадия и степень АГ обследованных больных представлены в табл. 1. Уровень систолического АД при включении пациентов варьировал от 140 до 180 мм рт. ст. (в среднем $166,5 \pm 27,6$ мм рт. ст.). Ни у кого из обследованных пациентов не был достигнут целевой уровень АД.

Низкий риск сердечно-сосудистых осложнений имели 10 (15,4%) пациентов, средний — 12 (18,5%), высокий — 9 (13,8%), и 34 пациента (52,3%) имели очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Сопутствующие заболевания обследованных пациентов представлены в табл. 2.

Ни у кого из пациентов не наблюдалось очаговой неврологической симптоматики.

В зависимости от наличия ассоциированных клинических состояний (АКС) и поражения органов-мишеней (ПОМ) пациенты были разделены на группы:

- АГ без ПОМ и без АКС — 26 человек (11 мужчин и 15 женщин; средний возраст — $49,42 \pm 7,35$ года);
- АГ с ПОМ, но без АКС — 5 человек (трое мужчин и две женщины; средний возраст — $52,6 \pm 4,2$ года);
- АГ с ПОМ и с АКС — 34 человека (8 мужчин и 26 женщин; средний возраст — $63,8 \pm 9,3$ года).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи SPSS Statistics 17.0. Описательная статистика качественных признаков представлена в виде абсолютных и относительных частот (%). При нормальном распределении признака (в соответствии с результатами теста Колмогорова–Смирнова) описательная статистика представлена в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязи количественных признаков выполнялся корреляционный анализ по Спирмену. Для сравнения групп по признаку применялся дисперсионный анализ.

Проведение исследования было утверждено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета, выписка из протокола № 20-20 от 15.07.2020 г. Исследование носило неинтервенционный проспективный характер.

Результаты. Ни у кого из пациентов не наблюдалось очаговой неврологической симптоматики. На основании жалоб пациентов, данных нейропсихологического исследования и оценки активности в повседневной жизни у 32 (49,2%) больных на момент первичного осмотра были диагностированы КН. У 9 (13,8%) пациентов они соответствовали критериям субъективных КН (по F. Jessen и соавт. [23]), у 12 (18,5%) — легких КН, у 10 (15,4%) — умеренных КН и у 2 (3,1%) — выраженных КН (по Н.Н. Яхно и соавт. [24]).

Депрессия по шкале Бека (BDI-II) выявлялась у 43 (66,2%) пациентов, в том числе легкая — у 19 (29,2%), умеренная — у 20 (30,8%) и выраженная — у 4 (6,2%). Выраженность симптоматики тревожного спектра представлена в табл. 3.

По субъективной шкале апатии это расстройство отмечалась у 54 (83,1%) пациентов, а по объективной шкале апатии — у 53 (81,5%) пациентов. Средние значения по шкалам составили $7,18 \pm 5,22$ и $3,06 \pm 2,19$ соответственно.

При проведении МРТ головного мозга обнаружен различной степени выраженности ЛА. У 29 (44,6%) пациентов определялась 1-я стадия (мягкий ЛА), а у 20 (30,8%) — 2-я стадия (умеренно сливающийся ЛА) и у 16 (24,6%) — 3-я стадия ЛА (тяжелый сливной ЛА) по Шкале Fazekas.

Таблица 1.

Характеристика обследованных пациентов по стадии и степени АГ

Table 1.

Patients characteristics depending on the hypertension stage and hypertension-mediated organ damage or associated clinical conditions

Стадия/степень АГ	Число пациентов, n (%)
Стадия:	
I	26 (40,0)
II	5 (7,7)
III	34 (52,3)
Степень:	
1-я	21 (32,3)
2-я	28 (43,1)
3-я	16 (24,6)

Таблица 2.

Сопутствующие заболевания у пациентов с АГ

Table 2.

Concomitant diseases in patients with AH

Заболевание	Частота, n (%)
Фибрилляция предсердий	4 (6,2)
Ишемическая болезнь сердца	34 (52,3)
Транзиторная ишемическая атака	8 (12,3)
Сахарный диабет	19 (29,2)
Гипер- или гипотиреоз	4 (6,2)
Ожирение	32 (49,2)
Гиперлипидемия	29 (44,6)

Таблица 3.

Выраженность реактивной и личностной тревоги у обследованных пациентов с АГ, n (%)

Table 3.

Severity of reactive and trait anxiety in patients with AH, n (%)

Выраженность тревоги	Личностная тревога	Реактивная тревога
Низкая	38 (58,5)	27 (41,5)
Средняя	18 (27,7)	30 (46,2)
Высокая	9 (13,8)	8 (12,3)

«Немые» инфаркты мозга были обнаружены у 17 (26,2%) пациентов, в том числе у 13 (20%) выявлялись один-два инфаркта мозга, а у 4 (6,2%) больных — более двух инфарктов.

В результате проведенного корреляционного анализа выявлена значимая ($p \leq 0,01$) умеренно выраженная статистическая связь между выраженностью тревоги (STAI-1 — $r=0,613$; STAI-2 — $r=0,671$), депрессии ($r=0,582$) и апатии (AI-1 — $r=0,598$; AI-2 — $r=0,543$) и возрастом пациентов.

Выявлена значимая умеренно выраженная положительная ($p < 0,01$) статистическая связь выраженности депрессии с уровнем систолического АД ($r=0,568$), а также низкая ($p \leq 0,05$) статистическая связь выраженности апатии и тревоги с уровнем систолического АД ($r=0,305$ и $r=0,337$ соответственно). Не было получено статистически значимой связи ЭПН с уровнем диастолического АД.

Мы получили значимую ($p < 0,001$) умеренно выраженную положительную статистическую связь выраженности депрессии по Шкале депрессии Бека (BDI-II) с длительностью АГ ($r=0,625$). Личностная и ситуативная тревога по Шкале Спилбергера (STAI-1 и STAI-2 соответственно) также значимо ($p < 0,001$) прямо коррелировала с длительностью АГ ($r=0,673$ и $r=0,633$ соответственно).

Как субъективная, так и объективная оценка апатии значимо ($p < 0,001$) коррелировала с длительностью АГ ($r=0,508$ и $r=0,439$ соответственно).

Нами выявлены сильные отрицательные корреляционные связи между количеством баллов по Шкале депрессии Бека (BDI-II) и значениями шкал MoCA ($r=-0,726$), MMSE ($r=-0,730$) и FAB ($r=-0,592$; $p \leq 0,001$). Таким образом, нарастание выраженности КН сопровождалось усилением тяжести депрессии при АГ.

Корреляционный анализ выраженности тревоги с нейропсихологическими тестами выявил отрицательные корреляционные связи между количеством баллов по Шкале тревоги Спилбергера и результатами нейропсихологических тестов. При этом сильная отрицательная корреляционная связь выявлена с MoCA ($r=-0,777$ и $r=-0,756$) и MMSE ($r=-0,707$ и $r=-0,689$; $p \leq 0,01$), а умеренная — со шкалой FAB ($r=-0,554$ и $r=-0,585$; $p \leq 0,001$).

В результате проведенного корреляционного анализа было выявлено, что снижение когнитивных функций отрицательно коррелирует со значениями шкал апатии ($p \leq 0,001$).

При сравнении тревожно-депрессивного спектра в группах в зависимости от наличия/отсутствия АКС и/или ПОМ выявлено, что значимо более высокие показатели тревоги, депрессии и апатии имели пациенты с наличием ПОМ, а наиболее высокие — больные с сочетанием ПОМ и АКС (табл. 4).

Сопоставление тяжести тревожно-депрессивных расстройств и апатии со стадией ЛА по Шкале Fazekas показало, что чем более выражен перивентрикулярный ЛА, тем более неблагоприятная картина наблюдается в отношении рассматриваемых ЭПН; разница между группами была статистически значимой (табл. 5).

Обсуждение. Проведенное исследование показало, что у большинства пациентов с АГ простые и наиболее часто употребляемые в повседневной клинической практике психометрические шкалы выявляют негрубую тревожно-депрессивную симптоматику и снижение мотивации. Следует отметить, что никто из обследованных

Таблица 4. Сравнение состояния эмоциональной сферы в подгруппах АГ с/без АКС, с/без ПОМ, баллы, $M \pm SD$

Table 4. Comparison analysis of emotional state in subgroups of patients with AH with/without associated clinical conditions, with/without hypertension-mediated organ damage, points, $M \pm SD$

Шкала, количество баллов	АГ без АКС и без ПОМ (n=26)	АГ без АКС и с ПОМ (n=5)	АГ с АКС и с ПОМ (n=34)
BDI (Шкала депрессии Бека)	10,85±4,5*	15,8±3,3**	20,59±6,2***
AI-1 (шкала апатии, самоопросник)	3,81±4,1*	8,2±4,2**	9,62±4,8***
AI-2 (шкала апатии для клинициста)	1,81±2,1*	3,82±1,9**	4,4±1,8***
STAI-1 [шкала реактивной (ситуативной) тревоги]	25,62±5,2*	30,0±1,7**	41,91±12,6***
STAI-2 (шкала личностной тревоги)	24,38±5,1*	28,4±1,14**	40,71±12,03***

Примечание. * — $p < 0,001$ при сравнении группы без АКС и ПОМ с группой без АКС, но с ПОМ; ** — $p < 0,001$ при сравнении группы без признаков АКС, но с признаками ПОМ с группой с признаками АКС и ПОМ; *** — $p < 0,001$ при сравнении группы без признаков АКС и ПОМ с группой с признаками АКС и ПОМ.

Таблица 5. Сравнение состояния эмоциональной сферы в зависимости от степени ЛА по Шкале Fazekas

Table 5. Comparison analysis of emotional state depending on leukoaraiosis severity assessed with the Fazekas scale

Шкала, количество баллов	1-я степень (n=29)	2-я степень (n=20)	3-я степень (n=16)
BDI (Шкала депрессии Бека)	12,66±6,4**	17,8±6,0****	21,13±6,2^^
AI-1 (шкала апатии, самоопросник)	5,48±5,1*	8,35±6,0***	8,81±3,5^
AI-2 (шкала апатии для клинициста)	2,31±2,4*	3,55±2,2***	3,81±1,5^
STAI-1 [шкала реактивной (ситуативной) тревоги]	28,45±10,1**	37,15±11,5****	42,06±12,8^^
STAI-2 (шкала личностной тревоги)	26,93±10,2**	36,2±10,3****	40,94±12,4^^

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении состояния пациентов с 1-й и 2-й степенью ЛА по Шкале Fazekas; ** — $p < 0,001$ при сравнении пациентов с 1-й и 2-й степенью; *** — $p < 0,05$ при сравнении пациентов со 2-й и 3-й степенью; **** — $p < 0,001$ при сравнении пациентов со 2-й и 3-й степенью; ^ — $p < 0,05$ при сравнении пациентов с 3-й и 1-й степенью; ^^ — $p < 0,001$ при сравнении пациентов с 3-й и 1-й степенью.

пациентов не наблюдался у психиатра и не имел на момент консультации установленного психиатрического диагноза. Таким образом, выявленные ЭПН носили субклинический характер. Согласно использованным в работе формальным шкалам, их выраженность обычно определялась как легкая или умеренная.

Распространенность и особенности депрессии при цереброваскулярных заболеваниях были предметом изучения ряда отечественных и зарубежных исследований. Так, по данным А.Н. Боголеповой и соавт. [25], при исследовании 108 больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью с применением Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) клинически значимые тревожно-депрессивные расстройства были выявлены более чем у 65% больных. По Шкале самооценки тревоги Шихана клинически значимая тревога выявлялась у 67,6% больных.

Т.Г. Вознесенская исследовала 19 пациентов в возрасте от 59 до 84 лет с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия» с помощью нейропсихиатрического опросника. Было показано, что депрессивная симптоматика отмечается приблизительно у 80% пациентов, причем у 53% она достигала клинической значимости. Было выявлено частое сочетание депрессии с тревогой, апатией, раздражительностью, нарушениями сна [13]. О.В. Федоришиной и соавт. [26] было обследовано 79 трудоспособных больных с нелеченой АГ. Оценка тревожно-депрессивных расстройств проводилась по HADS. В итоге была выявлена высокая распространенность тревожной и депрессивной симптоматики среди больных АГ (45,6%), в том числе субклинически выраженная тревога была диагностирована у 26,6%, клинически выраженная — у 10,1%, субклинически выраженная депрессия — у 22,8% больных. В 13,9% случаев имелось сочетание тревоги и депрессии. Также были установлены значимые связи тревоги и депрессии с уровнем систолического АД. Н.А. Тювина и соавт. [27] сообщают, что у 63,2% пациентов с АГ имеются депрессивные расстройства по HADS. В работе А.Н. Цырульниковой и соавт. [28] было обследовано 55 пациентов с АГ I–III степени. Уровень депрессии определялся по Шкале депрессии Бека, личностная и реактивная тревожность оценивались по Шкале Спилбергера–Ханина. В результате у 65,5% больных были выявлены депрессивные расстройства. Чаще они наблюдались у пациентов женского пола (68% женщин и 32% мужчин). Уровень реактивной тревожности в среднем был умеренным, уровень личностной тревожности был высоким и ассоциировался с тяжестью заболевания.

По данным зарубежных авторов, показатели распространенности депрессии несколько ниже, чем следует из отечественных источников. Так, при анализе 41 исследования с общей численностью 30 796 человек было выявлено, что суммарная распространенность депрессии среди пациентов с АГ составляет 26,8%. Различия, вероятно, связаны с особенностями выборки: зарубежные исследования, как правило, носят популяционный характер, а отечественные — проводятся среди стационарных или амбулаторных пациентов [29].

Основной целью нашей работы было проанализировать связь между ЭПН, характеристиками основного заболевания, когнитивными симптомами и состоянием бе-

лого вещества при АГ. В результате была выявлена значимая статистическая связь между выраженностью тревоги, депрессии и апатии с уровнем АД и длительностью АГ. Выраженность анализируемых ЭПН была значимо большей при наличии признаков ПОМ или у пациентов с АКС. Полученные закономерности свидетельствуют о параллелизме развития ЭПН и экстрацеребральных осложнений АГ.

Единообразие связей тревоги, депрессии и апатии с характеристиками АГ позволяет предположить, что анализируемые в работе ЭПН составляют единый симптомокомплекс, имеющий общие психофизиологические основы. С нашей точки зрения, другой составной частью данного симптомокомплекса являются КН подкоркового характера. Об этом свидетельствуют полученные в нашем исследовании значимые и сильные корреляции между выраженностью тревожно-депрессивных расстройств и нейропсихологическими тестами (МоСА и Краткая шкала оценки психического статуса).

Наиболее весомым аргументом в пользу «органического» характера выявленных у пациентов легких тревожно-депрессивных и мотивационных расстройств является полученная значимая корреляционная связь выраженности ЭПН со стадией ЛА по Шкале Fazekas. Как известно, сосудистое поражение белого вещества головного мозга может приводить к дезинтеграции функциональной связи между лобными долями и подкорковыми структурами с развитием так называемых подкорковых КН. Определенные когнитивные особенности, характерные для данной локализации поражения мозга, в первую очередь снижение интеллектуальной гибкости и трудности смены поведенческого стереотипа, могут predispose к формированию тревожно-депрессивных реакций в случае каких-либо изменений привычной для пациента жизненной ситуации. Следует отметить, что связь «сосудистой депрессии» с поражением белого вещества прослеживалась и некоторыми другими авторами [30, 31]. При этом известно, что АГ, наряду с возрастом, является независимым фактором риска изменений белого вещества у пациентов без инсульта [32]. В нашей работе показано, что поражение белого вещества при АГ может приводить не только к депрессивным расстройствам, но и к нарушениям тревожного спектра и снижению мотивации (апатии). Полученная статистическая связь тревожно-депрессивных и мотивационных расстройств с длительностью АГ и уровнем повышения АД может объясняться опосредованным АГ поражением белого вещества с развитием вторичной лобной дисфункцией.

Ограничением нашего исследования был визуальный характер оценки выраженности поражения белого вещества с использованием количественной Шкалы Fazekas. Очевидно, более надежные данные можно было бы получить с помощью волюметрического нейрорадиологического исследования. Другим ограничением исследования была разнородность клинических характеристик обследованных пациентов.

Заключение. ЭПН в виде легких или умеренных симптомов тревоги, депрессии и апатии присутствуют у большинства амбулаторных пациентов с АГ. Их выраженность нарастает одновременно с увеличением длительности основного заболевания. Выраженность тревоги, депрессии

и апатии у пациентов с АГ значимо коррелирует с выраженностью КН. Вероятно, как КН, так и ЭПН образуют единый симптомокомплекс, вызываемый сосудистым поражением белого вещества. Об этом свидетельствуют полученные

в работе значимые корреляции ЭПН и стадии ЛА по Шкале Fazekas. По нашему мнению, легкие ЭПН наравне с легкими КН могут служить ранним клиническим индикатором поражения головного мозга у пациентов с АГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ерина АМ, Ротарь ОП, Солнцев ВН и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации: важность выбора критериев диагностики. *Кардиология*. 2019;59(6):5-11. doi: 10.18087/cardio.2019.6.2595 [Yerina AM, Rotar' OP, Solntsev VN, et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russian Federation – importance of choice of criteria of diagnosis. *Kardiologiya*. 2019;59(6):5-11. doi: 10.18087/cardio.2019.6.2595 (In Russ.)].
- Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Apr;16(4):223-37. doi: 10.1038/s41581-019-0244-2. Epub 2020 Feb 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
- Пузин СН, Шургая МА, Чандирли СА и др. Аспекты медико-социальной реабилитации больных при гипертонической болезни. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2014;1(1):10-5. [Puzin SN, Shurgaya MA, Chandirli SA, et al. Aspects of medical and social rehabilitation of patients with essential hypertension. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya*. 2014;1(1):10-5 (In Russ.)].
- Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть IV. Москва; 2018. Доступно по ссылке: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> [Obshchaya zabolevayemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2017 godu. Statisticheskiye materialy. Chast' IV. Moskva; 2018. Available from: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (In Russ.)].
- Остроумова ОД, Остроумова ТМ, Дзамихов КК. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: мультимодальный подход к ведению больных и возможности ницерголина. *Медицинский Совет*. 2020;(8):72-80. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-72-80 [Ostroumova OD, Ostroumova TM, Dзамikhov KK. Arterial hypertension and cognitive impairment: multimodal approach for patient care and nicergoline use. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2020;(8):72-80. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-72-80 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные расстройства и их лечение при артериальной гипертензии. *Нервные болезни*. 2015;(1):16-22. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders and their treatment in arterial hypertension. *Nervnye bolezni*. 2015;(1):16-22 (In Russ.)].
- Остроумова ОД, Стародубова АВ, Остроумова ТМ, Черняева МС. Когнитивные нарушения и деменция у больных пожилого возраста с артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2018;58(10):71-9. doi: 10.18087/cardio.2018.10.10186 [Ostroumova OD, Starodubova AV, Ostroumova TM, Chernyaeva MS. Cognitive disorders and dementia in old patients with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2018;58(10):71-9. doi: 10.18087/cardio.2018.10.10186 (In Russ.)].
- Боголепова АН. Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. *Медицинский Совет*. 2020;(8):27-35. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-27-35 [Bogolepova AN. Cognitive and emotional impairment in patients with chronic cerebrovascular insufficiency. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2020;(8):27-35. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-27-35 (In Russ.)].
- Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Feb;25(1):147-64. doi: 10.1212/CON.0000000000000684
- Albert ML, Feldman RG, Willis AL. The subcortical dementia of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974 Feb;37(2):121-30. doi: 10.1136/jnnp.37.2.121
- Смирнова МЮ, Боголепова АН. Депрессивные расстройства у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(8):108-9. [Smirnova MYu, Bogolepova AN. Depressive disorders in patients with circulatory encephalopathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(8):108-9 (In Russ.)].
- Вознесенская ТГ. Некогнитивные нервно-психические расстройства при когнитивных нарушениях в пожилом возрасте. *Неврологический журнал*. 2010;(2):4-18. [Voznesenskaya TG. Non-cognitive neuropsychiatric disorders in cognitive impairment in old age. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2010;(2):4-18 (In Russ.)].
- Johnson LA, Large SE, Izurieta Munoz H, et al. Vascular depression and cognition in Mexican Americans. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;47(1-2):68-78. doi: 10.1159/000494272. Epub 2019 Mar 12.
- Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry*. 2019 Aug 5;9(1):188. doi: 10.1038/s41398-019-0514-6
- Dudek KA, Dion-Albert L, Kaufmann FN, et al. Neurobiology of resilience in depression: immune and vascular insights from human and animal studies. *Eur J Neurosci*. 2021 Jan;53(1):183-221. doi: 10.1111/ejn.14547. Epub 2019 Sep 13.
- Abrams RC, Alexopoulos GS. Vascular depression and the death of Queen Victoria. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Dec;33(12):1556-61. doi: 10.1002/gps.4984. Epub 2018 Oct 1.
- Rushia SN, Shehab AAS, Motter JN, et al. Vascular depression for radiology: A review of the construct, methodology, and diagnosis. *World J Radiol*. 2020 May 28;12(5):48-67. doi: 10.4329/wjr.v12.i5.48
- Adams S, Conner S, Himali JJ, et al. Vascular risk factor burden and new-onset depression in the community. *Prev Med*. 2018 Jun;111:348-50. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.11.022. Epub 2017 Nov 29.
- 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 May 31;10:1241. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01241. eCollection 2019.
- Lee SH, Payne ME, Steffens DC, et al. Subcortical lesion severity and orbitofrontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry*. 2003 Sep 1;54(5):529-33. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00063-5
- Dalby RB, Chakravarty MM, Ahdidan J, et al. Localization of white-matter lesions and effect of vascular risk factors in late-onset major depression. *Psychol Med*. 2010 Aug;40(8):1389-99. doi: 10.1017/S0033291709991656. Epub 2009 Nov 9.
- Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol*. 2020 Mar;19(3):271-8. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30368-0. Epub 2020 Jan 17.

24. 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. [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. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2018;23(6):309-15 (In Russ.)].
25. Боголепова АН, Коваленко ЕА, Махнович ЕВ. Современные подходы к терапии тревожных расстройств у пациентов пожилого возраста. *Медицинский Совет*. 2017;(1S):60-4. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-60-64 [Bogolepova AN, Kovalenko EA, Makhnovich EV. Modern approaches to treatment of anxiety disorders in elderly patients. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2017;(1S):60-4. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-60-64 (In Russ.)].
26. Федоришина ОВ, Протасов КВ, Куклин СГ. Тревога, депрессия и качество жизни у больных артериальной гипертензией трудоспособного возраста. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;(6):58-61. [Fedorishina OV, Protasov KV, Kuklin SG. Anxiety, depression and quality of life in hypertensive patients of working age. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013;(6): 58-61 (In Russ.)].
27. Тювина НА, Люсов ВА, Молчанов СН, Гаева ДБ. Депрессии у больных артериальной гипертензией, осложненной хронической сердечной недостаточностью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(2):56-60. doi: 10.14412/2074-2711-2011-148 [Tyuvina NA, Lyusov VA, Molchanov SN, Gaeva DB. Depressions in patients with essential hypertension complicated by chronic heart failure. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(2):56-60. doi: 10.14412/2074-2711-2011-148 (In Russ.)].
28. Цырульников АН, Мистюкевич АП, Малаева ЕГ. Психосоматические особенности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017;(3):37-8. [Tsyurul'nikova AN, Mistyukevich AP, Malayeva YeG. Psychosomatic features in patients with chronic heart failure associated with ischemic heart disease and arterial hypertension. *Yevraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2017;(3):37-8 (In Russ.)].
29. Zhanzhan Li, Yanyan Li, Lizhang Chen, et al. Prevalence of Depression in Patients With Hypertension A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Aug;94(31):e1317. doi: 10.1097/MD.0000000000001317
30. Frey BM, Petersen M, Mayer C, et al. Characterization of White Matter Hyperintensities in Large-Scale MRI-Studies. *Front Neurol*. 2019 Mar 26;10:238. doi: 10.3389/fneur.2019.00238. eCollection 2019.
31. Leeuwis AE, Weaver NA, Biesbroek JM, et al; TRACE-VCI Study Group. Impact of white matter hyperintensity location on depressive symptoms in memory-clinic patients: a lesion-symptom mapping study. *J Psychiatry Neurosci*. 2019 Jul 1;44(4):E1-E10. doi: 10.1503/jpn.180136
32. Basile AM, Pantoni L, Pracucci G, et al; LADIS Study Group. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(5-6):315-22. doi: 10.1159/000091536. Epub 2006 Feb 14.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.11.2020/17.02.2021/20.02.2021

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.

Межмидинова С.К. <https://orcid.org/0000-0003-0313-9131>

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

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

Гендерные различия в клинической картине депрессии и течении биполярного аффективного расстройства

Тювина Н.А., Столярова А.Е., Морозова В.Д., Вербицкая М.С.

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

Цель исследования — изучение гендерных особенностей депрессии в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР) и влияния их на течение заболевания.

Пациенты и методы. С помощью специально разработанной карты обследованы 50 женщин и 50 мужчин с БАР (F31 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — МКБ-10). Состояние больных оценивали в соответствии с диагностическими критериями аффективных расстройств по МКБ-10 и Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го пересмотра (DSM-V), шкалами MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) и Q-LES-Q-SF (Scoring the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire).

Результаты и обсуждение. Выявлены различия в клинической картине и течении БАР у мужчин и женщин. Заболевание у мужчин чаще начинается с маниакальной фазы, сопровождается выраженными подъемами настроения в рамках БАР I типа, меньшим периодом до первой мани (гипомании) в случае дебюта с депрессивной фазы, колебаниями настроения и аддитивными расстройствами в пубертате, что облегчает диагностический поиск. У женщин постановка диагноза БАР осложнена более частым течением по II типу БАР, началом с депрессивной фазы, длительным периодом до первой мани (гипомании). В связи с этим для женщин большое значение приобретают такие клинические маркеры биполярности, как ранний возраст начала заболевания, связь дебюта заболевания с нейрогормональными факторами,отягощенная аффективными колебаниями, аддитивными расстройствами, шизофренией наследственность и наличие коморбидного расстройства пищевого поведения в подростковом и более позднем возрасте. В структуре депрессивной фазы у мужчин чаще встречаются: выраженная сезонность (с ухудшением в осенне-зимнее время) и суточные колебания состояния (с улучшением к вечеру), анестезия чувств, деперсонализационно-дереализационный синдром, снижение либидо, трудность засыпания и повышение аппетита и/или массы тела, коморбидные депрессии панические атаки и злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами. Депрессии в рамках БАР у женщин отличаются более частым присутствием апатии, плаксивости, самоповреждений, дисморфофобических включений, снижения аппетита. У пациентов обоих полов депрессия в рамках БАР сопровождается высоким уровнем тревоги, наличием ассоциативной и двигательной заторможенности, идей самообвинения и раздражительности, в 10% случаев она имела черты атипичности в соответствии с критериями DSM-V. У женщин больше удельный вес депрессивных эпизодов (в том числе за счет быстроциклического течения) и выше риск суицидального поведения, а мужчины вследствие большего количества маниакальных фаз значимо чаще меняют партнеров и имеют разводы в анамнезе.

Заключение. Выявленные особенности психопатологической симптоматики, коморбидных расстройств, течения болезни и корреляционные связи между отдельными характеристиками и факторами с учетом гендерных различий могут использоваться как маркеры биполярности, что позволит проводить более раннюю и точную диагностику БАР и назначать адекватную терапию.

Ключевые слова: депрессия; биполярное аффективное расстройство; гендер; пол; депрессия у женщин; депрессия у мужчин.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Столярова АЕ, Морозова ВД, Вербицкая МС. Гендерные различия в клинической картине депрессии и течении биполярного аффективного расстройства. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):47–55. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-47-55

Gender differences in the clinical course of depression in bipolar disorder

Tyuvina N.A., Stolyarova A.E., Morozova V.D., Verbitskaya M.S.

Department of Psychiatry and Narcology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo Str., Build. 9, Moscow 119021, Russia

Objective: to investigate gender differences in patients with depression and bipolar disorder (BD) and their impact on the clinical course of the disease.

Patients and methods. 50 women and 50 men with bipolar disorder (BD) (F31 according to the International Classification of Diseases, 10th revision — ICD-10) were examined using a specially developed survey. Patients symptoms was assessed in accordance with the diagnostic criteria of affective disorders according to ICD-10 and DSM-V, MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) and Q-LES-Q-SF (Scoring the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire).

Results and discussion. Gender differences in the clinical course of BP were revealed. In men the disease usually starts with a mania phase followed by a marked mood increase in BD-I, a shorter period before the first mania (hypomania) if the onset is with the depression phase, mood swings and substance use disorders in puberty, which makes the diagnosis easier. In women BD diagnosis may be harder due to higher frequency of BD-II, clinical presentation with depression, longer period before the first mania (hypomania). Therefore the most important clinical markers of BD in women include the early onset of the disease, its association with neurohormonal factors, history of affective variability, substance use disorders, schizophrenia, hereditary or comorbid eating disorder in puberty or later in life. The most common clinical features during the depression phase in men include: seasonal fluctuation (worsening of symptoms in autumn and winter) and diurnal variations (improvement of symptoms in the evening), numbed emotions, depersonalization-derealization syndrome, decreased libido, difficulty in falling asleep and increased appetite and/or body mass, comorbid depression, panic attacks and alcohol and substance abuse. The depression in women with BD is characterized by a higher prevalence of apathy, tearfulness, self-harm, body dysmorphic disorder, decreased appetite. Both male and female patients with depression and BD have a high level of anxiety, presence of psychomotor retardation, self-accusation and irritancy, 10% had atypical features according to the DSM-V criteria. Women have a higher proportion of depressive episodes (including rapid cycling BD) and a higher risk of suicidal behavior, and men, due to a higher frequency of manic phases, change partners and have a history of divorce significantly more often.

Conclusion. The revealed features of psychopathological symptoms, comorbid disorders, the course of the disease and correlations between individual characteristics and factors due to gender differences, can be used as markers of bipolarity, which will allow to diagnose BD earlier and more accurately and prescribe adequate therapy.

Keywords: depression; bipolar disorder; gender; sex; depression in women; depression in men.

Contact: Nina Arkadievna Tyuvina; natuvina@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Stolyarova AE, Morozova VD, Verbitskaya MS. Gender differences in the clinical course of depression in bipolar disorder. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):47–55. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-47-55

Биполярное аффективное расстройство (БАР) встречается примерно у 2,6% населения [1]. По некоторым данным, показатель распространенности еще выше и достигает 6,4%, если брать во внимание весь спектр биполярных расстройств согласно критериям диагностики БАР Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам III-R и IV пересмотра (DSM-III-R и DSM-IV) [1–4]. В 20-летнем проспективном Цюрихском исследовании Жюля Ангста и соавт. [5], в котором приняли участие 406 пациентов с большим депрессивным эпизодом, у 1% пациентов в год происходила смена диагноза на БАР I типа, у 0,5% — на БАР II типа. При этом дальнейшее изменение диагноза БАР II типа на БАР I типа наблюдалось у 2% пациентов в год. Это согласуется с данными R.M. Hirshfeld и соавт. о том, что 67% пациентов с БАР получают неверные диагнозы при первом обращении, треть больных ждут верного диагноза 10 лет и более, что также отражается на показателях распространенности заболевания в популяции [6, 7].

Несмотря на важность выявления гипо- и маниакальных фаз для определения БАР, именно депрессивные эпизоды вносят существенный вклад в бремя болезни и коррелируют с показателями качества жизни [8, 9]. Это можно объяснить худшей переносимостью депрессивного состояния; большей длительностью и частотой рецидивов; более выраженной социальной дезадаптацией; высоким риском коморбидных соматических заболеваний и суицида [10–12].

В последние десятилетия в психиатрии возрос интерес к гендерным исследованиям. Полученные данные в основном отражают особенности униполярных депрессий или БАР как нозологий в целом у мужчин и женщин, но не дают представления о гендерных различиях депрессий в рамках БАР [9, 13].

Тем не менее знание основных маркеров биполярности, особенностей клинической картины и течения депрес-

сии в рамках БАР у мужчин и женщин будет способствовать правильной постановке диагноза, прогностической оценке течения заболевания и проведению адекватной терапии.

Цель настоящего исследования — изучение гендерных особенностей депрессии в рамках БАР и влияния их на течение заболевания.

Пациенты и методы. Исследование проводилось в период с 2018 по 2020 г. в амбулаторных и стационарных условиях Психиатрической клиники им. С.С. Корсакова Сеченовского Университета. Клиническим и клинико-катамнестическим методами были обследованы 100 больных (50 женщин и 50 мужчин) с диагнозом F31.3 — F31.5 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). На момент включения в исследование возраст женщин составил 33,0 [23,0; 50,2] года, возраст мужчин — 37,5 [29,5; 47,2] года ($p > 0,05$). Длительность заболевания в группе женщин была 9,5 [5,3; 18,8] года, мужчин — 15,5 [4,3; 22,8] года ($p > 0,05$). Таким образом, группы достоверно не различались по возрасту и длительности заболевания.

Критерии включения: текущий депрессивный эпизод в рамках БАР; наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; отсутствие декомпенсированной тяжелой соматической патологии.

Критерии исключения: депрессивное состояние в рамках других нозологий (рекуррентное депрессивное расстройство, депрессии при шизофрении, органические и соматогенные депрессии, реактивные депрессивные состояния); нежелание или неспособность пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании; беременность, кормление грудью.

Состояние больных оценивали в соответствии с диагностическими критериями аффективных расстройств по МКБ-10 и DSM-V с применением специально разработанной карты клинического обследования. Для оценки тяже-

сти депрессии была использована шкала MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), для оценки качества жизни и социального функционирования — шкала Q-LES-Q-SF (Scoring the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и JMP 11 (SAS, США). Сравнение двух групп по количественным шкалам проводилось на основе непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и критерием Фишера, определением отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Вывод о корреляции между количественными показателями определялся на основании коэффициента корреляции Спирмена (r -коэффициент), качественными — коэффициента контингенции Пирсона (χ -коэффициент). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (%) показателей. Так как большинство количественных признаков не отвечали законам нормального распределения, то они описывались с помощью медианы (Me) и квартилей [25-й; 75-й перцентили]. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05.

Результаты

Сравнительное клинико-катамнестическое обследование пациентов с депрессией в рамках БАР не выявило статистически значимых различий в социально-демографических показателях (табл. 1), однако число работающих мужчин превышало таковое женщин. Последних, в свою очередь, было больше среди пенсионеров вследствие более раннего выхода на пенсию.

Таблица 1. Социодемографические характеристики включенных в исследование пациентов

Table 1. Socio-demographic characteristics of study participants

Показатель	Мужчины (n=50)	Женщины (n=50)
Возраст на момент включения в исследование, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	37,5 [29,5; 47,2]	33,0 [23,0; 50,2]
Семейный статус, n (%):		
не вступал(-а) в брак	19 (38,0)	20 (40,0)
в браке	20 (40,0)	18 (36,0)
в разводе	11 (22,0)	12 (24,0)
Образование, n (%):		
среднее	0	1 (2,0)
среднее профессиональное	6 (12,0)	2 (4,0)
неоконченное высшее	8 (16,0)	14 (28,0)
высшее	36 (72,0)	33 (66,0)
Трудовой статус, n (%):		
работает/учится	29 (58,0)	24 (48,0)
не работает / не учится	18 (36,0)	19 (38,0)
пенсионер	3 (6,0)	7 (14,0)

Были установлены различия в течении заболевания (табл. 2). У женщин отмечалось более позднее начало заболевания — в 22,5 [17,0; 28,0] года, по сравнению с 21,0 [19,0; 29,0] года у мужчин, однако различия не значимы ($p>0,05$).

Вероятность БАР I типа была выше у мужчин, а БАР II типа — у женщин, однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p>0,05$).

По течению заболевания большая часть мужчин и женщин отнесены к альтернирующему варианту. У женщин значимо чаще отмечалось быстроциклическое течение (ОШ 3,9; 95% ДИ 1,1–15,2; $p<0,05$).

Число маниакальных эпизодов на момент обследования было в 1,3 раза больше у мужчин, в то время как депрессивных — в 1,2 раза больше у женщин. Это подтверждается распределением по группам: мужчины значимо чаще попадали в группу «от 1 до 5 депрессивных эпизодов» в анамнезе, в то время как женщины — в группу «от 11 до 20» ($p<0,05$).

Таблица 2. Основные характеристики течения заболевания

Table 2. Main characteristics of the disease course

Показатель	Мужчины (n=50)	Женщины (n=50)
Длительность заболевания на момент включения в исследование, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	15,5 [4,3; 22,8]	9,5 [5,3; 18,8]
Возраст начала заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	21 [19; 29]	22,5 [17; 28]
Тип БАР, n (%):		
I	20 (40,0)	13 (26,0)
II	30 (60,0)	37 (74,0)
Течение, n (%):		
альтернирующее	38 (76,0)	36 (72,0)
континуальное	7 (14,0)	4 (8,0)
быстроциклическое*	3 (6,0)	10 (20,0)
ультрабыстроциклическое	2 (4,0)	0
Число маниакальных эпизодов за весь период заболевания, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [2,0; 6,0]	3,0 [2,0; 3,0]
Число депрессивных эпизодов за весь период заболевания, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,50 [3,0; 14,25]	7,0 [4,0; 35,0]
В том числе, n (%):		
от 1 до 5**	25 (50,0)	15 (30,0)
от 6 до 10**	6 (12,0)	16 (32,0)
от 11 до 20**	8 (16,0)	1 (2,0)
>21**	11 (22,0)	18 (36,0)
Первая фаза, n (%)*:		
депрессия	30 (60,0)	41 (82,0)
мания	20 (40,0)	9 (18,0)
Период от начала заболевания до первой мании, годы, $M \pm m$	0,06 $\pm$ 7,90	3,50 $\pm$ 7,52
Число эпизодов депрессивной фазы до первой мании, $M \pm m$	1,08 $\pm$ 0,99	2,06 $\pm$ 3,15

Примечание. * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$.

У женщин значимо чаще, чем у мужчин, первая фаза была депрессивной (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,2–7,6; $p < 0,05$). При этом до первой мании (или гипомании) проходило в 2 раза больше времени (в годах) и случалось в 2 раза больше депрессивных эпизодов по сравнению с мужчинами.

У 46% мужчин и 48% женщин отмечается наличие триггера в дебюте заболевания ($p > 0,05$). И мужчины, и женщины связывали первую фазу депрессии с наличием психотравмирующего события (26 и 22% соответственно; $p > 0,05$). У мужчин чаще триггером являлось употребление психоактивных веществ (ПАВ) — 14% vs 4% ($p > 0,05$). У 18% женщин первый эпизод депрессии был связан с влиянием нейрогормональных факторов: менархе, роды, аборт, перименопауза, гормональная терапия ($p < 0,05$).

Первое обращение к психиатру у подавляющего большинства пациентов с БАР было по поводу депрессии (98 и 92% соответственно; $p < 0,001$), хотя у 40% мужчин заболевание начиналось с маниакальной фазы (по сравнению с 8% женщин). Помимо этого, у мужчин маниакальные фазы возникали значительно раньше, число их было больше, чем у женщин, а число депрессивных фаз как до появления маний, так и в целом за весь период заболевания у них меньше.

Возраст мужчин при первом обращении составил 29,5 [23,0; 36,6] года, женщин — 25,0 [20,3; 33,0] года, т. е. от начала заболевания в среднем прошло $7,26 \pm 8,38$ и $4,74 \pm 5,45$ года соответственно, в связи с чем можно предположить более позднюю обращаемость мужчин за помощью к психиатру, хотя различия не достигали уровня статистической значимости.

Наследственная отягощенность была выявлена у 50% мужчин и 42% женщин ($p > 0,05$) и представлена преимущественно расстройствами аддиктивного и аффективного спектров (в том числе установленные диагнозы БАР, рекуррентного депрессивного расстройства, аффективных расстройств субклинического уровня, послеродовых, реактивных депрессий и депрессий позднего возраста), реже — шизофренией, тревожными и обсессивно-фобическими расстройствами. У мужчин в семейном анамнезе с одинаковой вероятностью (22%) встречались аффективные расстройства и злоупотребление алкоголем и ПАВ. У женщин наблюдалось равное соотношение аффективных, аддиктивных расстройств и шизофрении (по 12% соответственно). Не выявлено статически значимых различий в наследственной отягощенности тревожными расстройствами и обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР).

В структуре преморбидных личностных особенностей у обследованных встречались гипертимные, циклотимные, тревожные и демонстративные черты. При этом у мужчин чаще наблюдался психастенический преморбид (52% против 28% у женщин; ОШ 2,8; 95% ДИ 1,2–6,4; $p < 0,05$), у женщин — демонстративный (22% по сравнению с 4% у мужчин; ОШ 6,8; 95% ДИ 1,4–32,4; $p < 0,05$).

Предшествующие психические расстройства в пубертате чаще встречались у мужчин (72% мужчин и 44% женщин; ОШ 3,6; 95% ДИ 1,6–8,4; $p < 0,01$). Значимых различий в наличии подростковых аффективных колебаний (30% мужчин и 16% женщин; $p > 0,05$) и ОКР (по 12% мужчин и женщин; $p > 0,05$) выявлено не было. У мужчин отмечалось

злоупотребление алкоголем и/или ПАВ в подростковом возрасте (20% против 0% у женщин; $p < 0,05$), у женщин — расстройства пищевого поведения (12% по сравнению с 0% у мужчин; $p < 0,05$).

При оценке тяжести текущего депрессивного эпизода по шкале MADRS (табл. 3) было установлено, что у женщин в среднем депрессия протекает легче — 28,0 [24,0; 28,0] балла, чем у мужчин — 30,0 [24,5; 34,0] балла ($p > 0,05$).

У женщин преобладали депрессивные фазы средней степени тяжести ($p < 0,05$), в то время как у мужчин чаще диагностировали «тяжелый депрессивный эпизод» (ОШ 3,4; 95% ДИ 1,4–8,0; $p < 0,05$). Установлена корреляционная взаимосвязь тяжести депрессии (в баллах по шкале MADRS) у мужчин с идеями самообвинения ($r = 0,31$), снижением либидо ($r = 0,42$), снижением аппетита ($r = 0,49$), укорочением продолжительности сна ($r = 0,31$).

В клинической картине депрессии в обеих группах практически с одинаковой вероятностью встречались тревога, идеаторная заторможенность, раздражительность. Для трети мужчин и женщин были характерны моторная заторможенность и идеи самообвинения.

При общем преобладающем аффекте тревоги (>50%) у женщин наряду с тревогой значимо чаще встречалась апатия (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,1–5,9; $p < 0,05$). Снижение аппетита было характерно для большинства пациентов, но значимо чаще — для женщин (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,4–10,6; $p < 0,05$). Самоповреждения и дисморфофобический синдром встречались только у женщин. При этом была определена статистическая связь между самоповреждениями у женщин и БАР II типа ($\varphi = 0,35$), психическими расстройствами в пубертате ($\varphi = 0,49$), злоупотреблениями ПАВ в депрессивной фазе ($\varphi = 0,31$), континуальным течением ($\varphi = 0,41$) и суицидальными попытками в анамнезе ($\varphi = 0,54$).

У мужчин значимо чаще присутствовали анестезия чувств (ОШ 3,5; 95% ДИ 1,2–10,6; $p < 0,05$), деперсонализационно-дереализационный синдром (ОШ 4,9; 95% ДИ 1,3–18,8; $p < 0,05$), снижение либидо (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,3–6,8; $p < 0,05$). Для них были более характерны суточные и сезонные колебания настроения. Так, у мужчин депрессии чаще возникали в осенне-зимний период (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,1–7,0; $p < 0,05$) и сопровождались ухудшением состояния в утренние часы (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,3–8,2; $p < 0,05$).

В обеих группах больных нарушения сна характеризовались трудностью засыпания, укорочением его продолжительности с частыми и ранними пробуждениями, отсутствием чувства сна, а также гиперсомнией. У мужчин достоверно чаще встречалась трудность засыпания (ОШ 3,5; 95% ДИ 1,6–10,6; $p < 0,05$).

У мужчин и женщин с равной частотой (10%) депрессия носила атипичный характер (в соответствии с критериями DSM-V, требующими обязательного наличия реактивности настроения и по крайней мере двух из следующих симптомов: повышенный аппетит и/или увеличение массы тела, гиперсомния, свинцовый паралич, сенситивность). Были установлены следующие корреляционные взаимосвязи атипичного течения: у женщин — с большей продолжительностью депрессивного эпизода ($r = 0,3$) и частой сменой мест работы ($\varphi = 0,32$), у мужчин — с быстроциклическим вариантом БАР ($\varphi = 0,33$) и меньшей степенью тяжести по MADRS ($r = -0,3$).

Были получены значимые различия в суицидальной активности у мужчин и женщин с БАР. Суицидальные попытки в анамнезе чаще встречались у женщин (ОШ 3,5; 95% ДИ 1,6–10,6; $p<0,05$).

Что касается коморбидных депрессии психических нарушений (табл. 4), то у мужчин чаще встречались паниче-

Таблица 3. Основные характеристики депрессивного эпизода
Table 3. Main characteristics of the depression episode

Показатель	Мужчины (n=50)	Женщины (n=50)
Продолжительность депрессивной фазы, дни, Me [25-й; 75-й перцентили]	90,0 [60,0; 180,0]	90,0 [60,0; 165,0]
Тяжесть депрессии по шкале MADRS, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	30,0 [24,5; 34,0]	28,0 [24,0; 28,0]
В том числе, n (%):		
тяжелая степень*	26 (52,0)	12 (24,0)
средняя степень*	11 (26,0)	23 (46,0)
легкая степень	11 (22,0)	15 (30,0)
субдепрессия	2 (4,0)	0
Преобладающий аффект, n (%):		
тревога	28 (56,0)	26 (52,0)
апатия*	12 (24,0)	22 (44,0)
тоска	8 (16,0)	3 (6,0)
Идеаторная заторможенность, n (%)	20 (40,0)	26 (52,0)
Моторная заторможенность, n (%)	14 (28,0)	18 (36,0)
Идеи самообвинения, n (%)	14 (28,0)	16 (32,0)
Анестезия чувств, n (%)*	11 (22,0)	5 (10,0)
Раздражительность, n (%)	22 (44,0)	22 (44,0)
Плаксивость, n (%)**	10 (20,00)	24 (48,0)
Самоповреждения, n (%)*	0	13 (26,0)
Деперсонализационно-дереализационный синдром, n (%)*	8 (16,0)	3 (6,0)
Дисморфобический синдром, n (%)*	0	5 (10,0)
Ипохондрические включения, n (%)	5 (10,0)	4 (8,0)
Соматические жалобы, есть, n (%)	15 (30,0)	13 (26,0)
В том числе болевой синдром, n (%)	11 (22,0)	7 (14,0)
Нарушения сна, n (%):		
трудность засыпания*	12 (24,0)	5 (10,0)
ранние пробуждения	6 (12,0)	6 (12,0)
частые пробуждения	10 (20,0)	20 (40,0)
отсутствие чувства сна	6 (12,0)	4 (8,0)
гиперсомния	11 (22,0)	12 (24,0)
не нарушен	5 (10,0)	3 (6,0)

ские атаки (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,2–13,4; $p<0,05$), а расстройство пищевого поведения отмечалось только у женщин ($p<0,05$).

Обращает на себя внимание высокая отягощенность обменно-эндокринными и сердечно-сосудистыми заболеваниями у лиц обоих полов. У мужчин значимо чаще встречались заболевания желудочно-кишечного тракта (ОШ 4,4; 95% ДИ 1,1–17,0; $p<0,05$).

Для оценки качества жизни использовалась шкала оценки удовлетворенности жизнью (табл. 5). Значимых различий между группами мужчин и женщин не выявлено ($p>0,05$): у мужчин средний балл составил 42,0 [36,0; 46,75]; у женщин – 41,0 [37,25; 43,75] [12], что условно соответствует среднему уровню социального функционирования. Более высокий уровень социальной адаптации у мужчин (баллы по шкале Q-LES-Q-SF) коррелировал с гипертимными чертами характера ($r=0,31$), семейным статусом («в браке»; $r=0,36$), более поздним возрастом начала заболевания ($r=0,29$).

Мужчины чаще разводились и меняли партнеров (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,1–5,4; $p<0,05$). Это коррелировало с гипертимным преморбидом ($\varphi=0,299$) и злоупотреблениями ПАВ в анамнезе ($\varphi=0,32$). У женщин была выявлена взаимосвязь частоты разводов/расставаний с БАР I типа ($\varphi=0,41$) и атипичным течением депрессии ($\varphi=0,32$).

Мужчины чаще увольнялись с работы по причине болезни по сравнению с женщинами, однако различия статистически не значимы ($p>0,05$). Также была определена корреляционная взаимосвязь увольнения из-за состояния здо-

Продолжение табл. 3
Continuing of Table 3

Показатель	Мужчины (n=50)	Женщины (n=50)
Нарушения аппетита, n (%):		
снижен**	38 (76,0)	44 (88,0)
повышен	6 (12,0)	3 (6,0)
не нарушен	6 (12,0)	3 (6,0)
Изменение массы тела, n (%):		
снижение	9 (18,0)	7 (14,0)
повышение	5 (10,0)	2 (4,0)
Снижение либидо, n (%)**	28 (56,0)	15 (30,0)
Суицидальные мысли, есть или отрицает, n (%)	20 (40,0)	18 (36,0)
Суицидальные попытки, n (%)*	6 (12,0)	12 (24,0)
Сезонность депрессивных фаз, n (%):		
нет	27 (54,0)	34 (68,0)
осень-зима*	19 (38,0)	9 (18,0)
весна-лето	4 (8,0)	7 (14,0)
Суточные колебания, n (%):		
нет***	21 (42,0)	38 (76,0)
утром хуже*	21 (42,0)	9 (18,0)
вечером хуже	8 (16,0)	3 (6,0)
Атипичное течение	5 (10,00)	5 (10,00)

Примечание. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

ровья у мужчин и циклотимного преморбида ($\varphi=0,31$), частых смен мест работы и наличия расстройств в пубертате ($\varphi=0,4$).

Обсуждение. Таким образом, полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что клинические особенности депрессии и течения БАР имеют как общие черты, так и определенные гендерные различия. И для мужчин, и для женщин характерны: ранний возраст начала заболевания; наследственная отягощенность преимущественно аффективными расстройствами, шизофренией и алкоголизмом; развитие заболевания у лиц с преимущественно гипертимным и циклоидным преморбидом; большая частота атипичных нарушений сна, аппетита и массы тела; преобладающий тревожный аффект; сезонные обострения состояния (чаще в осенне-зимнее время); высокая коморбидность с обменными заболеваниями, злоупотреблением психоактивными веществами, паническими атаками; высокий уровень суицидальной активности; более выраженное снижение социальной и семейной адаптации, что в основном подтверждает результаты ранее проведенных исследований [9, 13].

В связи с многочисленными данными о диагностической сложности постановки правильного диагноза БАР, особенно на ранних этапах заболевания, важно определить маркеры с учетом гендерных особенностей, которые помогли бы клиницисту заподозрить биполярное течение и назначить адекватную терапию.

Несмотря на отсутствие выраженных различий в возрасте начала БАР и более раннем обращении женщин

к психиатру, установлено, что именно женщины позднее получают правильный диагноз и соответственно лечение: вплоть до 11 лет по сравнению с 7-летней задержкой у мужчин [3, 14].

По данным нашего исследования, это может быть связано с рядом причин. У женщин значимо чаще встречалось БАР II типа и гипоманиакальные состояния длительное время не расценивались пациентками как болезненные и не попадали в поле зрения врача. К тому же у женщин заболевание дебютировало с депрессивной фазы, а период до первой мании составил в среднем 3,5 года, что согласуется с данными литературы [15–17].

По мнению ряда авторов, при раннем начале заболевания и наличии наследственной отягощенности аффективными расстройствами (особенно БАР) любой депрессивный эпизод, даже в отсутствие гипоманиакальной и маниакальной фазы в анамнезе, должен рассматриваться как биполярный [18]. В ряде широкомасштабных исследований, в том числе с участием близнецовых пар, показано, что в случае отягощенного семейного анамнеза БАР генетическая предрасположенность к мании и депрессии наследуется с разной вероятностью (с преимуществом у гена мании), а в возникновении депрессии ключевое значение отводится психосоциальным факторам [19, 20]. В нашем исследовании у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин, в семейном анамнезе встречались расстройства аффективного спектра, в том числе БАР. К тому же у мужчин заболевание чаще начиналось с маниакальной фазы и/или протекало по I типу БАР, что в совокупности повышает вероятность более ранней постановки правильного диагноза [21, 22]. Также, по нашим данным, у мужчин и женщин практически с равной вероятностью первый депрессивный эпизод имел эндореактивное начало.

У значительной части женщин триггером первого и последующих эпизодов депрессии являлись периоды гормональной перестройки (менархе, роды, аборт, гормо-

Таблица 4. Коморбидные расстройства, n (%)
Table 4. Comorbid disorders, n (%)

Расстройства	Мужчины ($n=50$)	Женщины ($n=50$)
<i>Психические</i>		
Панические атаки*	12 (24,0)	4 (8,0)
Злоупотребление алкоголем	14 (28,0)	9 (18,0)
Злоупотребление ПАВ	5 (10,0)	3 (6,0)
ОКР	5 (10,0)	6 (12,0)
Расстройства пищевого поведения*	0	6 (12,0)
<i>Соматические</i>		
Обменно-эндокринные	4 (8,0)	7 (14,0)
Сердечно-сосудистые	6 (12,0)	5 (10,0)
Со стороны желудочно-кишечного тракта*	11 (22,0)	3 (6,0)
Со стороны мочеполовой системы	2 (4,0)	1 (2,0)
Кожные	2 (4,0)	1 (2,0)
Аутоиммунные	0	2 (4,0)
Легочные	2 (4,0)	0

Примечание. * – $p<0,05$.

Таблица 5. Оценка качества жизни пациентов
Table 5. Quality of life assessment

Расстройство	Мужчины ($n=50$)	Женщины ($n=50$)
Оценка качества жизни по шкале Q-LES-Q-SF, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	42,0 [36,0; 46,75]	41,0 [37,25; 43,75]
Частые смены партнеров / разводы в анамнезе, n (%)	21 (42,0)	12 (24,0)
Количество дней нетрудоспособности в году, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,0 [14,0; 60,0]	30,0 [21,0; 60,0]
Частые смены работ в анамнезе, n (%)	17 (34,0)	17 (34,0)
Уволен по состоянию здоровья, n (%)	12 (24,0)	9 (18,0)
Инвалидность, n (%)	2 (4,0)	1 (2,0)

Примечание. * – $p<0,05$.

нальная терапия), что согласуется с данными других авторов [13, 23].

Такие индикаторы биполярности, как сезонность (ухудшение в осенне-зимний период) и суточные колебания состояния с улучшением настроения к вечеру, были более выражены у мужчин [24, 25].

Предиктором биполярности могут также служить предшествующие заболеванию расстройства в пубертате. Для мужчин было характерно злоупотребление алкоголем и/или ПАВ в подростковом возрасте, в то время как у женщин отмечалось расстройство пищевого поведения, которое сопровождало депрессию и в более позднем возрасте. Расстройство пищевого поведения является самым редким коморбидным психическим нарушением у пациентов с БАР (0,1% мужчин и 0,6% женщин), но при этом у женщин в 11 раз выше риск его развития [26].

Что касается клинической картины депрессии, для обеих групп были характерны довольно высокий уровень ассоциативной и двигательной заторможенности, наличие идей самообвинения и раздражительность. Многие авторы считают тревогу преобладающим аффектом именно при депрессиях в рамках БАР [27]. Это согласуется с полученными нами результатами: тревожные депрессии встречались более чем у половины пациентов в обеих группах. Апатия со снижением волевого компонента, плаксивость, самоповреждения, дисморфобические включения и расстройства пищевого поведения — характерные черты биполярной депрессии у женщин. В структуру депрессии у мужчин чаще включались тоска, анестезия чувств, деперсонализация-дереализация, снижение либидо, трудности при засыпании, повышение аппетита и массы тела.

По мнению ряда авторов, депрессия при БАР довольно часто характеризуется гиперсомнией, гиперфагией с изменением массы тела, реактивностью настроения, что позволяет отнести ее к атипичному варианту, который, по некоторым данным, более характерен для женщин [9, 28]. В нашем исследовании сочетание соответствующих симптомов с равной вероятностью встретилось у пациентов обоих полов. Однако у женщин атипичное течение коррелировало с большей продолжительностью депрессивного эпизода и социальной дезадаптаций (частой сменой мест работы, большим количеством браков и разводов), в то время как у мужчин оно преобладало в рамках быстроциклического варианта БАР и характеризовалось меньшей степенью тяжести по MADRS.

По данным литературы, число тревожных расстройств в 1,42 раза больше у женщин, мужчины более склонны к болезням зависимости [29, 30]. В нашем исследовании у мужчин значимо чаще встречались панические атаки в структуре депрессивной фазы, злоупотребление ПАВ, заболевания

желудочно-кишечного тракта. Отсутствие каких-либо половых различий в коморбидности ОКР депрессивной фазе, по полученным нами результатам, согласуется с данными литературы [11].

Пол является одним из факторов риска, повышающих вероятность возникновения суицидальных мыслей и попыток. В исследовании, включившем 247 пациентов с биполярным расстройством, показано, что у женщин суицидальные мысли возникали в 2 раза чаще, чем у мужчин, и они в 3 раза чаще пытались покончить с собой [31]. По нашим данным, депрессия с высокой вероятностью сопровождается суицидальными мыслями у пациентов обоих полов, однако женщины действительно в 2 раза чаще предпринимали суицидальные попытки, часть из которых включали демонстративный компонент. Самоповреждения наносили себе только женщины.

Помимо того что БАР ассоциируется с коморбидными заболеваниями, высоким риском самоубийств и смертности, оно имеет значимые социально-экономические последствия [26].

У женщин в структуре заболевания больший удельный вес занимают именно депрессивные фазы [32–34]. Это называется на общем количестве дней нетрудоспособности в году, социальном функционировании и качестве жизни [26, 35]. К тому же апатия в структуре депрессивного состояния у женщин является фактором, ослабляющим волевую саморегуляцию, что приводит к снижению социального функционирования [36]. В исследовании не было получено существенных различий по шкале качества жизни и социального функционирования Q-LES-Q-SF, в относительных показателях по увольнению из-за состояния здоровья и частых смен мест работ между мужчинами и женщинами, однако мужчины значимо чаще меняли партнеров и имели в анамнезе разводы. У женщин предикторами более низкого качества жизни (частые смены мест работ и партнеров) являлись атипичное течение и злоупотребление в фазу депрессии; у мужчин — психические расстройства в пубертате и злоупотребление ПАВ.

Заключение

Таким образом, изучение клинических особенностей депрессии в рамках БАР, гендерных различий структуры депрессивного синдрома и течения заболевания в целом является актуальной проблемой, требующей дальнейших исследований. Тем не менее выявленные маркеры БАР, особенности психопатологической симптоматики, коморбидных психических и соматических расстройств, течения болезни и корреляционные связи между отдельными характеристиками и факторами с учетом гендерных различий позволяют проводить более раннюю и точную диагностику БАР и назначать адекватную терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, et al. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Braz J Psychiatry*. Apr-Jun 2015;37(2):155-61. doi: 10.1590/1516-4446-2012-1693. Epub 2015 May 1.
2. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: Re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord*. 2003 Jan;73(1-2):123-31. doi: 10.1016/s0165-0327(02)00332-4
3. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, et al. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med*. 1997 Sep;27(5):1079-89. doi: 10.1017/s0033291797005333

4. Аведисова АС. Маниакально-депрессивный психоз — биполярное расстройство — аффективный спектр: смена парадигм. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;(11):21-7. [Avedisova AC. Manic-depressive psychosis — bipolar disorder — an affective spectrum: a change of paradigms. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(11):21-7 (In Russ.)].
5. Angst J, Sellaro R, Stassen HH, Gamma A. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord*. 2005 Feb;84(2-3):149-57. doi: 10.1016/S0165-0327(03)00195-2
6. Hirschfeld RM, Cass AR, Holt DC, Carlson CA. Screening for bipolar disorder in patients treated for depression in a family medicine clinic. *J Am Board Fam Pract*. Jul-Aug 2005;18(4):233-9. doi: 10.3122/jabfm.18.4.233
7. Мосолов СН, Ушкалова АВ, Костюкова ЕГ и др. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства. *Современная терапия психических расстройств*. 2014;(2):2-12. [Mosolov SN, Ushkalova AV, Kostyukova EG, et al. Diagnosis of bipolar affective disorder type II among patients with a current diagnosis of recurrent depressive disorder. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstroistv*. 2014;(2):2-12 (In Russ.)].
8. Altshuler LL, Kupka RW, Helleman G, et al. Gender and depressive symptoms in 711 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. *Am J Psychiatry*. 2010 Jun;167(6):708-15. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09010105. Epub 2010 Mar 15.
9. Тювина НА, Коробкова ИГ. Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии при биполярном аффективном расстройстве I и II типа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(1):22-8. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-22-28 [Tyuvina NA, Korobkova IG. Comparative clinical characteristics of depression in bipolar affective disorders types I and II. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):22-8. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-22-28 (In Russ.)].
10. Altshuler LL, Post RM, Black DO, et al. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry*. 2006 Oct;67(10):1551-60. doi: 10.4088/jcp.v67n1009
11. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, et al. Gender differences in bipolar disorder: Retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord*. 2005 Oct;7(5):465-70. doi: 10.1111/j.1399-5618.2005.00237.x
12. Ritsner M, Kurs R, Gibel A, et al. Validity of an abbreviated Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q-18) for schizophrenia, schizoaffective, and mood disorder patients. *Qual Life Res*. 2005 Sep;14(7):1693-703. doi: 10.1007/s11136-005-2816-9
13. Тювина НА, Балабанова ВВ, Воронина ЕО. Гендерные особенности терапии депрессии у женщин. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2017;19(5):25-31. doi: 10.17116/jnevro201811811115 [Tyuvina NA, Balabanova VV, Voronina EO. Gender differences of the treatment of depression among women. *Psichiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2017;19(5):25-31. doi: 10.17116/jnevro201811811115 (In Russ.)].
14. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment delays in bipolar disorders. [Letter]. *Am J Psychiatry*. 1999 May;156(5):811-2. doi: 10.1176/ajp.156.5.811a
15. Kawa I, Carter JD, Joyce PR, et al. Gender differences in bipolar disorder: age at onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Disord*. 2005 Apr;7(2):119-25. doi: 10.1111/j.1399-5618.2004.00180.x
16. Nivoli AM, Pacchiarotti I, Rosa AR, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord*. 2011 Oct;133(3):443-9. doi: 10.1016/j.jad.2011.04.055. Epub 2011 May 26.
17. Dunner DL, Fleiss JL, Fieve RR. The course of development of mania in patients with recurrent depression. *Am J Psychiatry*. 1976 Aug;133(8):905-8. doi: 10.1176/ajp.133.8.905
18. O'Donovan C, Alda M. Depression Preceding Diagnosis of Bipolar Disorder. *Front Psychiatry*. 2020 Jun 11;11:500. doi: 10.3389/fpsy.2020.00500. eCollection 2020.
19. Merikangas KR, Cui L, Heaton L, et al. Independence of familial transmission of mania and depression: Results of the NIMH family study of affective spectrum disorders. *Mol Psychiatry*. 2014 Feb;19(2):214-9. doi: 10.1038/mp.2013.116. Epub 2013 Oct 15.
20. McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, et al. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gene Psychiatry*. 2003 May;60(5):497-502. doi: 10.1001/archpsyc.60.5.497
21. Allilaire JF, Hantouche EG, Sechter D, et al. Frequence et aspects cliniques du trouble bipolaire II dans une etude multicentrique francaise: EPIDEP [Frequency and clinical aspects of bipolar II disorder in a French multicenter study: EPIDEP]. *Encephale*. Mar-Apr 2001;27(2):149-58 (In French).
22. Grunze H. The clinical side of bipolar disorders. *Pharmacopsychiatry*. 2011 May;44 Suppl 1:S43-8. doi: 10.1055/s-0031-1275281. Epub 2011 May 4.
23. Тювина НА. Депрессии у женщин. Москва: Издательство «Сервье»; 2006. [Tyuvina NA. *Depression in women* [Depressii u zhenshchin]. Moscow: Izdatel'stvo «Serv'e»; 2006 (In Russ.)].
24. Whybrow PC. A mood apart: Depression, mania and other afflictions of the self. New York: HarperCollins; 1997.
25. Motovsky B, Pecenek J. Psychopathological characteristics of bipolar and unipolar depression — potential indicators of bipolarity. *Psychiatr Danub*. 2013 Mar;25(1):34-9.
26. Patel RS, Virani S, Saeed H, et al. Gender Differences and Comorbidities in U.S. Adults with Bipolar Disorder. *Brain Sci*. 2018 Sep 1;8(9):168. doi: 10.3390/brainsci8090168
27. Perlis RH, Brown E, Baker RW, et al. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):225-31. doi: 10.1176/appi.ajp.163.2.225
28. Аведисова АС, Марачев МП. Клиническая типология атипичной депрессии при биполярном и монополярном аффективном расстройстве. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(3):18-23. [Avedisova AS, Marachev MP. Clinical typology of atypical depression in bipolar and unipolar affective disorders. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(3):18-23 (In Russ.)].
29. Петрова НН. К вопросу о коморбидности биполярных аффективных и тревожных расстройств. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2016;(2):114-21. [Petrova NN. To the question about bipolar affective and anxiety disorders co-morbidity. *Psichiatriya, psihoterapiya i klinicheskaya psichologiya*. 2016;(2):114-21 (In Russ.)].
30. Sala R, Goldstein B, Morcillo C, et al. Course of comorbid anxiety disorders among adults with bipolar disorder in the US population. *J Psychiatr Res*. 2012 Jul;46(7):865-72. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.03.024. Epub 2012 Apr 24.
31. Dilsaver SC, Benazzi F, Rihmer Z, et al. Gender, suicidality and bipolar mixed states in adolescents. *J Affect Disord*. 2005 Jul;87(1):11-6. doi: 10.1016/j.jad.2005.02.003
32. Ragazan DC, Eberhard J, Ösby U, Berge J. Gender influence on the bipolar disorder inpatient length of stay in Sweden, 2005–2014: A register-based study. *J Affect Disord*. 2019 Sep 1;256:183-91. doi: 10.1016/j.jad.2019.05.052. Epub 2019 May 28.
33. Sit D. Women and bipolar disorder across the life span. *J Am Med Womens Assoc (1972)*. Spring 2004;59(2):91-100.
34. Leibenluft E. Issues in the treatment of women with bipolar illness. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 15:5-11.
35. Angst J. The course of affective disorders. II. Typology of bipolar manic-depressive illness. *Arch Psychiatr Nervenkr (1970)*. 1978 Oct 9;226(1):65-73. doi: 10.1007/BF00344125

36. Степанов ИЛ, Горячева ЕК. Гендерные особенности структуры депрессивного состояния и социального функционирования больных рекуррентным депрессивным

и биполярным аффективным расстройствами. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2012;22(1):38-43.
[Stepanov IL, Goryacheva EK. Gender differ-

ences of depression and social functioning among patients with recurrent or bipolar disorder. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya*. 2012;22(1):38-43 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.12.2020/20.02.2021/24.02.2021

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.

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

Столярова А.Е. <https://orcid.org/0000-0001-9611-0762>

Морозова В.Д. <https://orcid.org/0000-0002-1148-7518>

Вербицкая М.С. <https://orcid.org/0000-0002-7394-8623>

Восстановление ходьбы у пациентов со спастическим гемипарезом: новые возможности

Коваленко А.П.¹, Родионов А.С.¹, Кремлёв Д.И.¹, Аверкиев Д.В.¹, Лобзин В.Ю.^{1,2,3}, Гусева А.В.⁴

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург;

²ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», Санкт-Петербург;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴Санаторно-курортный комплекс «Приволжский» Минобороны России, Самара

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9; ³Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁴Россия, 443029, Самара, ул. Седьмая просека

Нарушения ходьбы являются частым следствием инсульта. Новые технологии, например применение экзоскелетов (ЭС), могут помочь в восстановлении, но их эффективность еще недостаточно доказана.

Цель исследования — оценка эффективности применения медицинских ЭС и лечения спастичности для восстановления ходьбы у пациентов с последствиями острого повреждения головного мозга в виде спастического гемипареза.

Пациенты и методы. Обследовано 42 пациента с последствиями инсульта давностью от 1,5 года до 4 лет, выражающимися в спастичности и нарушениях ходьбы. Использовались шкалы: Тардье (TS), модифицированная Эшворта (MAS), Ренкин, визуальная аналоговая шкала (ВАШ); тесты комфортной ходьбы на 10 м (10MWT) и баланса Берга (BBT), индекс мобильности Ривермид (RMI). Пациенты были разделены на две репрезентативные группы (22 и 20 человек). Пациенты 1-й группы в течение 10 дней занимались в ЭС EchoAtlet (применялись оригинальные методики и методика дифференцировки усилия), 2-й группе были назначены занятия лечебной физкультурой на тот же срок. Затем всем было введено под контролем ультразвука 300–400 Ед ботулинического нейротоксина (БонТ) в спастичные мышцы нижней конечности. Обследование проводилось по трем контрольным точкам (КТ): 1-й (1-я), 12-й (2-я) и 33-й день (3-я).

Результаты и обсуждение. Сравнение обеих групп на 2-й КТ показало значимо ($p < 0,05$) лучшие результаты в 1-й группе: 10MWT (0,43 и 0,47 м/с), BBT (42 и 44,5), оценка по TS мышц задней поверхности бедра — хамстрингов (132° и 137,5°). Скорость ходьбы, очевидно, увеличилась из-за тренировки баланса, коррекции пострурально-фобических расстройств, растяжения спастичных мышц и угнетения стретч-рефлекса. На 2-й КТ проведены инъекции инкоботулоксина (Ксеомина®). На 3-й КТ получены значимо ($p < 0,05$) лучшие результаты в 1-й группе по тестам: 10MWT (0,49 и 0,56 м/с), BBT (46 и 49), TS (144° и 155°). При сравнении групп по разнице между 1-й и 3-й КТ обнаружены абсолютные приросты показателей тестов ($p < 0,01$): 10MWT (0,07 и 0,12 м/с), BBT (3,5 и 8,5), TS (14,5° и 22°). Улучшение показателей ходьбы на 3-й КТ демонстрирует потенцирующий эффект инъекций БонТ и занятий в ЭС.

Заключение. Использование ЭС EchoAtlet является перспективной методикой для восстановления ходьбы: совместное использование экзоскелета и БонТ дает выраженный потенцирующий эффект.

Ключевые слова: нарушение ходьбы; спастичность; постинсультная реабилитация; экзореабилитация; экзоскелет EchoAtlet; ботулинический нейротоксин; инкоботулоксин (Ксеомин®).

Контакты: Александр Павлович Коваленко; kvlnko73@gmail.com

Для ссылки: Коваленко АП, Родионов АС, Кремлёв ДИ и др. Восстановление ходьбы у пациентов со спастическим гемипарезом: новые возможности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):56–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-56-64

Gait rehabilitation in patients with spastic hemiparesis: new opportunities

Kovalenko A.P.¹, Rodionov A.S.¹, Kremlyov D.I.¹, Averkiev D.V.¹, Lobzin V.Yu.^{1,2,3}, Guseva A.V.⁴

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg; ²Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg; ³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁴Privolzhskiy therapeutic resort complex, Ministry of Defense of Russia, Samara

¹6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia; ²9, Professor Popov St., Saint Petersburg 197022, Russia;

³41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia; ⁴Sedmaya proseka St., Samara 443029, Russia

Gait disturbances are a common consequence of stroke. New technologies, such as exoskeletons (ESs), may aid recovery, but their effectiveness has not yet been proven enough.

Objective: to evaluate the effectiveness of medical ESs and spasticity treatment for gait rehabilitation in patients with spastic hemiparesis due to acute stroke.

Patients and methods. The study included 42 patients with spasticity and gait disturbances who has had a stroke 1.5–4 years ago. Clinical assessment included: Tardieu scale (TS), Modified Ashworth scale (MAS), Rankin Scale, Visual Analogue Scale (VAS); 10 Meter Walk Test (10MWT) and Berg balance scale (BBT), Rivermead Mobility Index (RMI). The patients were divided into two representative groups (22 and

20 participants). Patients of the 1st group were training in the ES ExoAtlet for 10 days (original method and method of differentiation of efforts were used), the 2nd group was assigned to physical therapy for the same period. Then all patients received an injection of 300–400 U of botulinum neurotoxin (BNT) under ultrasound control into the spastic muscles of the lower limb. The examination was carried out at three control points (CPs): 1st day (1st), 12th day (2nd), and 33rd day (3rd).

Results and discussion. Comparison of both groups on the 2nd CT showed significantly ($p < 0.05$) better results in the 1st group: 10MWT (0.43 and 0.47 m/s), BBT (42 and 44.5), muscles of the back of the thigh — hamstrings assessed by TS (132° and 137.5°). Gait speed apparently increased due to balance training, correction of postural-phobic disorders, stretching of spastic muscles, and suppression of the stretch reflex. At the 2nd CPs, injections of incobotulinum toxin (Xeomin®) were performed. On the 3rd CP, significantly ($p < 0.05$) better results were obtained in the 1st group according to tests: 10MWT (0.49 and 0.56 m/s), BBT (46 and 49), TS (144° and 155°). Comparison of group differences between the 1st and 3rd CPs showed an absolute increase in test results ($p < 0.01$): 10MWT (0.07 and 0.12 m/s), BBT (3.5 and 8.5), TS (14.5° and 22°). Improvement in gait indicators on the third CP demonstrates the potentiating effect of BONT injections and ES exercises.

Conclusion. ES ExoAtlet use is a promising technique for restoring gait: the combined use of an exoskeleton and BONT gives a pronounced potentiating effect.

Keywords: gait disturbances; spasticity; post-stroke rehabilitation; exorehabilitation; exoskeleton ExoAtlet; botulinum neurotoxin; incobotulinum toxin (Xeomin®).

Contacts: Alexander Pavlovich Kovalenko; kvlnko73@gmail.com

For reference: Kovalenko AP, Rodionov AC, Kremlev DI, et al. Gait rehabilitation in patients with spastic hemiparesis: new opportunities. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):56–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-56-64

Инвалидизация на фоне повреждений головного мозга разнообразной этиологии в подавляющем большинстве случаев связана с нарушением движения. По разным оценкам, нарушениями ходьбы страдают от 460 тыс. до 1,5 млн из 12 млн инвалидов, проживающих в Российской Федерации [1]. Длительный неврологический дефицит в основном сохраняется при последствиях острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и черепно-мозговой травмы (ЧМТ), которые чаще всего характеризуются формированием спастического гемипареза. При этом реабилитационный подход, лежащий в основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ; International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF, 2001), позволяет рассматривать проблемы пациентов синдромально, вне зависимости от этиологии повреждения головного мозга [2].

Особенности саногенеза повреждений центральной нервной системы (ЦНС), связанные с процессами нейропластичности, приводят к формированию в раннем восстановительном периоде компенсаторных функциональных систем, которые в дальнейшем затрудняют восстановление движения. Одна из них — патологический стереотип ходьбы, непосредственными причинами которого являются слабость мышц и нарушение проприоцепции, приводящие к нарушениям схемы тела и постуральной устойчивости, развитию спастичности и постуральному тревожно-фобическому расстройству [3, 4].

Популярное утверждение о том, что «ходьба тренируется только в ходьбе», позволяет побудить пациента к занятиям с использованием ходунков, роллаторов и брусьев, что, к сожалению, не позволяет заново сформировать правильный образ ходьбы с коррекцией патологических стереотипов и синдромов [4–7]. Специалисты лечебной физкультуры (ЛФК) не имеют физической возможности одновременно контролировать позицию таза, спины, бедра, голени и стопы для восстановления физиологического паттерна ходьбы, поэтому занятия ЛФК зачастую восстанавливают возможность передвижения, но через формирование и закрепление патологических стереотипов — как единст-

венно возможного варианта на данном этапе саногенеза и реабилитации. В настоящее время существует ограниченное количество методов, способных создать перманентную систему коррекции, функционирующую непосредственно во время ходьбы и оказывающую нейромодулирующий эффект, — это коррекция тонуса мышц при лечении спастичности, тейпирование и применение функциональной электростимуляции.

Лечение спастичности с помощью ботулинического нейротоксина (БоНТ) в настоящее время является наиболее очевидной и доступной методикой, ставшей за последние 3–4 года полноценной медицинской технологией. В нее вошли оригинальные методики: мануального мышечного тестирования спастичности, комплексной оценки спастичности и пареза по Шкале Тардые (TS), таргетного введения БоНТ с использованием ультразвуковой (УЗ) и электромиографической навигации [8–10]. При этом ботулинотерапия, раздвигая рамки «реабилитационного окна», открывает возможности дальнейшей реабилитации, но не может ее заменить [11].

Длительность адаптации, физические и финансовые затраты на ведение пациента, нехватка персонала и ограничения сроков госпитализации обуславливают растущие потребности в разработке новых эффективных средств и методов реабилитации [12]. Одной из таких возможностей является разработка и создание роботизированных систем. В последнее десятилетие для восстановления ходьбы все активнее применяются локомоторные ассистирующие роботы (экзоскелеты — ЭС), в основу работы которых положен метод внешней реконструкции ходьбы с широкими возможностями моделирования движений пациента в реальном времени [13–18]. В настоящее время в нейрореабилитации нарабатывается практика использования двух типов ЭС, предназначенных для восстановления функции нижних конечностей, — стационарных и мобильных.

Наиболее известной среди стационарных систем является Lokomat (Носома AG, Швейцария). Ходьба в этом ЭС производится по движущейся поверхности фиксированными нижними конечностями в соответствии с физио-

логическими движениями тазобедренного, коленного и голеностопного суставов, с разгрузкой массы тела и ограниченным или полным отсутствием перемещения центра массы тела. Это не позволяет осуществлять сложную координированную деятельность мышц туловища, тазового пояса и конечностей, что ограничивает восстановление их взаимодействия, недостаточно влияет на проприоцепцию, а это, в свою очередь, осложняет восстановление баланса, мышечного контроля, равновесия и схемы тела. Пациент в процессе тренировки полностью зависит от экзоконструкции, что не оставляет ему возможности преодоления сложностей ходьбы, восстановления уверенности в собственных силах и повышения мотивации. В стационарной системе отсутствуют визуально-пространственные изменения при ходьбе, это ограничивает смысловую значимость тренировки, что особенно важно для реабилитации, т. е. отсутствует основной биологический смысл ходьбы — «дойти до цели».

Мобильный ЭС фиксируется на пациенте, снабжен собственным процессором, который обрабатывает сигналы от датчиков и формирует управляющие сигналы на приводы ЭС. В отличие от стационарных систем, мобильный ЭС имеет принципиальные конструктивные и пользовательские преимущества [19]. Одним из примеров подобных устройств является оригинальный ЭС отечественного производства ExoAtlet (ООО «ЭкзоАтлет», Россия), который в настоящее время внедряется в реабилитационную практику в Российской Федерации и предназначен для социальной реадaptации и медицинской реабилитации пациентов с нарушениями ходьбы [16, 17, 20, 21].

Цель исследования — оценка эффективности применения медицинских экзоскелетов и лечения спастичности для восстановления ходьбы у пациентов с последствиями острого повреждения головного мозга в виде спастического гемипареза.

Пациенты и методы. Исследовалось влияние нового реабилитационного оборудования на восстановление ходьбы у пациентов с гемипарезом и его комбинированное применение с лечением спастичности препаратами БоНТ. Использовались: ЭС мобильного типа отечественного производства (ExoAtlet); занятия лечебной гимнастикой по восстановлению ходьбы (ЛФК); БоНТ (инкоботулотоксин — Ксеомин®).

Критерии включения и исключения были определены в соответствии с целями исследования и инструкцией к ЭС ExoAtlet. Также на этапе отбора больных учитывали результаты клинических испытаний и накопленный опыт работы с оборудованием ExoAtlet, отраженный в публикациях научного и методического характера [13–15, 22–25]. Основанием для **включения** в исследование являлось наличие последствий ОНМК с развитием гемипареза и нарушением ходьбы. К **критериям исключения** относились: наличие суставных контрактур; разница в длине ног >2 см; непереносимость или наличие противопоказаний для физических нагрузок, включающих вертикализацию; выраженный остеопороз; <24 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса; парез в ноге <2 баллов по пятибалльной шкале оценки мышечной силы Комитета медицинских исследований (Medical Research Council's Scale, MRCS); парез в руке <3 баллов по MRCS; спастичность в руке >2 баллов по Модифицированной шкале Эшворта (Modified Ashworth Scale, MAS).

В исследование были включены 42 пациента [35 мужчин (83%) и 7 женщин (17%)] в возрасте от 47 до 75 лет (средний возраст — $61,2 \pm 8,6$ года), перенесшие ОНМК от 1,5 года до 4 лет назад (средний период после ОНМК — $2,8 \pm 1,1$ года) и имевшие спастический гемипарез и нарушения ходьбы.

Работа представляла собой открытое контролируемое исследование с выделением основной ($n=22$) и контрольной ($n=20$) групп методом простой рандомизации и с прямым анализом. Пациенты основной группы получали занятия в ЭС, контрольной — занятия лечебной гимнастикой с обучением ходьбе (ЛФК). По окончании 10-дневного курса тренировок пациентам обеих групп было проведено лечение спастичности инъекцией БоНТ.

Обследование проводилось по трем контрольным точкам (КТ): 1-я КТ (1-й день) — исходное обследование и начало курса лечения и реабилитации; 2-я КТ (12 ± 2 дня) — оценка эффективности 10-дневного курса занятий (основной группы — в ЭС ExoAtlet, контрольной группы — ЛФК) и введение от 300 до 400 Ед инкоботулотоксина под УЗ-навигацией в спастичные мышцы ноги (дозировка определялась индивидуально после мануального мышечного теста); 3-я КТ (33 ± 2 дня) — итоговые оценки комплексного применения метода реабилитации (ЭС или ЛФК) и ботулинотерапии и оценка эффективности лечения спастичности (23 ± 2 дня после введения БоНТ).

Для оценки состояния пациента и эффективности реабилитационных мероприятий на КТ использовались: шкалы MRCS, MAS, TS; 10-метровый тест ходьбы (10 Metre Walk Test, 10MWT) и индекс мобильности Ривермид (Rivermead Mobility Index, RMI) — для оценки ходьбы и мобильности; Шкала баланса Берга (Berg Balance Scale, BBS) — для оценки баланса и равновесия; Модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin scale, mRS) — для оценки активности и участия [26–33]. Для оценки удовлетворенности пациента результатами лечения была использована визуальная аналоговая шкала (ВАШ).

Следует отметить, что дизайн исследования не давал возможности специалистам ЛФК воспользоваться эффектом от введения БоНТ (БоНТ вводился после методов физического воздействия — занятий в ЭС или ЛФК). Такое построение исследования было необходимо для корректной оценки влияния физических методов лечения на спастичность.

В процессе 10-дневного курса занятий в соответствии с руководством по эксплуатации ЭС ExoAtlet использовались тренировочные режимы (пошаговый, непрерывный, по усилию) и следующие методики: 1) обучающая ходьба; 2) ритмичная непрерывная ходьба; 3) ходьба с напряжением в режиме по усилию; 4) поперечная ходьба. С учетом особенностей пациентов (гемипарез) впервые было применено программное обеспечение «дифференциации по усилию», учитывающее асимметричность движения и силы конечностей. Это позволило подобрать комбинацию режимов, предложить и апробировать оригинальную методику для занятий пациентов с гемипарезом.

Введение БоНТ на 2-й КТ осуществлялось в рамках разработанной технологии лечения спастичности, включающей в себя диагностику, методологию лечения и оценку его эффективности [8, 9]. В анализ данных включалась оценка по MAS и TS только хамстрингов — мышц задней

поверхности бедра, ответственных за укорочение шага при повышении в них тонуса и наиболее показательных для оценки влияния ЭС на спастичность.

Рабочей гипотезой возможного восстановления ходьбы при использовании мобильного ЭС EchoAtlet была следующая: проведение двухнедельного курса (10 занятий) по 1 ч в день в условиях реального передвижения по ровной поверхности с реальным переносом центра тяжести тела и двойным шагом заданных характеристик позволит реиндуцировать статический и статокINETический рефлекс, через механизмы интеро- и проприоцепции запустить механизмы восстановления образа схемы тела и поддержания баланса, разрушить патологический стереотип ходьбы и активизировать «люмбальный локомоторный центр» [34–37]. Механическое воздействие на мышечные контрактуры и ритмичное долговременное противодействие рефлексу растяжения (стретч-рефлекс) позволят повысить порог возбудимости мышечных веретен и интрафузальных волокон, что снизит проявления спастичности и позволит увеличить длину шага паретичной конечности. Последующее применение ботулинотерапии приведет к взаимному потенцированию эффекта через уменьшение активности малых α -мотонейронов путем блокирования выхода ацетилхолина, что создаст условия для закрепления и развития реабилитационного эффекта.

Данные заносили в индивидуальную регистрационную карту пациента. Формирование электронной базы данных, статистический анализ и построение диаграмм проводили с использованием пакетов прикладных программ MS Office 2010 и Statistica 8.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Использовались: определение числовых характеристик переменных и показателей динамики изменений значений переменных, оценка нормального распределения по крите-

рию Шапиро–Уилка, Т-критерий Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test), U-критерий Манна–Уитни (Mann-Whitney U-Test), коэффициент корреляции r Спирмена.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии. Обследованные были проинформированы о целях исследования и подписали информированное согласие.

Результаты. Пациенты в основной и контрольной группах были сопоставимы по полу, возрасту, сроку заболевания и исходным значениям оцениваемых параметров ($p < 0,05$). В рамках подтверждения рабочей гипотезы были сформированы следующие направления анализа полученных данных:

- 1) оценка эффективности применения медицинских ЭС в основной группе пациентов в сравнении с группой контроля (табл. 1);
- 2) оценка сочетанного эффекта применения ЭС и ботулинотерапии (табл. 2, 3);
- 3) оценка общей динамики восстановительного процесса в группах сравнения (табл. 4).

Как видно из табл. 1, можно выделить несколько блоков оценки жизнедеятельности и степени влияния на них ЭС и ЛФК:

- ходьба и баланс (10MWT, BBT) [27, 33];
- спастичность и мышечные контрактуры (MAS, TS) [9, 31];
- показатели мышечной силы (MRCS) [32];
- общая реабилитационная оценка (mRS, RMI) [28, 30];
- оценка пациентом проводимых мероприятий (ВАШ) [29].

Основными направлениями, по которым отмечены значимые улучшения, являлись показатели баланса, ходьбы и спастичности. При этом в случае, если баланс и ходьба имели положительные тенденции в обеих группах ($r = +0,65$) и при этом подтверждались более широкой оценкой по RMI ($r = +0,77$), показателям спастичности была свойственна большая вариабельность в ответ на применение ЭС. Особенно это было заметно по MAS, показатели которой имели минимальные изменения в контрольной группе.

Выраженность спастичности при этом являлась основным фактором, влияющим на баланс и ходьбу ($r = -0,82$ и $r = -0,51$ соответственно). Использование аппаратной реабилитации положительно влияло на растяжение мышц задней поверхности бедра (хамстрингов), что демонстрировала значимая ($p < 0,001$) динамика по MAS в ответ на применение ЭС. Отсутствие подобного эффекта в контрольной группе свидетельствовало о недостаточности возможностей обычного курса ЛФК в воздействии на мышечную контрактуру.

Оценка по TS позволила также исследовать реактивность хамстрин-

Таблица 1. Показатели мышечного тонуса, мышечной силы, функции ходьбы и функциональной независимости до (1-я КТ) и после (2-я КТ) курса реабилитации в обеих группах, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 1. Indicators of muscle tone, muscle strength, gait function and functional independence before (1st CP) and after (2nd CP) rehabilitation course in both groups, Me [25th; 75th percentile]

Оценочные шкалы	Основная группа		Контрольная группа	
	1-я КТ (n=22)	2-я КТ (n=22)	1-я КТ (n=20)	2-я КТ (n=20)
BBT, баллы	41,0 [37,0; 46,0] [†]	44,5 [39,0; 50,0] [†]	40,0 [36,5; 46,0] [*]	42,0 [37,5; 48,5] [*]
10MWT, м/с	0,4 [0,35; 0,46] [†]	0,47 [0,43; 0,53] [†]	0,39 [0,34; 0,46] [*]	0,43 [0,40; 0,50] [*]
MAS, баллы	2,5 [2,0; 3,0] [†]	2,0 [1,5; 2,0] [†]	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]
TS (V ₃), градусы	229,5 [226,0; 233,0] [†]	237,5 [234,0; 241,0] [†]	228,0 [224,5; 233,0]	232,0 [230,0; 239,5]
MRCS, баллы	3,5 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	3,5 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]
RMI, баллы	11,0 [9,0; 12,0] [†]	12,0 [10,0; 12,0] [†]	11,0 [9,0; 13,0] [*]	11,5 [10,0; 13,0] [*]
mRS, баллы	3,0 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]
ВАШ, баллы	1,0 [1,0; 1,0] [†]	4,0 [4,0; 6,0] [†]	1,0 [1,0; 1,0] [*]	3,0 [2,0; 3,5] [*]

Примечание. Попарное сравнение до и после реабилитации в контрольной и основной группах;

* – $p < 0,05$, [†] – $p < 0,001$; Т-критерий Вилкоксона равен 0,00 во всех попарных измерениях.

гов на фоне провокации стретч-рефлекса [9]. Изменения показателей шкалы, очевидно, демонстрировали возвратное торможение рефлекса и повышение порога раздражения на фоне длительной его провокации при занятиях в аппарате. Предполагалось, что применение на 2-й КТ БоНТ усилит эти тенденции.

Улучшение баланса и равновесия имели более устойчивые и выраженные тенденции в основной группе ($Me=44,5$; $p<0,001$) по сравнению с контрольной ($Me=42,0$; $p<0,05$).

Кроме того, отмечалась положительная динамика в тестах 10MWT и RMI, а также в показателях ВАШ, которые напрямую соответствовали изменениям реальных возможностей пациента и отразились на оценке применяемых методов реабилитации ($Me=4$ и $Me=3$ соответственно; $p<0,001$).

Низкие значимость и динамика изменений по mRS в обеих группах были обусловлены тем, что в исследовании решали только одну из реабилитационных проблем — восстановление ходьбы, что не затрагивало другие аспекты деятельности человека, входящие в оценку по mRS [30]. Значимых различий выраженности пареза по MRCS [32] получено не было. Оценка динамики изменений по исследуемым шкалам представлена в табл. 2.

Анализ степени положительной динамики показателей оценочных шкал на 2-й КТ (см. табл. 2) подтверждает тенденции, отмеченные в межгрупповом анализе показателей (см. табл. 1). Основные направления, на которые может влиять ходьба в аппарате, а именно: уменьшение степени выраженности мышечных контра-

ктур в хамстрингах (на 0,5 vs 0,0; $p<0,05$), снижение рефлекторной мышечной реактивности хамстрингов (на 7 vs 4; $p<0,001$) и тренировка баланса в процессе движения (на 3 vs 2; $p<0,05$), реализовали себя через выраженное увеличение 10MWT (на 0,06 vs 0,04; $p<0,001$) и отразились на приросте RMI (на 1 vs 0; $p<0,05$).

Анализ изменений на 3-й КТ являлся результирующим в обеих группах как для лечения спастичности введением БоНТ, так и для использованных методик реабилитации. Все показатели на 3-й КТ, за исключением оценки по MRCS и mRS, демонстрировали выраженное превалирование положительной динамики в основной группе. Динамика показателей оценки баланса, ходьбы, спастичности в ос-

Таблица 2.

Результаты сравнения абсолютных приростов показателей оценочных шкал на 2-й и 3-й КТ в обеих группах, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 2.

Comparation of the absolute increases in the indices of the assessment scales on the 2nd CP and 3rd CP in both groups, Me [25th; 75th percentile]

Оценочные шкалы	Δ показателей между 1-й и 2-й КТ		Δ показателей между 1-й и 3-й КТ	
	основная группа (n=22)	контрольная группа (n=20)	основная группа (n=22)	контрольная группа (n=20)
BBT, баллы	3,0 [3,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]*	8,5 [6,5; 10,0]	3,5 [3,0; 5,0] [#]
10MWT, м/с	0,06 [0,05; 0,07]	0,04 [0,03; 0,05] [#]	0,12 [0,12; 0,19]	0,07 [0,05; 0,14] [#]
MAS, баллы	0,5 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,5]*	1,0 [1,0; 1,0]	0,5 [0,0; 0,1] [#]
TS, градусы	7,0 [6,0; 8,0]	4,0 [3,0; 5,0] [#]	22,0 [17,0; 26,0]	14,5 [11,0; 17,5] [#]
MRCS, баллы	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]
RMI, баллы	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]*	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]*
mRS, баллы	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
ВАШ, баллы	3,0 [3,0; 5,0]	2,0 [1,0; 2,5] [#]	7,0 [6,0; 8,0]	4,0 [3,5; 5,0] [#]

Примечание. Значимость различий между основной и контрольной группами на 2-й и 3-й КТ:

* — $p<0,05$; [#] — $p<0,01$; T-критерий Вилкоксона равен 0,00 во всех попарных измерениях.

Таблица 3.

Сравнение показателей оценочных шкал после инъекции БоНТ по 3-й КТ и исходные данные общей группы, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 3.

Comparation of rating scales results after injection of BONT in the 3rd CP and the initial data of the general group, Me [25th; 75th percentile]

Шкалы	Исходные данные общей группы (n=42)	Группы сравнения		Сравнение исследуемых групп	
		основная (n=22)	контрольная (n=20)	U-критерий Манна–Уитни	p (уровень значимости)
BBT, баллы	40,0 [37,0; 46,0]	49,5 [40,5; 54,0]	46,0 [39,0; 51,0]	162,0	<0,05
10MWT, м/с	0,40 [0,35; 0,48]	0,56 [0,53; 0,60]	0,49 [0,44; 0,56]	124,5	<0,01
RMI, баллы	11,0 [9,0; 12,0]	12,5 [11,0; 14,0]	12,0 [11,0; 13,0]	187,0	0,1
MAS, баллы	2,5 [2,0; 3,0]	1,0 [1,0; 1,5]	1,5 [1,0; 2,0]	161,0	0,1
TS, градусы	228,5 [228,0; 233,0]	255,0 [250,0; 260,0]	244,0 [238,5; 249,5]	88,0	<0,001
MRCS, баллы	3,5 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	201,0	0,82
mRS, баллы	3,0 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	204,0	0,69
ВАШ, баллы	1,0 [1,0; 1,0]	8,0 [7,0; 9,0]	5,0 [4,5; 6,0]	23,0	<0,001

новой группе с высокой значимостью ($p < 0,01$ и $p < 0,001$) демонстрировала практически двукратное превышение прироста показателей этих шкал в контрольной группе и относительно исходных данных: соответственно BBT — 8,5 vs 3,5 и 3,0 балла; MAS — 1,0 vs 0,5 и 0,5 балла; TS — 22,0° vs 14,5° и 7,0°. Основным показателем, демонстрирующим достижение реабилитационной цели пациента — увеличение скорости и уверенности в ходьбе, — является 10MWT, прирост которого также показал двукратное превышение по сравнению с контрольной группой и исходными данными (0,12 vs 0,06 и 0,07 м/с соответственно). Это отразилось и на показателях ВАШ, которые продемонстрировали удовлетворенность пациента лечением (7 vs 4 и 3 балла соответственно; $p < 0,001$).

Для демонстрации изменений абсолютных значений показателей оценочных шкал между исходными и финальными данными пациентов обеих групп проведен анализ эффективности введения БоНТ; его результаты отражены в табл. 3. В качестве исходных показателей представлены данные общей группы ($n=42$).

При анализе данных, представленных в табл. 3, особого внимания заслуживают показатели 10MWT (0,56 м/с) и TS хамстрингов (255°). Нормальными показателями здорового человека являются скорость комфортной ходьбы от 0,59 м/с и показатели TS для хамстрингов 260–270°.

Оценку динамики восстановительного процесса проводили с помощью расчета коэффициентов абсолютного опережения по шкалам и его среднего значения (см. табл. 4). Оценочные шкалы, не показавшие значимых различий по динамике, не учитывали.

Анализ представленных расчетов показал выраженность изменений в единицу времени при межгрупповом сравнении (см. табл. 4). При данной методике интегральная выраженность эффекта от применения ЭС по шести представленным шкалам составила 65,5%. При этом следует принять во внимание, что в данном случае было невозможно учесть потенцирование воздействия комплексной реабилитации и ЭС.

Обсуждение. Результаты пилотных исследований применения ЭС EхоAtlet у пациентов с травмами и заболеваниями

ЦНС выявили его эффективность по ряду показателей [6, 38]. В основном внимание исследователей обращено на изучение эффективности роботизированных систем в реабилитации пациентов с парализациями вследствие повреждений спинного мозга различной этиологии (аутоиммунной, травматической, сосудистой) [5–7, 13, 14, 20, 22].

В работе с асимметричным неврологическим дефицитом (гемипарез) всегда остаются вопросы в отношении адекватности усилий, создаваемых робот-ассистирующими системами. При этом результаты работ, посвященных восстановлению передвижения у пациентов, перенесших повреждение головного мозга, как правило, не имеют достаточного количества наблюдений и неоднозначны по выбору методов оценки [12, 16, 21, 23, 24]. Так, например, в работе Е.В. Письменной и соавт. [39] проводилась полноценная оценка биомеханики и после курса тренировки в ЭС EхоAtlet у пациентов с последствиями ОНМК. Было выявлено улучшение всех основных характеристик шага и увеличение скорости передвижения, при этом исследование было выполнено на пяти пациентах, оценка спастичности не проводилась и остался нераскрытым вопрос корректности применения клинических и реабилитационных шкал.

Дизайн работы А. Picelli и соавт. [40] построен на исследовании влияния ЭС на спастичность мышц голени, вызывающих эквиноварусную деформацию стопы. Исследование проводилось на фоне уже проведенного лечения спастичности БоНТ. Как в контрольной, так и в основной группе было показано, что занятия в ЭС никак не повлияли на уже достигнутые эффекты БоНТ, но улучшили показатели скорости ходьбы. D. Erbil и соавт. [41] использовали похожий дизайн работы, но акцент был сделан на оценку показателей баланса и мобильности. Сравнивались группы пациентов, перенесших ОНМК, после лечения спастичности БоНТ, а также получавших занятия ЛФК и занятия в ЭС. Были показаны улучшение баланса и ходьбы и уменьшение спастичности в обеих группах со значимым превалированием показателей баланса и мобильности в группе с использованием ЭС. Дизайн обоих упомянутых исследований исключает возможность оценки непосредственного влияния ЭС на спастичность. Мышцы, выбранные для анализа,

не являются показательными, поскольку основное очевидное воздействие ЭС оказывает на механику движения в коленном и тазобедренном суставах, что ярко показали в своей работе по изменению биомеханики ходьбы Е.В. Письменная и соавт. [39]. Построение нашей работы, напротив, дает возможность оценить изолированное влияние ЭС на показатели ходьбы и на спастичность, при этом в качестве исследуемой выбрана группа мышц задней поверхности бедра. Последующее использование БоНТ дало закрепление эффектов и развило тенденции, выявленные при тренировке в ЭС.

В целом результаты исследования подтвердили сформулированную рабочую гипотезу. Отмеченное нами уменьшение выраженности спастич-

Таблица 4. Сравнительная оценка динамики (между 1-й и 3-й КТ) восстановительного процесса в исследуемых группах

Table 4. Comparative assessment of the dynamics (between 1st and 3rd CPs) of the recovery process in the study groups

Оценочные шкалы	Средний абсолютный прирост		Коэффициент абсолютного опережения	Абсолютное опережение, %
	основная группа (n=22)	контрольная группа (n=20)		
BBT, баллы	3,091	2,500	1,236	23,6
10MWT, м/с	0,060	0,039	1,818	81,8
RMI, баллы	1,182	0,650	1,538	56,8
MAS, баллы	0,591	0,275	2,149	114,9
TS, градусы	6,773	4,100	1,652	65,2
ВАШ, баллы	3,682	2,400	2,534	153,4
Среднее	2,839	1,863	1,655	65,5

ности (продемонстрированное данными MAS и TS) на фоне использования ЭС ExoAtlet и БоНТ можно объяснить механическим растяжением мышечных контрактур и повышением порога возбудимости стретч-рефлекса. Традиционно одним из важных показателей неврологического дефицита является степень выраженности пареза по MRCS [32]. Отсутствие динамики этого показателя вполне объяснимо, поскольку восстановление силы мышц возможно только через самостоятельные тренировки и не может быть достигнуто аппаратными методиками. Оценка ходьбы (10MWT) и мобильности (RMI) фактически являются интегральными показателями, позволяющими продемонстрировать конечный результат и расширение возможностей жизнедеятельности для конкретного пациента. В основе положительной динамики 10MWT лежали как увеличение длины шага, достигнутое за счет уменьшения спастичности и контрактуры, так и улучшение баланса и связанных с ним эффектов. Аналогичная ситуация была с RMI. Менее выраженная (по сравнению с 10MWT) динамика вполне объяснима, поскольку в его расчет входят параметры, которые не могли быть натренированы с помощью занятий в ЭС (поднятие предметов с пола, прием ванны и т. п.) [28, 33]. Очевидно, что в данном случае 10MWT являлся наиболее показательным тестом с высокой экологичностью в плане оценки восстановления ходьбы и оценки влияния применения ЭС на восстановление реальной жизнедеятельности.

Отдельного внимания заслуживают результаты, демонстрирующие улучшение баланса и коррелирующие с увеличением скорости ходьбы. Согласно данным литературных источников, использование стационарных ЭС (типа Lokomat) не демонстрирует таких результатов [16–18, 39, 42, 43]. Эти достижения, видимо, связаны с возможностями мобильных ЭС, к которым относится ExoAtlet, а именно — с реальным движением в пространстве с полноценным переносом тяжести тела и работой мышц спины и тазового пояса. Используемый впервые режим «дифференциации по усилию» позволил скорректировать асимметричность неврологического дефицита, улучшить динамику восстановления скорости и уверенности ходьбы у пациентов с последствиями повреждений головного мозга. Выявленное нами в ходе исследования статистически значимое улучшение баланса и равновесия на фоне применения ЭС ExoAtlet и инъекций БоНТ, по сравнению с контрольной группой, вероятно, обусловлено компенсацией сразу нескольких звеньев патогенеза нарушения ходьбы:

- тренировка баланса в процессе реального движения;

- активизация интеро- и проприорецепторного аппарата суставов и сухожилий в процессе реального перемещения;
- положительный запрос к сегментарным системам на формирование сбалансированной ходьбы;
- психоэмоциональная тренировка для преодоления постурально-фобического расстройства;
- тренировка статического и статокINETического рефлексов.

Использованные методы и достигнутые результаты характеризуют повышение возможностей передвижения (скорости, устойчивости), но не могут показать изменения качества ходьбы. Для оценки качества ходьбы и ее соответствия физиологической биомеханике необходимо проведение исследований в условиях полноценной лаборатории ходьбы и видеоанализа движения (gate analysis).

Заключение. Таким образом, следует отметить перспективность использования в комплексной реабилитации пациентов с последствиями поражения головного мозга ЭС, позволяющего повысить эффективность восстановления скорости и уверенности ходьбы через механизмы восстановления баланса, снижение выраженности мышечных контрактур и разрушение патологического стереотипа ходьбы в условиях реализации модели реального движения. Комбинированное использование ЭС с инкобугулотоксином (Ксеомин®) показало взаимное потенцирование эффектов, а БоНТ в суммарной дозировке от 300 до 400 Ед, в свою очередь, продемонстрировал эффективность и безопасность при лечении спастичности мышц нижних конечностей. Разработанная схема комплексного применения экзорееабилитации и ботулинотерапии для восстановления ходьбы показала свою эффективность и целесообразна для использования у пациентов с последствиями повреждения головного мозга, сопровождающимися гемипарезом и нарушениями передвижения. Ее применение позволяет рассчитывать на увеличение скорости ходьбы с 0,4 до 0,56 м/с, приближая эти характеристики пациента к показателям нормальной скорости комфортной ходьбы. Использование ЭС не может сократить конкретный период реабилитации и срок госпитализации, но, обладая более высокой эффективностью и возможностями достижения положительного результата, позволяет рассчитывать на сокращение общих сроков реабилитации и числа госпитализаций.

Для изучения механизмов восстановительных эффектов ЭС, уточнения степени влияния предложенных методик у пациентов с различной этиологией повреждения головного мозга требуются дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ткаченко ПВ, Даминов ВД, Карпов ОЭ. Использование экзоскелета в комплексной реабилитации пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой. *Вестник восстановительной медицины*. 2017;78(2):126–32. [Tkachenko PV, Daminov VD, Karpov OE. Application of exoskeleton exoatlet in complex rehabilitation of the spinal cord injury patients. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2017;78(2):126–32 (In Russ.)].
2. International classification of functioning, disability and health: ICF. Geneva: World Health Organization; 2001. 311 p.
3. Коваленко АП. Патопфизиология спастического пареза. Гипотеза «незавершенного движения». *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;111(12):54–61. [Kovalenko AP. Pathophysiology of spastic paresis. The hypothesis of «incomplete movement». *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2019;111(12):54–61 (In Russ.)].
4. Коваленко АП, Мисиков ВК. Ботулинический токсин в лечении спастичности нижней конечности при повреждениях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):28–34. [Kovalenko AP, Misikov VK. Botulinum toxin in treatment of lower limb spasticity in patients with brain damage. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(9):28–34 (In Russ.)].

5. Даминов ВД, Горохова ИГ, Ткаченко ПВ. Антигравитационные технологии восстановления ходьбы в клинической нейрореабилитации. *Вестник восстановительной медицины*. 2015;(4):33-6. [Daminov VD, Gorokhova IG, Tkachenko PV. Antigravity technologies for walking recovery in clinical rehabilitation. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2015;(4):33-6 (In Russ.).]
6. Даминов ВД. Роботизированная локомоторная терапия в нейрореабилитации. *Вестник восстановительной медицины*. 2012;(1):57-62. [Daminov VD. Robotic locomotor therapy in neurorehabilitation. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2012;(1):57-62 (In Russ.).]
7. Конева ЕС, Лядов КВ, Шаповаленко ТВ, Серебряков АВ. Восстановление стереотипа ходьбы с использованием роботизированного устройства у пациентов после тотального эндопротезирования коленных суставов. *Травматология и ортопедия России*. 2013;2(68):31-8. [Koneva ES, Lyadov KV, Shapovalenko TV, Serebryakov AV. The restoration of walking stereotype with robotic device in patients after knee replacement. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2013;2(68):31-8 (In Russ.).]
8. Коваленко АП, Мисиков ВК. Атлас ультразвуковой визуализации мышц для ботулинотерапии. Спастика. Диагностика и лечение. Методическое руководство. Санкт-Петербург: Либрайт; 2020. 264 с. [Kovalenko AP, Misikov VK. *Atlas ul'-trazvukovoy vizualizatsii myshits dlya botulinoterapii. Spastichnost'. Diagnostika i lecheniye. Metodicheskoye rukovodstvo* [Atlas of ultrasound imaging of muscles for botulinum therapy. Spasticity. Diagnostics and treatment. Methodical guidance]. St Petersburg: Librayt; 2020. 264 p. (In Russ.).]
9. Коваленко АП, Мисиков ВК, Искра ДА и др. Шкала Тардье в диагностике спастичности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):83-90. [Kovalenko AP, Misikov VK, Iskra DA, et al. Tardue scales in the diagnostic of spasticity. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(9):83-90 (In Russ.).]
10. Коваленко АП, Синельников КА, Шамигулов ВД и др. Картирование моторных точек мышц конечностей для таргетного введения ботулинического токсина при лечении фокальной и сегментарной спастичности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):61-70. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-61-70 [Kovalenko AP, Sinelnikov KA, Shamigulov VD, et al. Mapping the limb muscle motor points for targeted administration of botulinum toxin in the treatment of focal and segmental spasticity. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2020;12(6):61-70. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-61-70 (In Russ.).]
11. Искра ДА, Коваленко АП, Кошкарёв МА, Дыскин ДЕ. Спастика: от патофизиологии к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(10):108-14. [Iskra DA, Kovalenko AP, Koshkarev MA, Dyskin DE. Spasticity: from pathophysiology to treatment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(10):108-14 (In Russ.).]
12. Jung H, Ko C, Kim JS, et al. Alterations of relative muscle contribution induced by hemiplegia: Straight and turning gaits. *Int J Precis Eng Manufact*. 2015;16(10):2219-27. doi: 10.1007/s12541-015-0286-8
13. Ткаченко ПВ, Даминов ВД, Карпов ОЕ. Использование экзоскелета в комплексной реабилитации пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой. *Вестник восстановительной медицины*. 2017;78(2):126-32. [Tkachenko PV, Daminov VD, Karpov OE. Application of exoskeleton exoatlet in complex rehabilitation of the spinal cord injury patients. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2017;78(2):126-32 (In Russ.).]
14. Котов СВ, Лиждвой ВЮ, Секирин АБ и др. Эффективность применения экзоскелета ExoAtlet для восстановления функции ходьбы у больных рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(10):41-7. [Kotov SV, Likhvoy VYU, Sekirin AB, et al. The efficacy of the exoskeleton ExoAtlet to restore walking in patients with multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvyputski*. 2017;117(10):41-7 (In Russ.).]
15. Макарова МР, Лядов КВ, Турова ЕА, Кочетков АВ. Возможности современной механотерапии в коррекции двигательных нарушений неврологических больных. *Вестник восстановительной медицины*. 2014;(1):54-62. [Makarova MR, Lyadov KV, Turova EA, Kochetkov AV. Possibilities of modern mechanical therapy in the correction of motor disorders of neurological patients. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2014;(1):54-62 (In Russ.).]
16. Клочков АС, Черникова ЛА. Роботизированные системы в восстановлении навыков ходьбы у постинсультных пациентов. *Вестник восстановительной медицины*. 2014;(3):54-5. [Klochkov AS, Chernikova LA. Robotic systems in the restoration of walking skills in post-stroke patients. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2014;(3):54-5 (In Russ.).]
17. Guidali M, Duschau-Wicke A, Broggi S, et al. A robotic system to train activities of daily living in a virtual environment. *Med Biol Eng Comput*. 2011 Oct;49(10):1213-23. doi: 10.1007/s11517-011-0809-0. Epub 2011 Jul 28.
18. Воробьев АА, Андриященко ФА, Засыпкина ОА и др. Терминология и классификация экзоскелетов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015;3(55):71-7.
- [Vorob'yev AA, Andryushchenko FA, Zasyapkina OA, et al. Terminology and classification of exoskeleton. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015;3(55):71-7 (In Russ.).]
19. Wölbrecht ET, Chan V, Le V, et al. Real-time computer modeling of weakness following stroke optimizes robotic assistance for movement therapy. In: 2007 3rd International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering. IEEE; 2007. P. 152-8.
20. Бушков ФА, Клеущунов СС, Косяева СВ и др. Клиническое исследование применения экзоскелета «ExoAtlet» у спинальных пациентов. *Вестник восстановительной медицины*. 2017;78(2):90-100. [Bushkov FA, Kleshchunov SS, Kosyayeva SV, et al. Clinical trial applications of the locomotion exoskeleton «ExoAtlet» in spinal patients. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2017;78(2):90-100 (In Russ.).]
21. Abdollahi F, Case Lazzaro ED, Listenberger M, et al. Error augmentation enhancing arm recovery in individuals with chronic stroke: a randomized crossover design. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014 Feb;28(2):120-8. doi: 10.1177/1545968313498649. Epub 2013 Aug 8.
22. Cruciger O, Schildhauer TA, Meindl RC, et al. Impact of locomotion training with a neurologic controlled hybrid assistive limb (HAL) exoskeleton on neuropathic pain and health related quality of life (HRQoL) in chronic SCI: a case study. *Disabil Rehabil Assist Technol*. 2016 Aug;11(6):529-34. doi: 10.3109/17483107.2014.981875. Epub 2014 Nov 10.
23. Kasai R, Takeda S. The effect of a hybrid assistive limb® on sit-to-stand and standing patterns of stroke patients. *J Phys Ther Sci*. 2016 Jun;28(6):1786-90. doi: 10.1589/jpts.2016.1786. Epub 2016 Jun 28.
24. Mehrholz J, Elsner B, Werner C, et al. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 25;2013(7):CD006185. doi: 10.1002/14651858.CD006185.pub3.
25. Casadio M, Sanguineti V. Learning, retention, and slacking: a model of the dynamics of recovery in robot therapy. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 012 May;20(3):286-96. doi: 10.1109/TNSRE.2012.2190827. Epub 2012 Apr 16.
26. Коваленко АП, Камаева ОВ, Мисиков ВК и др. Шкалы и тесты для оценки эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов со спастичностью нижней конечности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(5):120-8. doi: 10.17116/jneuro201811851120 [Kovalenko AP, Kamayeva OV, Misikov VK, et al. Scales and tests in the rehabilitation and treatment of patients with spasticity of the lower limbs. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(5):120-8. doi: 10.17116/jneuro201811851120 (In Russ.).]

27. Blum L, Korner-Bitensky N. Usefulness of the Berg Balance Scale in stroke rehabilitation: a systematic review. *Phys Ther*. 2008 May;88(5):559-66. doi: 10.2522/ptj.20070205. Epub 2008 Feb 21.
28. Collen FM, Wade DT, Robb GF, Bradshaw CM. The Rivermead mobility index: a further development of the Rivermead motor assessment. *Int Disabil Stud*. Apr-Jun 1991; 13(2):50-4. doi: 10.3109/03790799109166684
29. Crichton N. Visual analogue scale (VAS). *J Clin Nurs*. 2001;10(5):706-6.
30. Quinn TJ, Dawson J, Walters M, Lees KR. Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review. *Stroke*. 2009 Oct;40(10):3393-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.557256. Epub 2009 Aug 13.
31. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987 Feb;67(2):206-7. doi: 10.1093/ptj/67.2.206
32. Van der Ploeg RJO, Oosterhuis H, Reuvekamp J. Measuring muscle strength. *J Neurol*. 1984;231(4):200-3. doi: 10.1007/BF00313939
33. Watson MJ. Refining the ten-metre walking test for use with neurologically impaired people. *Physiotherapy*. 2002;88(7):386-97. doi: 10.1016/S0031-9406(05)61264-3
34. Бернштейн НА. Очерки по физиологии движений и физиологии активности. Москва: Наука; 1990. [Bernnsain NA. *Ocherki po fiziologii dvizheniy i fiziologii aktivnosti* [Essays on the physiology of movements and physiology of activity]. Moscow: Nauka; 1990 (In Russ.).]
35. Гранит Р. Основы регуляции движений. Пер. с англ. Под ред. Гурфинкеля В.С. Москва: Мир; 1973. [Granite R. *Osnovy regulyatsii dvizheniy* [The Basics of the regulation of movements]. Ed. Gurfinkel VS. Moscow: Mir; 1973 (In Russ.).]
36. Суханов ВБ. Общая система симметричной локомоции наземных позвоночных и особенности передвижения низших тетрапод. Ленинград: Наука; 1968. [Suchanov VB. *Obshchaya sistema simmetrichnoy lokomotsii nazemnykh pozvonochnykh i osobennosti peredvizheniya nizshikh tetrapod* [General system of symmetric locomotion of terrestrial vertebrates and peculiarities of movement of lower tetrapods]. Leningrad: Nauka; 1968 (In Russ.).]
37. Янсон ХА. Биомеханика нижней конечности человека. Рига: Зинатне; 1975. [Yanson KhA. *Biomekhanika nizhney konechnosti cheloveka* [Biomechanics of the human lower limb]. Riga: Zinatne; 1975 (In Russ.).]
38. Котов СВ, Исакова ЕВ, Лиждвой ВЮ и др. Методические рекомендации по нейрореабилитации больных рассеянным склерозом, имеющих нарушения ходьбы, с использованием экзоскелета ExoAtlet. Москва; 2018. 26 с. [Kotov SV, Isakova EV, Lizhdvoy VYu, et al. *Metodicheskiye rekomendatsii po neyroreabilitatsii bol'nykh rasseyannym sklerozom, imeyushchikh narusheniya khod'by, s ispol'zovaniyem ekzoskeleta ExoAtlet* [Methodological recommendations for neurorehabilitation of patients with multiple sclerosis, with walking disorders, using ExoAtlet exoskeleton]. Moscow; 2018. 26 p. (In Russ.).]
39. Письменная ЕВ, Петрушанская КА, Котов СВ и др. Клинико-биомеханическое обоснование применения экзоскелета «Экзоатлет» при ходьбе больных с последствиями ишемического инсульта. *Российский журнал биомеханики*. 2019;23(2):204-30. [Pismennaya EV, Petrushanskaya KA, Kotov SV, et al. Clinical and biomechanical foundation of application of the exoskeleton exoatlet at walking of patients with poststroke disturbances. *Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki* = *Russian Journal of Biomechanics*. 2019;23(2):204-30 (In Russ.).]
40. Picelli A, Bacciga M, Melotti C, et al. Combined effects of robot-assisted gait training and botulinum toxin type A on spastic equinus foot in patients with chronic stroke: a pilot, single blind, randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016 Dec;52(6):759-66. Epub 2016 Apr 21.
41. Erbil D, Tugba G, Murat TH, et al. Effects of robot-assisted gait training in chronic stroke patients treated by botulinum toxin-a: A pivotal study. *Physiother Res Int*. 2018 Jul;23(3):e1718. doi: 10.1002/pri.1718. Epub 2018 May 28.
42. Meng W, Liu Q, Zhou Z, et al. Recent development of mechanisms and control strategies for robot-assisted lower limb rehabilitation. *Mechatronics*. 2015;31:132-45. doi: 10.1016/j.mechatronics.2015.04.005
43. Zhang X, Yue Z, Wang J. Robotics in lower-limb rehabilitation after stroke. *Behav Neurol*. 2017;2017:3731802. doi: 10.1155/2017/3731802. Epub 2017 Jun 8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.02.2021/15.03.2021/17.03.2021

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. 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 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 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.

Коваленко А.П. <https://orcid.org/0000-0001-5762-5632>

Родионов А.С. <https://orcid.org/0000-0002-7455-8600>

Кремлёв Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-7919-3383>

Аверкиев Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-4377-0115>

Лобзин В.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>

Гусева А.В. <https://orcid.org/0000-0003-4923-9154>

Применение Актовегина у пациентов с когнитивными нарушениями после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19

Куташов В.А.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж
Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Цель исследования — изучение эффективности длительного перорального приема Актовегина у пациентов с когнитивными нарушениями (КН), возникшими после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19.

Пациенты и методы. В исследовании принимали участие 444 пациента (142 мужчины, 302 женщины) с COVID-19 и КН. Половина из них — 222 пациента (70 мужчин и 152 женщины) — в дополнение к базовой терапии принимали Актовегин по 400 мг 3 раза в день в течение 60 дней, 222 пациента (72 мужчины и 150 женщин) составили группу сравнения. Когнитивные функции оценивались по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment test, MoCA-тест), астения — по Субъективной шкале оценки астении (The Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), эмоциональные нарушения — по Шкале Спилберга—Ханина.

Результаты и обсуждение. В группе пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих КН, при приеме Актовегина через 60 дней отмечены более высокие показатели по MoCA-тесту ($p < 0,05$), более низкие показатели по MFI-20 ($p < 0,05$) и Шкале Спилберга—Ханина ($p < 0,05$), чем в группе стандартной терапии.

Заключение. Отмечено положительное влияние Актовегина на когнитивные функции и эмоциональное состояние пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих КН.

Ключевые слова: Актовегин; двусторонняя полисегментарная пневмония; иммуносупрессия; коронавирусная инфекция; COVID-19; SARS-CoV-2; коронавирусы; нервная система; цитокиновый шторм; когнитивные нарушения.

Контакты: Вячеслав Анатольевич Куташов; kutash@mail.ru

Для ссылки: Куташов В.А. Применение Актовегина у пациентов с когнитивными нарушениями после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):65–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-65-72

Actovegin use in patients with cognitive impairment after coronavirus infection (COVID-19)

Kutashov V.A.

*N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia, Voronezh
10, Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia*

Objective: to investigate the effectiveness of long-term oral administration of Actovegin in post-COVID patients with cognitive impairment (CI).

Patients and methods. 444 patients (142 men, 302 women) with COVID-19 and CI participated in the study. One-half of the included participants — 222 patients (70 men and 152 women) — were prescribed with actovegin 400 mg 3 times a day in addition to the baseline therapy; 222 patients (72 men and 150 women) were randomized to the control group. Cognitive functions were assessed with Montreal Cognitive Assessment (Montreal Cognitive Assessment test, MoCA test), fatigue — with Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), emotional disturbances — with Spielberger-Hanin test.

Results and discussion. Post-COVID patients with CI in the Actovegin group after 60 days follow-up had higher mean MoCA scores ($p < 0.05$), lower MFI ($p < 0.05$), and Spielberger-Hanin test scores ($p < 0.05$) compared to the control group.

Conclusion. Positive effect of Actovegin on the cognitive functions and emotional state of post-COVID patients with CI was observed.

Keywords: Actovegin; bilateral polysegmental pneumonia; immunosuppression; coronavirus infection; COVID-19; SARS-CoV-2; coronaviruses; nervous system; cytokine storm; cognitive impairment.

Contacts: Vyacheslav Anatolevich Kutashov; kutash@mail.ru

For reference: Kutashov V.A. Actovegin use in patients with cognitive impairment after coronavirus infection (COVID-19). Nevrologiya, neuropsychiatrya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(2):65–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-65-72

За последние 50 лет свыше 300 раз в виде вспышек появлялись новые или давно забытые инфекции, в том числе трижды — коронавирусные инфекции (2002, 2012, 2019). На начало февраля 2021 г. Российская Федерация занимала пятое место в мире по числу выявленных случаев COVID-19

(3 808 348 заболевших). Число умерших от этой инфекции пациентов в мире уже превысило 2 227 905 человек. К моменту выхода данной статьи, вероятнее всего, значения соответствующих показателей (число заболевших и умерших), к сожалению, будут уже другими, более высокими. Системы

здравоохранения большинства стран мира перепрофилируют различные стационары, в том числе и стационары для лечения пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), под пациентов с COVID-19 [1].

Группы пациентов, имеющих высокий риск развития осложнений при гриппе и коронавирусе, полностью совпадают. К ним относятся: пожилые люди (старше 65 лет); лица с сахарным диабетом, сопутствующими хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой и нервной систем, а также со сниженным иммунитетом или индексом массы тела >40 . Схемы лечения COVID-19 и гриппа различаются принципиально, поэтому ошибка при дифференциальной диагностике приводит к негативным последствиям. Так, глюкокортикоиды (ГК), рекомендуемые при тяжелом течении коронавирусной инфекции, потенцируют репликацию вируса при гриппе [1].

Роль иммунной системы в тяжелом течении COVID-19 крайне велика. Так, в организме нарушается баланс разных типов Т-клеток, а макрофаги секретируют огромное количество активных молекул, что приводит к развитию цитокинового шторма, представляющего собой гиперреакцию иммунной системы, когда происходит неконтролируемый массовый выброс активных молекул — цитокинов, которые вместо защиты организма разрушают его. Аналогичная реакция наблюдается и при других болезнях, например при рассеянном склерозе и панкреатите. Следует отметить еще два фундаментальных процесса, ведущих к полиорганной недостаточности и к летальному исходу. Первый — это гиперкоагуляция (повышенная свертываемость крови). Изменения в работе иммунной системы ведут и к повреждению эндотелия, провоцируют коагуляцию и в итоге вызывают образование тромбов. Второй процесс — тяжелая гипоксемия (низкий уровень кислорода в крови). Главная причина заключается в том, что функции легких нарушаются не только из-за цитокинового шторма: сам вирус разрушает альвеолярный эпителий, в альвеолах накапливаются продукты его распада и происходит инфильтрация клеток иммунной системы. Также поглощение кислорода легкими значительно ухудшается из-за появления тромбов в малом (легочном) круге кровообращения. Все эти факторы приводят к серьезным нарушениям оксигенации. Новый коронавирус «бьет» и по центральной нервной системе пациентов, вызывая немало неврологических симптомов. Так, в серьезных случаях у заболевших регистрируют ишемические инсульты и внутримозговые кровоизлияния [1–4].

По данным разных авторов [1–5], наиболее распространенными в начале заболевания являются следующие симптомы: повышение температуры тела (85–90% случаев), сухой кашель (80%), снижение аппетита (33%), повышенная утомляемость (44%), одышка (55%), миалгии (44%). Частота развития неврологических осложнений у пациентов варьирует от 50 до 75%.

Неврологические проявления при COVID-19, как в начале пандемии, так и во время «второй волны», отличались довольно значительным полиморфизмом, широкой распространенностью и, как правило, встречались у пациентов любого возраста. Наряду с поражением органов дыхания, печени, почек, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, при COVID-19 довольно часто наблюдается вовлечение в патологический процесс нервной системы (головной и спинной мозг). Симптомы поражения нервной систе-

мы развиваются как в острой фазе заболевания, так и в более поздние сроки и являются высокоспецифичными: нарушение обоняния или вкуса, головная боль, головокружение, спутанность сознания, когнитивные нарушения (КН), апатия, последующая депрессия различной степени выраженности [2–4, 6, 7]. В 37% случаев неврологические симптомы являются манифестирующими при COVID-19. Белое вещество головного мозга (ГМ) особенно уязвимо для ишемического повреждения при COVID-19, что критически важно для нормальной реализации когнитивных функций (КФ). Вероятно, это связано с тем, что проникновение вируса SARS-CoV-2 может привести к истощению ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), склоняя чашу весов в сторону активации ренин-ангиотензиновой системы, обостряющей гипоперфузию и способствующей процессу воспаления. Наблюдение за пациентами с КН при COVID-19 имеет особенно важное значение, когда во время острого развития респираторной инфекции развиваются цереброваскулярные и неврологические осложнения. SARS-CoV-2 вызывает повреждение сосудов ГМ, значительно увеличивая риск хронического повреждения ГМ не только из-за кумулятивного деструктивного эффекта мультифокальной церебральной ишемии или кровоизлияния, но и из-за хронических постинфекционных осложнений, включая дисфункцию эндотелия, гематоэнцефалического барьера и повышение уровня провоспалительных цитокинов в веществе ГМ [3]. Ранее ряд авторов сообщали, что длительное снижение КФ и нейродегенерация с ассоциированной атрофией гиппокампа осложняют системное воспаление, связанное с тяжелым сепсисом [8–10]. Острый респираторный дистресс-синдром часто проявляется клинически у пациентов с COVID-19, что также связано со снижением КФ и нейродегенерацией [11, 12]. Вирус SARS-CoV-2 действует на все ткани и органы, за исключением нейроцитов. В случаях присоединения COVID-19 к неврологической патологии у пациентов отмечалось изменение клинической картины и закономерное ухудшение течения основного неврологического заболевания [1, 3–7, 12]. Основными жалобами пациентов как в остром, так и в постковидном периоде являются: тахикардия, миалгия, сильная головная боль диффузного характера, несистемное головокружение, тошнота, снижение или полное отсутствие аппетита, спутанность сознания, апатия, трудности в подборе слов. КН выявляются, прежде всего, у возрастных больных, страдающих сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, хроническими заболеваниями легких. Неврологического же дефицита у пациентов не было. Важно отметить, что все симптомы обычно сопровождаются чувством тревоги, страха, беспокойства, бессонницей, тревожным, прерывистым сном, апатией, угнетенным настроением, переходящим в депрессию.

У пациентов молодого возраста, перенесших COVID-19, часто наблюдались панические атаки с преобладанием симпатотонических проявлений [4]. Диффузное или очаговое органическое поражение ГМ, включающее различные по степени тяжести и характеру неврологические синдромы при болезни малых сосудов, возникает в связи с несоответствием между имеющимся кровоснабжением и потребностями ткани ГМ в кислороде и глюкозе, что обусловлено микроангиопатией, эндотелиопатией и коагулопатией [4–6].

Вероятно, одним из механизмов развития неврологических симптомов при COVID-19 являются возникающие при нарушении микроциркуляции гипоксия, энергетический дисбаланс, нарушение метаболизма, а соответственно и функции нейроцитов и глии. В связи с новой коронавирусной инфекцией тема постковидной энцефалопатии стала весьма актуальной. Эндогенные биологические процессы, обуславливающие, прежде всего, защиту ткани ГМ от гипоксии и ишемических повреждений, оказываются недостаточно эффективны во время течения COVID-19 и могут быть простимулированы фармакологически. Учитывая все эти данные, мы сочли рациональным назначение депротеинизированного гемодеривата крови телят (Актовегина) больным, перенесшим COVID-19 с КН [4].

Уже давно хорошо изученный и всем известный нейротропный препарат Актовегин обладает прежде всего полимодальным действием. По фармакологическому действию препарат относится к группе антигипоксантов и антиоксидантов [13, 14]. Он увеличивает поступление кислорода и глюкозы в клетки, а также активирует аэробный гликолиз, снижая тем самым уровень лактата и улучшая энергетическое обеспечение клеток [13, 14]. Препарат не только значительно улучшает транспорт глюкозы и кислорода, но и стимулирует их утилизацию, что уменьшает образование свободных радикалов [13, 14]. Транспорт и утилизация кислорода улучшаются не только в нейронах, но и в клетках разных органов и систем, в том числе в альвеолах легких, что способствует улучшению оксигенации и микроциркуляции в дыхательной системе, уменьшая тем самым вероятность возникновения гипоксической энцефалопатии [13, 14]. Доказанным является эндотелиопротективный эффект Актовегина. Особенно ценен тот факт, что данный препарат способствует улучшению реологических свойств эритроцитов, повышению пластичности их мембран, что не может не способствовать облегчению проникновения эритроцитов в наиболее труднодоступные участки микроциркуляторного русла [15]. Применение Актовегина, по результатам многочисленных исследований, не только приводит к регрессу КН, но также способно оказывать и непосредственное влияние на сосуды микроциркуляторного русла, значительно улучшая параметры микрогемодинамики и вазомоторной активности микрососудистого эндотелия [14, 15]. Для подтверждения эффективности применения лекарственного препарата Актовегин нами и была проведена данная комплексная исследовательская работа.

Цель исследования — изучение эффективности использования Актовегина, применяемого перорально в таблетированной лекарственной форме в дозе 400 мг (2 таблетки по 200 мг) 3 раза в день (не более 1200 мг/сут) на протяжении 60 дней в комплексной лекарственной терапии у 444 пациентов с наличием КН после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19.

Пациенты и методы. Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (good clinical practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование от всех участников получено соответствующее письменное информированное согласие. Исследование проводилось на протяжении 10 мес (с 01.04.2020 г. по 31.01.2021 г.) в условиях «красной зоны».

В исследовании принимали участие 444 пациента (142 мужчины и 302 женщины), находящихся на стационарном лечении в БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1» и последующем амбулаторном лечении в Европейской клинике «Сиена-Мед» (клиническая база кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России) с КН, развившимися на фоне перенесенного COVID-19. Средний возраст больных составил $67,7 \pm 1,1$ года (от 40 до 75 лет).

Критериями включения пациентов в настоящее исследование являлись:

- верифицированные нейропсихологическим тестированием КН по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment test, MoCA-тест); наличие астенического состояния — по Субъективной шкале оценки астении (The Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20);
- перенесенная коронавирусная инфекция — вирус идентифицирован у всех пациентов (положительные результаты взятия мазков на COVID-19). Наличие COVID-19 у пациентов определялось также методом полимеразной цепной реакции идентифицированного вируса SARS-CoV-2 (IgM и IgG), а также по результатам КТ-исследования (признаки вирусной пневмонии, симптом «матового стекла»);
- отсутствие лекарственной терапии препаратами вазоактивного, ноотропного, нейротрофического, нейрорегенерационного и антиоксидантного действия (в том числе с действующим веществом депротеинизированный гемодериват крови телят) за 3 мес до включения пациента в исследование.

У всех пациентов до лечения и на фоне него в ходе динамического наблюдения оценивались следующие параметры:

- 1) астенический синдром — по MFI-20;
- 2) психоэмоциональное состояние — по Шкале тревожности Спилбергера—Ханина;
- 3) КФ — по MoCA-тесту.

Все пациенты получали базовую (сопутствующую) терапию, включающую препараты, действие которых направлено на достижение полной коррекции имеющихся у них факторов риска (гипотензивные, сердечно-сосудистые, антитромботические препараты — строго по показаниям).

Пациентам, участвующим в исследовании, не назначались следующие группы препаратов: вазоактивные, ноотропные, антиоксидантная терапия, препараты с нейротрофическим и нейрорегенеративным действием.

В основную группу (1-я группа) вошли 222 пациента (70 мужчин и 152 женщины) с КН на фоне перенесенного COVID-19, получающих Актовегин перорально по 2 таблетки (400 мг) 3 раза в день в течение 60 дней.

Группу сравнения (2-я группа) составили 222 пациента (72 мужчины и 150 женщин) с КН на фоне перенесенной COVID-19, получающих (как и пациенты 1-й группы) базисную терапию — коррекцию имеющихся у пациентов факторов риска (антигипертензивная, гиполипидемическая, антиагрегантная или антикоагулянтная терапия, коррекция эмоционального статуса). Продолжительность исследования составила 57 ± 3 дня от начала включения в настоящее исследование и динамическое наблюдение.

Пациенты 1-й и 2-й групп с КН после перенесенного COVID-19 были стандартизированы по таким показателям, как возраст; пол; степень тяжести течения COVID-19 и степень поражения легочной ткани по результатам компьютерной томографии (КТ): КТ1, КТ2, КТ3, КТ4; распространенность нарушений отдельных высших мозговых функций; виды и методы медикаментозной, физической и психотерапевтической реабилитации (принцип matched-controlled). Объективная сравнительная характеристика этих двух групп представлена в табл. 1.

Все пациенты в стационаре и после выписки из него выполняли дыхательную гимнастику, получали противовирусные препараты (виферон в виде ректальных суппозиторий 3 млн МЕ 2 раза в день в течение 10 дней), антиагреганты и антикоагулянты — в 100% случаев в обеих группах. Массаж, рефлексотерапия, психотерапия, антибактериальная терапия, гипотензивная терапия, нестероидные противовоспалительные препараты, ГК, ингибиторы интерлейкина, а также противомаларийные препараты (гидроксихлорохин) назначались индивидуально и строго по показаниям. При этом общее число пациентов, получающих тот или иной вид лечебной и медикаментозной терапии, в 1-й и 2-й группах было сопоставимо (см. табл. 1).

Оценка состояния пациентов проводилась в 1-й день исследования и далее — на 15, 45, 60-й дни наблюдения. Критериями оценки эффективности проводимой терапии являлись данные стандартных и общепринятых физикальных объективных методов обследования (артериальное давление, частота сердечных сокращений и др.), динамика субъективных жалоб пациентов и следующие объективные шкалы: МоСА-тест, MFI 20. Статистическую обработку результатов исследования проводили в программном пакете MS Excel. Статистическую значимость различий в исследуемых группах вычисляли с использованием непараметрических статистических критериев Манна—Уитни, Вилкоксона, Пирсона. Оценку различий между группами по качественным признакам производили с использованием точного критерия Фишера.

Результаты. Тщательное изучение анамнеза заболевания всех 444 пациентов позволило установить следующие особенности дебюта заболевания. Длительность инкубационного периода инфекционного заболевания варьировала от 2 до 12 дней и составила в среднем 7 дней как в основной группе, так и в группе сравнения. Характерные клинические проявления начала заболевания у пациентов 1-й и 2-й групп были статистически однородны, что свидетельствует об объективном отборе пациентов в исследуемые группы и об универсальной однородности особенностей посимптомного развития заболевания и соответствующих жалоб пациентов.

Так, в общем контингенте исследуемых лиц ($n=444$) пациенты предъявляли жалобы на повышенную утомляемость (79,05%), повышение температуры тела выше $37,5^{\circ}\text{C}$ (92,12%), а также сухой или с небольшим количеством мокроты кашель (85,71%), одышку (88,29%), ощущение дискомфорта и заложенности в грудной клетке (77,48%), насыщение крови кислородом по показателям пульсоксиметрии ($\text{SpO}_2 \leq 95\%$ (100%), боль в горле (81,98%), заложенность носа (85,58%), гипосмию или аносмию (92,34%), потерю вкуса (87,39%), конъюнктивит (57,43%), общую слабость, сопровождающуюся мышечной и головной болью различ-

ной интенсивности (88,51%), диффузного, как правило, распирающего характера; тахикардию (от 100 до 160 уд/мин), вызывающую характерное беспокойство больного и даже панический страх (76,13%); тошноту (13,29%), рвоту (3,15%), диарею (4,28%), кожную сыпь (4,28%). Наиболее тяжелая одышка развивалась у пациентов к 7-му дню от дебюта заболевания. Также среди первых симптомов отмечались миалгия (10,14%), спутанность сознания (9,0%), головная боль (8,12%). Характерное сочетание лихорадки, кашля и одышки (стойкая триада при заболевании COVID-19) отмечалось у 88,29% пациентов из 444 (см. табл. 1).

В патогенезе COVID-19 поражение микроциркуляторного русла играет определяющую и ключевую роль. Специфическое вирусное и вызванное цитокиновым штормом, а в более поздние сроки — и аутоиммунное повреждение эндотелия сосудов, получившее название «SARS-CoV-2-ассоциированный эндотелиит», — основа микроангиопатии не только легких, но и других органов (миокарда, ГМ) с развитием локального легочного или системного продуктивно-деструктивного тромбоваскулита.

Отмечается тропность вируса («тихий убийца») к эпителию гортани, мерцательному эпителию дыхательных путей на всем протяжении, альвеолоцитам I и II типов, однако вирусные поражения проходят без выраженного экссудативного воспаления и катаральных явлений. Критическая форма COVID-19 — разновидность цитокинового шторма. Это сходно с первичным и вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом или синдромом активации макрофагов с патологической парадоксальной активацией врожденного и приобретенного иммунитета с патологическим увеличением показателей маркеров воспаления (С-реактивный белок, ферритин). При тяжелом течении COVID-19 возникают васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы с наличием антител к фосфолипидам, что напоминает клиническую картину катастрофического антифосфолипидного синдрома.

Все пациенты, участвующие в программе исследования, смогли завершить полный курс терапии (60 дней). На момент начала исследовательской программы (первое посещение) у больных основной группы и группы сравнения определялась вполне объективно сопоставимая выраженность неврологической симптоматики. При этом у больных преобладали жалобы астенического характера (92%), легкие вестибуло-атактические и координаторные расстройства (80%), психоэмоциональная симптоматика (77%).

При гипертермии (температура тела выше $38,0-38,5^{\circ}\text{C}$) всем пациентам давали парацетамол по 500–1000 мг до 4 раз в день (не более 4 г в сутки) в дозе, строго соответствующей индивидуальной клинической картине. Лечение ринита, фарингита, заложенности или выделений из носа начинали с применения местных солевых средств на основе морской воды (изотонических, а при заложенности — гипертонических).

По шкале MFI-20 уровень выраженности астенической симптоматики при первом посещении составил в 1-й группе $70,50 \pm 1,12$ балла, а во 2-й — $64,64 \pm 0,76$ балла, что свидетельствует о значительной астении. Ко второму посещению (15-й день терапии) выраженность астенической симптоматики снизилась, особенно у пациентов, принимавших Актовегин: в 1-й группе — $52,7 \pm 0,81$ балла, во 2-й — $59,3 \pm 0,9$.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов, получавших (1-я группа) и не получавших (2-я группа) Актовегин, n (%)

Table 1. Comparative characteristics of the patients, who received (group 1) and did not receive (group 2) Actovegin, n (%)

Показатели	Всего (n=444)	1-я группа (n=222)	2-я группа (n=222)	p
Пол, n (%): мужчины женщины	142 (31,98) 302 (68,02)	70 (31,53) 152 (68,47)	72 (32,43) 150 (67,57)	0,920
Средний возраст, годы, M±σ	67,7±1,1	67,5±1,2	68,2±1,4	0,987
Степень тяжести течения COVID-19, n (%): легкая средняя тяжелая	171 (38,51) 239 (53,83) 34 (7,66)	82 (36,94) 122 (54,95) 18 (8,11)	89 (40,09) 117 (52,7) 16 (7,21)	0,785 0,730 0,870
Степень поражения легочной ткани, n (%): КТ1 КТ2 КТ3 КТ4	29 (6,53) 291 (65,54) 91 (20,50) 33 (7,43)	16 (7,21) 147 (66,22) 42 (18,9) 17 (7,67)	13 (5,86) 144 (64,86) 49 (22,07) 16 (7,21)	0,821 0,810 0,750 0,970
Длительность инкубационного периода, дни, M±σ	7±0,75	7±1	7±0,5	1,000
Повышенная утомляемость, n (%)	351 (79,05)	178 (80,18)	173 (77,93)	0,851
Повышение температура тела выше 37,5 °C, n (%)	409 (92,12)	209 (94,14)	200 (90,09)	0,750
Кашель, сухой или с небольшим количеством мокроты, n (%)	385 (85,71)	189 (85,14)	196 (88,29)	0,770
Одышка, n (%)	392 (88,29)	196 (88,29)	196 (88,29)	1,000
Ощущение чувства дискомфорта и заложенности в грудной клетке, n (%)	344 (77,48)	173 (77,93)	171 (77,03)	0,888
Насыщение крови кислородом по показателям пульсоксиметрии (SpO ₂) ≤95%, n (%)	444 (100)	222 (100)	222 (100)	1,000
Боль в горле, n (%)	364 (81,98)	182 (81,98)	182 (81,98)	1,000
Заложенность носа, n (%)	380 (85,58)	187 (84,23)	193 (86,94)	0,777
Гипосмия или anosmia, n (%)	410 (92,34)	199 (89,63)	211 (95,05)	0,434
Потеря вкуса (дисгевзия), n (%)	388 (87,39)	189 (85,14)	199 (89,64)	0,455
Конъюнктивит, n (%)	255 (57,43)	133 (59,91)	122 (54,96)	0,555
Общая слабость, сопровождающаяся мышечной болью, головной болью различной интенсивности, диффузного, как правило, распирающего характера, n (%)	393 (88,51)	199 (89,63)	194 (87,39)	0,788
Тахикардия (от 100 до 160 уд/мин), вызывающая характерное беспокойство больного и даже панический страх, n (%)	338 (76,13)	171 (77,03)	167 (75,23)	0,801
Тошнота, n (%)	59 (13,29)	27 (12,16)	32 (14,41)	0,755
Рвота, n (%)	14 (3,15)	7 (3,15)	7 (3,15)	1,000
Диарея, n (%)	19 (4,28)	12 (5,41)	7 (3,15)	0,665
Кожная сыпь, n (%)	19 (4,28)	12 (5,41)	7 (3,15)	0,665

К концу терапевтического курса (60-й день лечения) сохранялась положительная динамика: 41,4±0,7 — в 1-й группе и 54,2±1,1 балла — во 2-й. У пациентов, принимающих Актовегин, были практически нивелированы все симптомы астенического синдрома (табл. 2).

При поступлении пациентов в стационар КН были выявлены у 75% пациентов. Было отмечено умеренное снижение КФ по МоСА-тесту: у пациентов основной группы средний балл при поступлении составлял 21±0,2, а у пациентов группы сравнения — 20±0,3 (табл. 3).

В основной группе показатели когнитивной сферы по МоСА-тесту выросли в среднем на 5,78 балла (22,23% от исходного уровня). Максимальный рост был выявлен среди следующих показателей: память (25,2%), внимание (22,5%), зрительно-конструктивные навыки (27,7%; p<0,005).

Во время второго посещения отмечалась стойкая положительная динамика в обеих группах исследования, но более всего — в основной группе (см. табл. 3).

После лечения Актовегином у пациентов отмечалось улучшение КФ по отношению к группе сравнения. Так, по МоСА-тесту средние показатели улучшались до варианта нормы (норма — 26/30) — 27±0,4 балла против 24±0,3 балла в группе сравнения (см. табл. 3).

У большинства обратившихся к нам пациентов были выявлены легкие и умеренно выраженные КН, в структуре которых мы отмечали: нарушения внимания, запоминания, воображения, кратковременной и оперативной памяти, замедленность мышления и трудности в подборе слов. Также у наших пациентов встречались: выраженная астения, апатия, обсессивно-компульсивные явления, нежелание вести речевой диалог.

В ряде клинических случаев, особенно при легкой и умеренной степени КН, применение Актовегина положительно влияло на КФ, улучшало психологические и поведенческие реакции [4]. Эмпирическим путем нами установлено, что повторные курсы неврологического лечения пациентов следует проводить с интервалом 6–8 мес.

Низкий уровень ситуационной тревожности (нормальные значения)

Продолжение табл. 1
Continuing of Table 1

Показатели	Всего (n=444)	1-я группа (n=222)	2-я группа (n=222)	p
Миалгия, n (%)	45 (10,14)	27 (12,16)	18 (8,11)	0,550
Спутанность сознания, n (%)	40 (9,0)	20 (9,0)	20 (9,0)	1,000
Головная боль, n (%)	36 (8,12)	18 (8,12)	18 (8,12)	1,000
Сочетание лихорадки, кашля и одышки (стойкая триада при заболевании COVID-19), n (%)	392 (88,29)	196 (88,29)	196 (88,29)	1,000
Выполняли дыхательную гимнастику, n (%)	444 (100)	222 (100)	222 (100)	1,000
Получали массаж, n (%)	141 (31,76)	67 (30,18)	74 (33,33)	0,750
Проходили иглорефлексотерапию, n (%)	189 (42,57)	89 (40,09)	100 (45,05)	0,575
Проходили психотерапию, n (%)	112 (25,23)	56 (25,23)	56 (25,23)	1,000
Получали противовирусные препараты (виферон 3 млн МЕ 2 раза в день), n (%)	444 (100)	222 (100)	222 (100)	1,000
Получали гипотензивную терапию, n (%)	382 (86,04)	189 (85,14)	193 (86,94)	0,487
Получали антиагреганты и антикоагулянты, n (%)	444 (100)	222 (100)	222 (100)	1,000
Получали антибактериальную терапию, n (%)	348 (78,38)	171 (77,03)	177 (79,73)	0,777
Получали нестероидные противовоспалительные препараты, n (%)	93 (20,95)	49 (22,07)	44 (19,82)	0,670
Получали ГК, n (%)	382 (86,04)	189 (85,14)	193 (86,93)	0,870
Получали ингибиторы интерлейкина, n (%)	30 (6,76)	14 (6,31)	16 (7,21)	0,890
Получали противомаларийные препараты (гидроксихлорохин), n (%)	129 (29,05)	62 (27,93)	67 (30,18)	0,777

Таблица 2. Показатели астении по шкале MFI-20

Table 2. MFI-20 fatigue scores

Посещение	1-я группа	2-я группа	p
Первое	70,50±1,12	64,64±0,76	<0,01
Второе	52,7±0,81	59,3±0,9	<0,01
Третье	41,4±0,7	54,2±1,1	<0,05

Таблица 3. Показатели MoCA-теста, баллы, M±m

Table 3. MoCA scores, points, M±m

Посещение	1-я группа	2-я группа	p
Первое	21±0,2	20±0,3	≥0,05
Второе	25±0,3	22±0,2	<0,05
Третье	27±0,4	24±0,3	<0,01

в 1-й группе отмечался у 77,3% пациентов, во 2-й группе — у 22,7% (p<0,01); высокая степень выраженности тревоги не наблюдалась ни у одного пациента в основной группе и отмечалась у 34,7% в группе сравнения (p<0,05)

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

Обсуждение. Основными этиопатогенетическими факторами, ухудшающими функции органов и систем при COVID-19, являются: сложный комплекс изменения реологических свойств крови; коагулопатии, приводящие к тромбоцитарным нарушениям и нарушениям факторов свертывания крови; 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)]; развитие цитокинового шторма; формирование гипоксии исключительно всех органов и систем, включая центральную нервную систему (головной

и спинной мозг). Но основной механизм возникновения сосудистых нарушений при COVID-19 — эндотелиальная дисфункция [3, 4, 6, 7, 16], на фоне которой и возникают вторичные осложнения (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания — ДВС-синдром; артериальные и венозные тромбозы и тромбозэмболии), ведущие к смерти пациента [7, 16]. Вирус потенцирует развитие оксидативного стресса и энергодифицита в органах и тканях, включая и ГМ. Именно таким образом COVID-19 способствует более быстрому развитию и приводит к тяжелому течению хронических сосудистых заболеваний ГМ, о чем свидетельствуют клинические наблюдения [2, 3, 5–7, 16].

Этиопатогенетическое лечение пациентов с COVID-19, эффективная профилактика и предупреждение осложнений, полноценная комплексная реабилитация больных данной категории — крайне актуальные задачи медицины XXI в. [17]. В первую очередь лечение должно воздействовать на определяющее патогенетическое звено заболевания путем коррекции эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, кислородного голодания клеток организма человека и энергодифицита. К сожалению, принципиально качественно новых эффективных препаратов для лечения COVID-19 и развивающихся на его фоне хрониче-

ских цереброваскулярных заболеваний, точно бьющих в желаемую цель, до настоящего времени не предложено. Поэтому мы обратили внимание на использование уже давно известных и апробированных в неврологической практике препаратов.

Актовегин (депротеинизированный гемодериват крови телят) обладает достаточно мощным антиоксидантным и нейропротективным действием. Его неоспоримое преимущество заключается еще и в том, что он стимулирует функцию эндотелиальной синтазы оксида азота, обеспечивая выраженный эндотелиопротективный эффект, положительно влияя на реологические свойства эритроцитов, способствует увеличению зон активации нейрональных структур головного мозга и улучшает микроциркуляцию в нем [13, 14, 18–22]. Актовегин широко используется в современной медицине. Результаты данного исследования сопоставимы с данными других авторов, отмечающих эффективность применения данного лекарственного препарата при КН [18–21, 23]. Проведенные зарубежными и российскими авторами исследования показали эффективность Актовегина в отношении улучшения памяти и внимания, психоэмоционального состояния, снижения выраженности астении [22–24]. У пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции наблюдается прогрессирование КН, сосудистого поражения головного мозга, развитие инсультов [16, 17, 24].

Широко распространена среди пациентов, перенесших COVID-19, повышенная тревожность, что в значительной степени препятствует проведению оптимальной терапии, реабилитации, а также ухудшает качество жизни паци-

ентов; в связи с этим снижение уровня тревожности пациентов на фоне применения Актовегина имеет существенное значение в комплексном их лечении [16, 17, 21, 24].

Согласно результатам представленного исследования, терапия Актовегином способствует в статистически значимой степени снижению выраженности КН, активизации пациентов, нормализации их сна, значительному улучшению КФ, 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 к привычной жизнедеятельности [16, 17, 19, 21, 24].

Заключение. Лечение нарушений КФ после перенесенного COVID-19 должно включать коррекцию имеющихся сердечно-сосудистых нарушений (гипертонической болезни, атеросклероза, фибрилляции предсердий), сахарного диабета, в обязательном порядке — соблюдение здорового образа жизни (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, улучшение КФ) [16]. Препаратом выбора мы считаем Актовегин, давно и широко применяемый в России. Результаты нашей работы соответствуют данным других авторов, отмечающих эффективность и безопасность применения Актовегина при нарушениях КФ [13, 14, 18–21].

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности последовательной и максимально длительной терапии препаратом Актовегин у пациентов, перенесших COVID-19, с КН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021)» (утв. Минздравом России). С. 1–18. Доступно по ссылке: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 10 (08.02.2021)» (utv. Minzdravom Rossii)] [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (02/08/2021)» (approved by the Ministry of Health of Russia)]. Available from: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf (In Russ.).
2. Куташов ВА, Дутова ТИ, Банин ИН и др. Поражение нервной системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (клиническое наблюдение). *Вселенная мозга*. 2020;2(4(7)):23–8. [Kutashov VA, Dutova TI, Banin IN, et al. Damage to the nervous system in patients with a new coronavirus infection (clinical observation). *Vselennaya mozga = Universe of the Brain*. 2020;2(4(7)):23–8 (In Russ.).]
3. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020 Jun 4;12(1):69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3
4. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L. 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
5. 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. New coronavirus infection (COVID-19) and damage to the nervous system: mechanisms of neurological disorders, clinical manifestations, organization of neurological care. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakov. 2020;120(6):7–16. doi: 10.17116/jnevro20201200617 (In Russ.).]
6. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683–90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
7. 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
8. Lindlau A, Widmann CN, Putensen C, et al. Predictors of hippocampal atrophy in critically ill patients. *Eur J Neurol*. 2015 Feb;22(2):410–5. doi: 10.1111/ene.12443. Epub 2014 Apr 12.
9. 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
10. Widmann CN, Heneka MT. Long-term cerebral consequences of sepsis. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):630–6. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70017-1
11. Girard T, Thompson J, Pandharipande P, et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018 Mar;6(3):213–22. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30062-6

12. 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 Nov 12;23(1):352. doi: 10.1186/s13054-019-2626-z
13. Коняева ВВ. Энцефалопатия, ассоциированная с COVID-19: опыт клинических наблюдений в практической работе невролога. *Лечебное дело*. 2020;(3):43-6. doi: 10.24412/2071-5315-2020-12255 [Konyaeva VV. Encephalopathy Associated with COVID-19: Experience of Clinical Observations in Practical Work of Neurologist. *Lechebnoye delo = General Medicine*. 2020;(3):43-6. doi: 10.24412/2071-5315-2020-12255 (In Russ.)].
14. Федорович АА, Соболева ГН. Состояние системы микроциркуляции у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца и нарушениями когнитивных функций на терапии Актовегином. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2015;14(3):40-51. doi: 10.24884/1682-6655-2015-14-3-40-51 [Fedorovich AA, Soboleva GN. Microcirculation in patients with arterial hypertension, coronary heart disease and cognitive impairment on treatment with Actovegin. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2015;14(3):40-51. doi: 10.24884/1682-6655-2015-14-3-40-51 (In Russ.)].
15. Танашян ММ, Шабалина АА, Лагода ОВ и др. Мультиmodalный подход к коррекции неврологических проявлений хронической ишемии мозга. *Терапевтический архив*. 2018;(12):61-7. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000010 [Tanashyan MM, Shabalina AA, Lagoda OV, etc. Multimodal approach to the correction of neurological manifestations of chronic brain ischemia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2018;(12):61-7. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000010 (In Russ.)].
16. 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 [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'. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):57-66. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-57-66 (In Russ.)].
17. 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. Epub 2020 Jun 9.
18. 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.)].
19. 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-psikhiatrii-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 psikhiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvyputski*. 2013;113(7-2):69-76. Available from: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/7/031997-72982013728> (In Russ.)].
20. Захаров ВВ, Сосина ВВ. Возможности антигипоксанта 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.)].
21. 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.)].
22. 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/STROKEA-HA.116.014321
23. 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
24. Белопасов ВВ, Яшу Я, Самойлова ЕМ, Баклаушев 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.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.01.2021/13.03.2021/16.03.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

Куташов В.А. <https://orcid.org/0000-0001-7535-8718>

Лечение пациентов с острой скелетно-мышечной болью в спине с использованием комбинации обезболивающих средств

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

¹ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ⁴Институт непрерывного профессионального развития

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень;

⁵ФГБУЗ «Центральная клиническая больница РАН», Москва

¹Россия, 105064, Москва, ул. Воронцово поле, 12-1; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, стр. 1; ⁴Россия, 625048, Тюмень, ул. Одесская, 54;

⁵Россия, 117593, Москва, Литовский бульвар, 1А

Цель исследования — сравнение клинической эффективности комплексной терапии, включающей комбинацию нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) с миорелаксантом и витаминами группы В, при острой скелетно-мышечной боли в спине (СМБС).

Пациенты и методы. В исследование были включены 66 пациентов с острой СМБС, из них 27 мужчин и 39 женщин, средний возраст пациентов составил 52,8 [29,4; 68,8] года. Все пациенты страдали болью различной локализации: 36 (54,5%) — люмбагией, 22 (33,3%) — цервикалгией, 8 (12,2%) — торакалгией. Интенсивность болевого синдрома оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли. Пациентам 1-й группы (n=32) назначалась комплексная терапия, в состав которой входили российские препараты мелоксикам (Амелотекс по 15 мг), толперизон (Калмирекс) и нейротропный поливитаминный препарат Комплигам В. Пациенты 2-й группы (n=34) получали комбинацию только двух из трех препаратов. В процессе исследования оценивали интенсивность боли по ВАШ, продолжительность нетрудоспособности, эффективность лечения по мнению пациентов и врачей.

Результаты и обсуждение. Через 5 дней лечения отмечался регресс боли в обеих группах; снижение боли на 50% и более от исходного уровня преобладало в 1-й группе (p=0,03). Снижение дозы НПВП быстрыми темпами преобладало в 1-й группе, с 5-го по 10-й день все пациенты перешли на дозу мелоксикама 7,5 мг. Продолжительность временной нетрудоспособности в 1-й группе составила менее 7 дней, во 2-й группе — 9 дней (p<0,05). Комплексная терапия в 1-й группе была более эффективной, чем терапия во 2-й группе, по мнению врачей и пациентов (p<0,05).

Закключение. Комбинация НПВП с миорелаксантом и витаминами группы В позволяет уменьшить длительность терапии НПВП и снизить частоту осложнений от их приема, сократить продолжительность временной нетрудоспособности.

Ключевые слова: острая и подострая скелетно-мышечная боль; мелоксикам; толперизон; витамины группы В; комплаентность.

Контакты: Марина Николаевна Дадашева; donveles777@inbox.ru

Для ссылки: Горенков РВ, Дадашева МН, Лебедева ДИ, Цой ИВ. Лечение пациентов с острой скелетно-мышечной болью в спине с использованием комбинации обезболивающих средств. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):73–78. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-73-78

Pain reliever combinations in treatment of patients with acute musculoskeletal back pain

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

¹N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ³M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ⁴Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tyumen; ⁵Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow

¹12, Vorontsovo Pole St., Build. 1, Moscow 105064, Russia; ²8, Trubetskaya, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ³61/2, Shchepkin St., Build. 1, Moscow 129110, Russia; ⁴54, Odesskaya St., Tyumen 625048, Russia; ⁵1A, Litovskiy Blvd., Moscow 117593, Russia

Objective: to compare the clinical efficacy of complex therapy, including a combination of a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) with a muscle relaxant and B vitamins in acute musculoskeletal back pain (MSBP).

Patients and methods. We enrolled 66 patients with acute MSBP, 27 men and 39 women, mean age — 52.8 [29.4; 68.8] years. All patients had different pain localization: 36 (54.5%) — lumbodinia, 22 (33.3%) — cervicodinia, 8 (12.2%) — thoracodinia. Visual analog scale (VAS) was used to assess pain intensity. Patients in the 1st group (n=32) were prescribed with complex therapy, including Russian drugs meloxicam (Amelotex 15 mg per day), tolperison (Kalmirex), and a neurotropic multivitamin supplement Compligam B. Patients in the 2nd group (n=34) received a combination of only two of the three drugs. We assessed pain intensity with VAS, disability duration, and treatment effectiveness from the doctor's and patient's perspectives.

Results and discussion. After 5 days of treatment, pain regression was noted in both groups; pain reduction by 50% or more from the initial level prevailed in 1st group ($p=0.03$). A rapid NSAID dose decrease prevailed in the 1st group; from the 5th to the 10th day, all patients switched to the 7.5 mg meloxicam dose. The duration of temporary disability in the 1st group was less than 7 days, in the 2nd group – 9 days ($p<0.05$). Complex therapy in group 1 was more effective than therapy in group 2, according to doctors and patients ($p<0.05$).

Conclusion. The combination of NSAID with a muscle relaxant and B vitamins can reduce the duration and the incidence of adverse drug reactions of NSAID therapy, and reduce the duration of temporary disability.

Keywords: acute and subacute musculoskeletal pain; meloxicam; tolperison; B vitamins; compliance.

Contacts: Marina Nikolaevna Dadasheva; donveles777@inbox.ru

For reference: Gorenkov RV, Dadasheva MN, Lebedeva DI, Choi IV. Pain reliever combinations in treatment of patients with acute musculoskeletal back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):73–78. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-73-78

Ведение пациентов с острой скелетно-мышечной болью в спине (СМБС) — актуальная медико-социальная проблема, обусловленная широкой распространенностью и значительным экономическим бременем, ложащимся на общество [1, 2]. Лечение включает медикаментозную и немедикаментозную терапию. Рекомендуются информировать пациента о хорошем прогнозе заболевания и о том, что целесообразно избегать постельного режима и сохранять физическую активность, которая не усиливает боль [1, 2].

Назначение лечения для купирования боли, уменьшение вероятности развития побочных эффектов, снижение риска хронизации процесса — всегда трудная задача. Лечение осложняется, если пациент уже принимал какие-либо лекарственные препараты, которые не только не дали должного результата, но и, наоборот, ухудшили его состояние [3, 4]. Наиболее часто назначаемыми при СМБС являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [4]. В качестве дополнительных анальгетиков используются миорелаксанты и витамины группы В [5]. Все названные группы препаратов подходят для большинства пациентов, однако существуют определенные препятствия для оптимального контроля болевого синдрома, включая приверженность терапии (комплаентность), самолечение и недостаточный контроль со стороны лечащего врача [6]. Эффективность лечения зависит от соблюдения пациентом рекомендуемого протокола, возможны как полный отказ от лечения, так и нерегулярный прием препаратов, и/или самостоятельное изменение дозировки назначенного препарата, и/или его замена [7]. Низкая степень приверженности лечению в большей степени характерна для молодых пациентов, женщин, лиц с низким уровнем дохода, а также может быть обусловлена индивидуальным психологическим статусом пациентов или наличием когнитивных нарушений [7].

В рамках систематического обзора, посвященного контролю терапии боли в спине, было обнаружено значительное уменьшение болевого синдрома при соблюдении рекомендаций врача [8]. Высокая приверженность лечению при боли в спине отмечается при быстром и хорошем эффекте терапии и ряде других факторов [8, 9]. Проведены исследования различных стратегий повышения уровня комплаентности у пациентов с СМБС, включая установление целей и использование автоматических напоминаний, однако сегодня каждый пятый пациент с СМБС становится хронически больным [10]. Появление широкого арсенала НПВП, имеющих более безопасный профиль, особенно

важно для пациентов из группы риска осложнений от лечения, эффективность разных НПВП существенно не различается [11, 12].

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности комбинации НПВП, миорелаксанта и витаминов группы В у пациентов с острой СМБС.

Пациенты и методы. В исследование были включены 66 амбулаторных пациентов, из них 27 мужчин и 39 женщин, средний возраст пациентов составил 52,8 [29,4; 68,8] года. Все пациенты были с острой СМБС различной локализации: 36 (54,5%) — с люмбалгией, 22 (33,3%) — с цервикалгией, 8 (12,2%) — с торакалгией.

Скрининг, наблюдение и лечение проводили врачи первичного звена. Все пациенты успешно завершили лечение. Диагностика включала результаты подробного медицинского осмотра и анализ клинических проявлений. Специальные процедуры, выходящие за рамки рутинной клинической практики, не планировались. Боль оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли.

Все пациенты до включения в наблюдательную программу принимали с целью купирования боли симптоматическую терапию, о которой они узнавали из разных источников: НПВП в виде инъекций, таблеток, наружных форм, витамины группы В, миорелаксанты, пластыри. Однако после непродолжительного улучшения у них отмечалось ухудшение состояния, усиление боли. У всех пациентов, независимо от схемы применяемой терапии, отмечалась низкая приверженность терапии.

При ведении пациентов нами не только назначались препараты, но и проводилась образовательная беседа о причинах боли в спине, благоприятном прогнозе, необходимости строгого соблюдения всех предписаний лечащего врача.

В настоящем исследовании в качестве НПВП назначался препарат мелоксикам (Амелотекс), для которого характерны гастро- и кардиобезопасность. Курс начинался с 1,5 мл внутримышечно (в/м) 1 раз в день в течение 5 дней с последующим переходом при необходимости на таблетированные формы по 15 мг 1 раз в день. Пациенты могли сокращать дозу мелоксикама до 7,5 мг или полностью отменять препарат, если боль уменьшалась не менее чем на 50% от исходного уровня и при выраженности болевого синдрома по ВАШ <40 мм [4]. Пациентам 1-й группы ($n=32$) назначалась полная схема терапии, включая мелоксикам, толперизон (Калмирек) и нейротропный поливитаминный препарат Комплигам В. Толперизон был рекомендован по 1,0 мл в/м 2 раза в день в течение 5 дней

с последующим переходом на пероральный прием по 1 таблетке 150 мг 3 раза в день для повышения биодоступности во время еды [13]. Комплигам В назначали по 2,0 мл в/м, всего 10 инъекций. Пациенты 2-й группы (n=34) получали лечение по сокращенной схеме. Во 2-й группе были выделены три подгруппы: 2/1 — Амелотекс и Комплигам В, 2/2 — Амелотекс и Калмирекс, 2/3 — Комплигам В и Калмирекс.

Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 70 лет, подтвержденный диагноз, болевой синдром >40 мм ВАШ, подписанная форма информированного согласия.

Критерии исключения: тяжелые хронические соматические и психические заболевания в стадии обострения, выраженные когнитивные расстройства (болезнь Альцгеймера), эпилепсия, болезнь Паркинсона, опухоли различной локализации, алкоголизм или наркозависимость, участие в других клинических исследованиях.

Было запланировано три визита: первый — скрининговый, второй — через 5 дней, третий — через 14 дней от начала лечения. Во время первого визита проводились оценка критериев включения и исключения, регистрация социально-демографических данных, сбор медицинского анамнеза, физикальное обследование (анкетирование), также определялись причина, провоцирующий фактор появления боли, уточнялась зависимость боли от движения, позы пациента, интенсивность боли по ВАШ. Были изучены причины неэффективности предшествующего лечения. При значительном болевом синдроме пациентам оформлялся лист нетрудоспособности (ЛН). Во время второго и третьего визитов анализировали характер, динамику ин-

тенсивности боли. Регистрировали сроки, в которые произошло уменьшение дозы мелоксикама или его полная отмена. Анализировались переносимость различных комбинаций препаратов и выраженность нежелательных реакций. Во время третьего визита проводилась оценка эффективности и переносимости лечения пациентами и врачами следующим образом: значительное улучшение, улучшение, отсутствие эффекта, ухудшение.

Для выяснения причин неэффективности самостоятельного лечения тщательному анализу подвергались все данные, включая образование пациента, провоцирующие факторы болевого синдрома, образ жизни, наличие хронических заболеваний, необходимость в ЛН.

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 по Пирсону. Во всех случаях значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. Клинико-демографическая характеристика пациентов с острой СМБС на момент включения представлена в табл. 1. Группы были полностью сопоставимы, поскольку значимых различий по социально-демографическим показателям, длительности болевого синдрома и по основным клиническим симптомам не было. В 1-й группе были выявлены определенные особенности — преобладали люди физического труда, болевой синдром до начала лечения был более длительным.

Длительность болевого синдрома у наблюдаемых пациентов была не более 9 дней.

В качестве факторов риска СМБС у 23 пациентов отмечены статико-динамические перегрузки на работе (17 пациентов из 1-й группы и 16 — из 2-й группы, что составило 34,8%). Физический труд как фактор риска боли в спине отмечался у 34 (51,5%) пациентов, в том числе у 15 пациентов из 1-й группы и 19 — из 2-й группы. Была установлена корреляционная зависимость между уровнем образования и степенью приверженности лечению: лица с высшим образованием были более привержены лечению, чем пациенты со средним образованием ($r=0,56$). В то же время пациенты, занимающиеся физическим трудом на работе или по дому, были более привержены терапии ($r=0,48$), чем офисные сотрудники. Многие пациенты, занимающиеся физическим трудом, имели высшее образование, что также влияло на их комплаентность (рис. 1).

Как выяснилось, каждому пятому пациенту (24,2%) лечение было рекомендовано в аптеке, каждый четвертый (21,2%) узнавал от знакомых

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с острой скелетно-мышечной болью на момент включения в исследование

Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of patients with acute musculoskeletal pain

Признак	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=34)	p_{1-2}
Возраст, годы	57,6 [23,1; 74,1]	53,8 [25,2; 69,9]	0,08
Пол:			0,17
мужчины	14	13	
женщины	18	21	
Образование:			0,13
среднее	10	12	
высшее	22	22	
Характер работы, образа жизни:			0,18
физический труд	15	19	
сидячий образ жизни	17	15	
Длительность боли, дни	6,8 [6,0; 9,0]	5,9 [5,0; 8,0]	0,15
Боль по ВАШ (1-й визит), мм	84,8 [69,0; 90,0]	82,0 [65,0; 88,0]	0,15
Цервикалгия, n	12	10	
Торакалгия, n	3	5	
Люмбалгия, n	14	22	

Примечания. Значения количественных признаков представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей]. p — значимость различий между пациентами в исследуемых группах; n — число пациентов.

и только 18,2% — от лечащего врача (см. рис. 1). Приводим некоторые причины отказа пациентов от лечения (рис. 2).

Через 5 дней лечения (второй визит) регресс боли отмечался во всех группах (рис. 3). Однако снижение боли на 50% от исходного уровня и выраженность болевого синдрома <40 мм ВАШ наблюдалось только в 1-й группе, которая получала полную комплексную терапию ($p=0,03$).

То, как происходили снижение дозы и отмена мелоксикама, представлено соответственно на рис. 4 и 5. Более быстрыми темпами доза снижалась в 1-й группе: с 5-го по 10-й день все пациенты перешли на дозу 7,5 мг, половина из них — уже на 5-й день лечения. Во 2-й группе пациенты уменьшали дозу более медленными темпами. В подгруппе 2/2, получавшей мелоксикам и толперизон, происходило это значительно быстрее, чем в подгруппе 2/1, пациенты которой принимали мелоксикам и комплекс витаминов группы В.

Результаты исследования продемонстрировали, что 35 пациентам (53,0%) были оформлены ЛН, из них 28 (80,0%) занимались физическим трудом; была установлена корреляционная зависимость между характером работы и необходимостью оформления ЛН ($r=51$). Как видно из данных, представленных в табл. 2, наименьшая продолжительность ЛН отмечалась в 1-й группе, получавшей комплексную терапию; во 2-й группе минимальная длительность ЛН отмечается в подгруппе 2/2, которая принимала мелоксикам и толперизон, а максимальная — в подгруппе 2/1, получавшей толперизон и комплекс витаминов группы В.

Врачи и пациенты высоко оценили эффективность и переносимость всех схем терапии (рис. 6). Комплексная терапия, включающая мелоксикам, толперизон и комплекс витаминов группы В (1-я группа), по мнению врачей и пациентов, была более эффективна ($p=0,04$), чем другие схемы лечения (2-я группа).

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали, что комплексная терапия, включающая комбинацию НПВП, миорелаксанта и витаминов группы В, позволяет уменьшить длительность приема НПВП и вследствие этого избежать побочных эффектов и осложнений (сердечно-сосудистых, желудочно-

кишечных, тромбозомболических и др.) от их приема, способствует сокращению сроков пребывания пациентов на

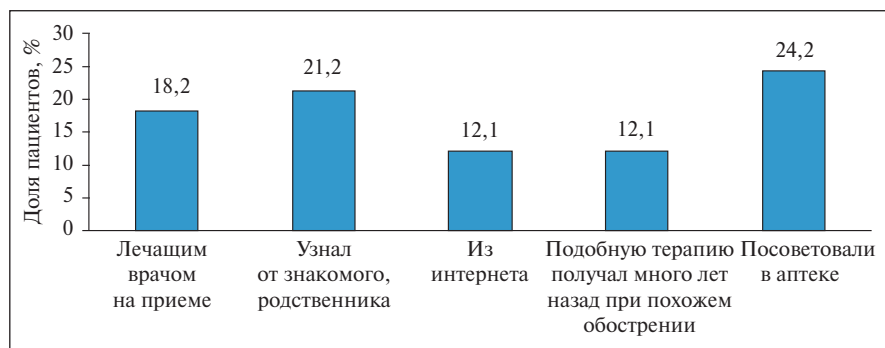


Рис. 1. Кем была назначена пациенту симптоматическая терапия при самостоятельном лечении

Fig. 1. Who prescribed symptomatic therapy to the self-treated patient

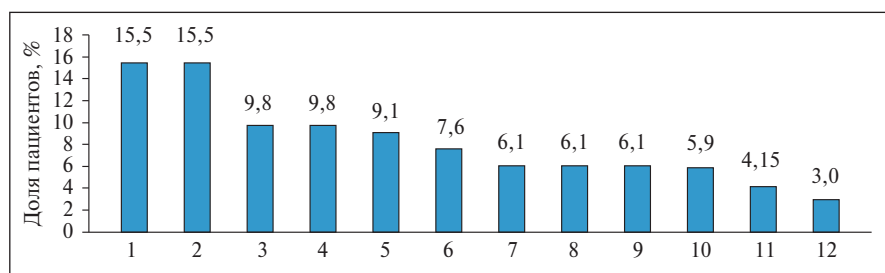


Рис. 2. Причины отказа пациентов от лечения: 1 — высокая стоимость медикаментозных препаратов; 2 — большое количество лекарственных средств в связи с коморбидными хроническими заболеваниями; 3 — недостаточное понимание необходимости лечения; 4 — когнитивные проблемы или забывчивость; 5 — нежелание афишировать лечение на работе; 6 — побочные эффекты; 7 — неудобная форма введения, необходимость ходить в процедурный кабинет; 8 — отсутствие эффекта; 9 — отсутствие партнерских отношений между врачом и пациентом; 10 — недостаточная социальная помощь при необходимости; 11 — неудовлетворенность необходимостью лечиться длительно; 12 — страх перед нежелательными реакциями

Fig. 2. Reasons behind patient refusal of treatment: 1 — high cost of medications; 2 — a large number of drugs due to comorbid chronic diseases; 3 — lack of understanding of the treatment necessity; 4 — cognitive complains or forgetfulness; 5 — unwillingness to take medications at work; 6 — side effects; 7 — inconvenient route of drug administration, the need to go to the procedure unit; 8 — lack of effect; 9 — lack of partnership between doctor and patient; 10 — insufficient social assistance if appropriate; 11 — dissatisfaction with the need to be treated for a long time; 12 — fear of adverse drug reactions

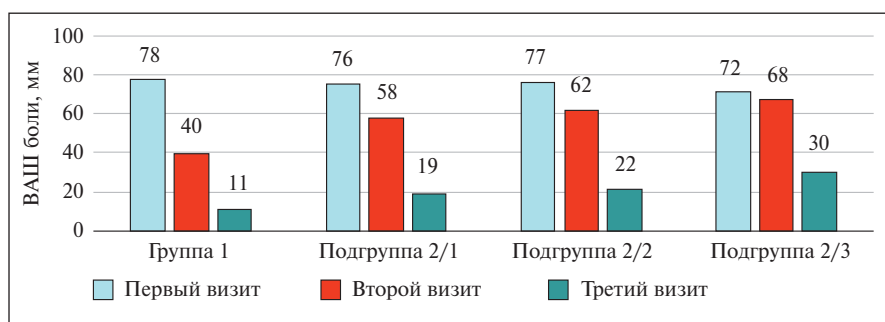


Рис. 3. Динамика интенсивности болевого синдрома

у пациентов с острой скелетно-мышечной болью в спине по ВАШ

Fig. 3. VAS pain intensity dynamics in patients with acute musculoskeletal back pain

ЛН, обеспечивает более раннюю активизацию и возвращение к труду, улучшает качество жизни пациента, что составляет основную цель ведения пациентов с острой СМБС [1, 6]. Комплексная терапия, включающая доступные по цене

отечественные препараты Амелотекс, Калмирекс и Комплигам В, по мнению врачей и пациентов, при острой СМБС более эффективна, чем комбинация двух из этих трех препаратов.

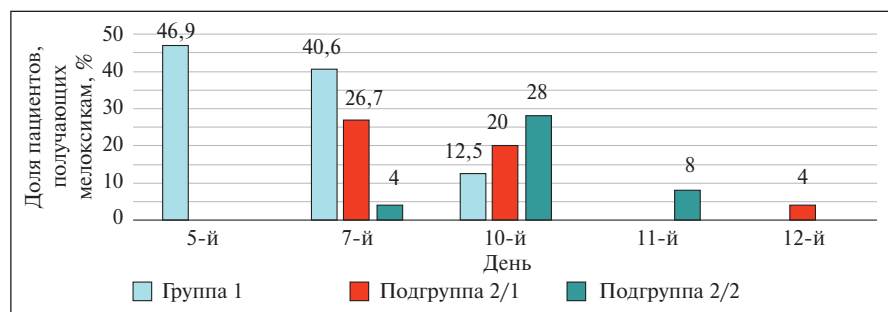


Рис. 4. Снижение дозы мелоксикама с 15 до 7,5 мг у пациентов с острой СМБС
Fig. 4. Reduction of meloxicam dose from 15 to 7.5 mg in patients with acute MSBP

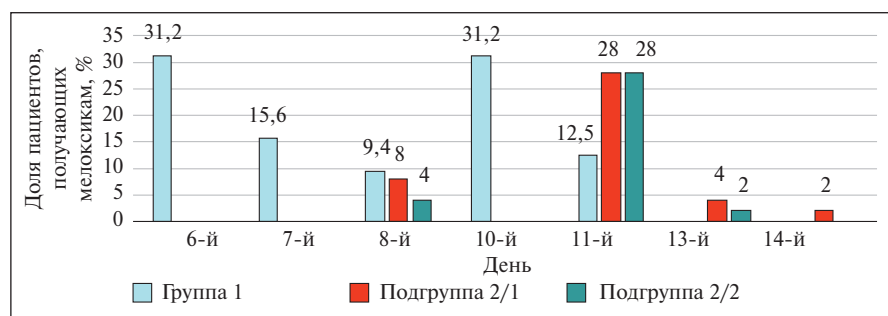


Рис. 5. Отмена мелоксикама у пациентов с острой СМБС
Fig. 5. Meloxicam discontinuation in patients with acute MSBP

Таблица 2. Продолжительность временной нетрудоспособности
Table 2. Duration of temporary disability

Показатель	1-я группа (n=32)	Подгруппа 2/1 (n=15)	Подгруппа 2/2 (n=10)	Подгруппа 2/3 (n=9)
Количество ЛН	16	7	8	4
Продолжительность ЛН, сут	6,8 [3,0; 10,0]	9,9 [5,0; 14,0]	7,8 [3,0; 10,0]	10,2 [5,0; 15,0]

Примечание. Значимость различий между всеми группами — $p < 0,05$.

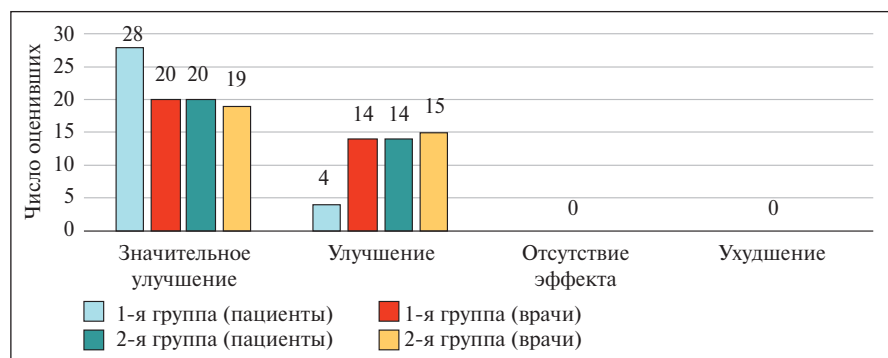


Рис. 6. Оценка эффективности терапии с использованием разных схем лечения
Fig. 6. Evaluation of treatment effectiveness with different treatment regimens

С целью усиления обезболивающего действия НПВП могут назначаться не только миорелаксанты, но и витамины группы В, которые обладают собственным, доказанным обезболивающим потенциалом. Такая схема терапии имеет разнонаправленное и многоуровневое действие, позволяющее быстро оптимизировать лечение, повысить обезболивающий эффект, сократить риск нежелательных явлений по сравнению с терапией только НПВП [14]. Данные систематического обзора, посвященного боли в спине, продемонстрировали значительное уменьшение болевого синдрома при строгом соблюдении всех врачебных рекомендаций по сравнению с недостаточным уровнем приверженности терапии [7, 15]. Для надежной оценки комплаентности в рамках клинических исследований у пациентов с СМБС необходима разработка специализированных инструментов, которые смогут обеспечить адекватную интерпретацию полученных результатов и точную оценку эффективности проводимых вмешательств, направленных на повышение приверженности лечению [16, 17]. На основании результатов проведенного исследования отмечено, что комплаентность пациентов играет значительную роль в лечении острой СМБС.

Большое значение в эффективности лечения имело информирование пациентов о благоприятном прогнозе при острой СМБС, целесообразности сохранения двигательной активности, что в настоящее время рассматривается как ведущее направление при ведении пациентов с СМБС [1]. Необходимо включение самих пациентов в процесс терапии, установление партнерских отношений между врачом и пациентом.

Заключение. Таким образом, отмечены эффективность и безопасность комбинации НПВП мелоксикама (Амелотекс), миорелаксанта толперизона (Калмирекс) и витаминов группы В (Комплигам В) у пациентов с острой СМБС. Образовательная беседа с пациентами в отношении прогноза и лечения боли в спине повышает их приверженность терапии и позволяет быстро достигнуть положительного эффекта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль: Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
2. Barbero M, Schneebeli A, Koetsier E, Maino P. Myofascial pain syndrome and trigger points: evaluation and treatment in patients with musculoskeletal pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2019 Sep;13(3):270-6. doi: 10.1097/SPC.0000000000000445
3. Austine J, Nair S, Mirza K. Perspective of orthopedists on pain management in osteoarthritis: a qualitative study. *Indian J Palliat Care*. Oct-Dec 2016;22(4):410-5. doi: 10.4103/0973-1075.191764
4. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000
5. Borg-Stein J, Iaccarino MA. Myofascial pain syndrome treatments. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014 May;25(2):357-74. doi: 10.1016/j.pmr.2014.01.012. Epub 2014 Mar 17.
6. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Pain in the back]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 368 p. (In Russ.)].
7. McCann DJ, Petry NM, Bresell A, et al. Medication nonadherence, «professional subjects», and apparent placebo responders: overlapping challenges for medications development. *J Clin Psychopharmacol*. 2015 Oct;35(5):566-73. doi: 10.1097/JCP.0000000000000372
8. Kim HK, Park JH, Park JH, Kim JH. Differences in adherence to antihypertensive medication regimens according to psychiatric diagnosis: results of a Korean population-based study. *Psychosom Med*. 2010 Jan;72(1):80-7. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181c4e3e9. Epub 2009 Nov 20.
9. Hayden JA, van Tulder MW, Tomlinson G. Systematic review: strategies for using exercise therapy to improve outcomes in chronic low back pain. *Ann Intern Med*. 2005 May 3;142(9):776-85. doi: 10.7326/0003-4819-142-9-200505030-00014
10. Jordan JL, Holden MA, Mason EE, et al. Interventions to improve adherence to exercise for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;2010(1):CD005956. doi: 10.1002/14651858.CD005956.pub2
11. Герасимова ОН, Парфенов ВА. Клинический опыт применения мелоксикама (мовалис) при неспецифической боли в спине и радикулопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2):68-73. doi: 10.14412/2074-2711-2012-387 [Gerasimova ON, Parfenov VA. Clinical experience with meloxicam (Movalis®) in nonspecific back pain and radiculopathy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):68-73. doi: 10.14412/2074-2711-2012-387 (In Russ.)].
12. Rivers WE, Garrigues D, Graciosa J, et al. Signs and symptoms of myofascial pain: An international survey of pain management providers and proposed preliminary set of diagnostic criteria. *Pain Med*. 2015 Sep;16(9):1794-805. doi: 10.1111/pme.12780. Epub 2015 Jun 5.
13. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al; Cochrane Back Review Group (2003). Muscle relaxants for nonspecific low back pain: A systematic review within the framework of the cochrane collaboration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003 Sep 1;28(17):1978-92. doi: 10.1097/01.BRS.0000090503.38830.AD
14. Gazoni FM, Malezan WR, Santos FC. B complex vitamins for analgesic therapy. *Rev Dor Sao Paulo*. 2016;17(1):52-6.
15. Bollen JC, Dean SG, Siegert RJ, et al. A systematic review of measures of self-reported adherence to unsupervised home-based rehabilitation exercise programmes, and their psychometric properties. *BMJ Open*. 2014 Jun 27;4(6):e005044. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005044
16. McLean S, Holden MA, Potia T, et al. Quality and acceptability of measures of exercise adherence in musculoskeletal settings: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Mar 1;56(3):426-38. doi: 10.1093/rheumatology/kew422
17. Hall AM, Kamper SJ, Hernon M, et al. Measurement tools for adherence to nonpharmacologic self-management treatment for chronic musculoskeletal conditions: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Mar;96(3):552-62. doi: 10.1016/j.apmr.2014.07.405. Epub 2014 Aug 6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.02.2021/26.03.2021/30.03.2021

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.

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

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

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

Цой И.В. <https://orcid.org/0000-0002-8836-4575>

Острая сенсорная воспалительная демиелинизирующая полиневропатия и центральный несахарный диабет

Саковец Т.Г., Богданов Э.И.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань
Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Синдром Гийена—Барре (СГБ) характеризуется острым, прогрессирующим монофазным течением с преобладанием в типичных случаях моторных нарушений, возникает в результате aberrантного дисиммунного ответа вследствие инфицирования организма рядом бактерий и вирусов. С учетом того что непосредственной причиной острой дисиммунной невропатии служат ганглиозидные комплексы, предполагается, что сочетанное поражение структуры периферических нервов, а также нейрогипофиза и гипоталамуса может базироваться на сходных иммунопатогенетических механизмах. Представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее сочетание вторичного поражения гипоталамо-гипофизарной системы в виде несахарного диабета и острого воспалительного дисиммунного повреждения сенсорных и вегетативных периферических нервных волокон, которое прежде не фиксировалось. Длительное персистирование артралгий, сопровождавшееся субфебрилитетом в сочетании с однократным положительным анализом на наличие антител класса IgG к денатурированной ДНК, атипичным вариантом СГБ, гипофизитом, обусловило необходимость включения в алгоритм диагностического поиска системных ревматических заболеваний, первичных и вторичных васкулитов. В ходе обследования и наблюдения наличие этих нозологий не было подтверждено; также были исключены в качестве этиологических факторов поражения нервной системы порфирии, повреждение щитовидной железы.

Описанный клинический случай демонстрирует необходимость своевременного определения характера патологического процесса, вызывающего поражение периферических нервных волокон, нейроэндокринной системы для выбора адекватной тактики лечения.

Ключевые слова: синдром Гийена—Барре; несахарный диабет; невропатическая боль.

Контакты: Татьяна Геннадьевна Саковец; tsakovets@yandex.ru

Для ссылки: Саковец ТГ, Богданов ЭИ. Острая сенсорная воспалительная демиелинизирующая полиневропатия и центральный несахарный диабет. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):79–85. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-79-85

Acute sensory inflammatory demyelinating polyneuropathy and central diabetes insipidus

Sakovets T.G., Bogdanov E.I.

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan
49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia

Guillain-Barre syndrome (GBS) is characterized by acute, progressive monophasic course with a predominance of motor disorders in typical cases; it develops due to an aberrant immune response in some viral and bacterial infections. As ganglioside complexes are the direct cause of acute dysimmune neuropathy, it is assumed that the combined damage of peripheral nerves structure, and neurohypophysis and hypothalamus, may be based on similar immunopathogenetic mechanisms. Here we present the first case of a patient with diabetes insipidus and acute inflammatory dysimmune damage to sensory and autonomic peripheral nerve fibers due to secondary hypothalamic-pituitary system lesion. Due to the long-term persistence of arthralgias, accompanied by a low-grade fever and a single positive denatured DNA IgG antibodies test, atypical variant of GBS, hypophysitis, we differentiated the patient's condition with systemic rheumatic diseases, primary and secondary vasculitis. Those nosologies were not confirmed during the examination and observation; porphyrias and thyroid gland damage as etiological factors of nervous system damage were also excluded.

This case report demonstrates the need for a prompt determination of the nature of the pathological process that causes damage to peripheral nerves' fibers and the neuroendocrine system to select an adequate treatment strategy.

Keywords: Guillain-Barre syndrome; diabetes insipidus; neuropathic pain.

Contacts: Tatiana Gennadievna Sakovets; tsakovets@yandex.ru

For reference: Sakovets TG, Bogdanov EI. Acute sensory inflammatory demyelinating polyneuropathy and central diabetes insipidus. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(2):79–85. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-79-85

Поражение сенсорных нейронов, сопровождающееся болевыми ощущениями, в ряде случаев является доминирующим в клинической картине хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, синдрома Гийе-

на—Барре (СГБ), васкулитных невропатий, невропатий при различных системных ревматических заболеваниях. Часто ревматические заболевания дебютируют лихорадкой неясного генеза [1], что, в случае сочетания с мышечной слабо-

стью [2] и чувствительными нарушениями, определяет возникновение сложностей при проведении дифференциального диагностического поиска в неврологической и ревматологической практике.

СГБ — невропатия, впервые описанная в 1916 г., характеризующаяся острым, прогрессирующим монофазным течением с преобладанием в типичных случаях моторных нарушений и возникающая вследствие патологического дизиммунного процесса [3–5]. Диагноз устанавливается на основании развития признаков поражения сенсорных, моторных и/или вегетативных нервных волокон [6], достигающих максимальной выраженности через месяц от манифестации заболевания. Типичные клинические варианты СГБ включают в себя острую воспалительную демиелинизирующую невропатию (ОВДН), острую сенсорно-моторную аксональную невропатию, острую моторную аксональную невропатию, острую сенсорную аксональную невропатию [7]; гораздо реже встречаются острая пандизавтономия, синдром Миллера—Фишера [8]. Необходимо отметить, что сенсорная форма СГБ наблюдается редко. Развивающийся острый демиелинизирующий процесс в различных отделах нервной системы при синдроме Миллера—Фишера проявляется отсутствием сухожильных рефлексов при сохранной моторной функции, мозжечковой атаксией, офтальмоплегией и сопровождается повышенным уровнем антиганглиозидных CQ1b-антител в плазме крови. В некоторых случаях клиническая картина ОВДН может приобретать сходство с синдромом Миллера—Фишера, дебютируя в виде нетипичной для СГБ комбинации признаков повреждения различных структур периферической и центральной нервной системы [9].

Нередко острому дизиммунному процессу, поражающему периферические нервные волокна, сопутствует боль [10, 11]: около трети пациентов с СГБ испытывают боль высокой интенсивности в течение 2 нед до манифестации основных клинических симптомов и в течение года после выздоровления, 66% больных страдают от болевых проявлений в острой фазе заболевания [12–14].

Как первичный, так и вторичный инфундибулогипофизит манифестирует в виде гипопитуитаризма, несахарного диабета (НД) [15]. Аутоиммунный первичный гипофизит считается следствием инфильтрации гипофиза лимфоцитами (у беременных женщин), плазмочитами (IgG4-связанное заболевание), гистиоцитами (гранулематозный гипофизит), макрофагами (ксантоматозный гипофизит). Вторичное повреждение гипоталамо-гипофизарной системы, как правило, вызывается основным поливисцеральным системным воспалительным заболеванием, инфекционной нозологией, васкулитами, иммунотерапией при злокачественных новообразованиях, что приводит к вовлечению в процесс гипофиза и/или ножки гипоталамуса. Клиническая картина чаще всего включает головные боли, гипопитуитаризм, дефекты зрения и НД [16–18], реже (менее чем в 30% случаев) могут наблюдаться классические признаки инфекции: субфебрилитет, лейкоцитоз, менингеальный синдром. Объективные симптомы НД: сухость слизистых оболочек, снижение тургора кожи, артериальная гипотензия — обуславливаются дегидратацией. Нейровизуализационно инфундибулонейрогипофизит, манифестирующий в виде НД, характеризуется наличием утолщения стебля гипофиза и отсутствием специфического гиперинтенсивного

сигнала от задней доли нейрогипофиза на T1-взвешенных изображениях [19], однако у 10–15% больных этот признак не выявляется.

Представляем клиническое наблюдение, демонстрирующее сочетание вторичного поражения гипоталамо-гипофизарной системы и острого воспалительного дизиммунного повреждения сенсорных и вегетативных периферических нервных волокон.

Пациент Я., 22 лет, поступил в Республиканскую клинику Республики Татарстан (РКБ МЗ РТ) 04.12.2019 г. с жалобами на выраженные постоянные боли колющего и жгущего характера в дистальных отделах конечностей (более выраженные в стопах), возникавшие преимущественно в вечернее и утреннее время, усиливавшиеся при тактильном и температурном (тепловом) раздражении, уменьшающиеся от воздействия холода, в течение суток регулярно приступообразно усиливавшиеся до чрезвычайно интенсивных на период от нескольких минут до 1 ч. Также больной предъявлял жалобы на подъем температуры тела до 37,2–37,8 °С, онемение в пальцах кистей, периодическую боль в плечевых, локтевых, коленных суставах, обильное мочеиспускание, необходимость легкого натуживания для опорожнения мочевого пузыря, периодическое ощущение неустойчивости в течение нескольких секунд, потемнение в глазах при вставании, желтушность и уплотнение кожных покровов на ладонной поверхности кистей, подошвенной поверхности стоп, похудание, умеренную жажду, периодические подъемы артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст., затруднение при ходьбе из-за болей, нарушение сна из-за вышеописанных жалоб.

Анамнез жизни: пациент имел среднее специальное образование, работал электриком. Жилищно-бытовые условия удовлетворительные. Женат не был, детей не имел. Сопутствующих заболеваний не отмечалось. Наследственный, аллергологический, токсикологический, эпидемиологический анамнез не былотягощен. Вредных привычек не имелось.

Анамнез заболевания: 09.10.2019 г. развилась острая респираторная вирусная инфекция с подъемом температуры до 37,8 °С, через 3 дня присоединилась фолликулярная ангина с повышением температуры до 38,0 °С. 12.10.2019 г. назначен амоксициллин с клавулоновой кислотой по 1 таблетке (875 мг + 125 мг) 2 раза в сутки. После приема второй дозы антибиотика появились головная боль и скованность в мышцах шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, которые регрессировали в течение недели. В дальнейшем, через несколько дней, присоединилась жгучая боль в дистальных отделах верхних и нижних конечностей, для купирования которой применялись нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), однако их использование не обеспечивало достаточного анальгезирующего эффекта.

30.10.2019 г. пациент отметил усиление жжения в кистях, стопах с распространением зоны сенсорных нарушений до уровня локтевых и коленных суставов в течение 4 сут.

С 30.10 по 11.11.2019 г. больной находился на стационарном лечении в терапевтическом отделении по месту жительства с диагнозом: «Реактивный артрит. Подострая сенсорно-вегетативная полиневропатия на фоне реактивного артрита». На фоне проводимого лечения: преднизолон (внутривенная инфузия 1000 мг/сут в течение 4 дней с после-

дующим его пероральным приемом в дозе 60 мг/сут, длительность курса — 9 дней), дексаметазон, цефалоспорины (цефтриаксон), феназепам, диклофенак, витамины группы В (Мильгамма), тиоктовая кислота (Тиоктацид), бенциклан (Галидор), габапентин (Тебантин) в дозе 900 мг/сут (продолжительность приема — 11 дней) — положительной динамики в состоянии пациента не определялось. При повторном стационарном лечении с 12.11 по 03.12.2019 г. в неврологическом отделении отмечалось конвертирование постоянной жгучей невропатической боли в приступообразную боль в дистальных отделах конечностей, к которой присоединилась отечность межфаланговых, локтевых суставов на фоне манифестации сухости во рту, жажды, обильного мочеиспускания, необходимости натуживания при мочеиспускании, иктеричности кожных покровов, преимущественно ладонной поверхности кистей, тыльной поверхности стоп. Для купирования боли пациент постоянно обертывал конечности мокрой тканью. При пребывании больного в стационаре объем потребляемой жидкости составил 10–12 л в день, наблюдалась полиурия. Пациенту был установлен диагноз: «Центральный несахарный диабет средней степени тяжести» — и рекомендован прием десмопрессина (Минирин) в дозе 1 таблетка (0,1 мг) 3 раза в сутки, после чего количество употребляемой жидкости уменьшилось до 4 л в сутки. У больного отмечалось однократное синкопальное состояние с кратковременной потерей сознания ночью после резкой перемены положения тела, при этом АД в горизонтальном положении составило 130/100 мм рт. ст., в вертикальном положении — 110/70 мм рт. ст. На фоне проводимой терапии у больного сохранялся выраженный болевой синдром.

При поступлении в РКБ МЗ РТ в неврологическом стационаре: сознание ясное, высшие мозговые функции не нарушены, интеллект соответствует возрасту и полученному образованию. Поля зрения сохранены, фотореакции (прямая, содружественная) сохранены. Нистагма нет. Лицо симметрично, мимические пробы выполняет удовлетворительно, чувствительность на лице сохранена. Язык — по средней линии, атрофий и фибрилляций нет. Глоточные, небные рефлексы живые, равные. Мягкое нёбо симметрично, язычок — по средней линии. Патологических рефлексов нет, мышечный тонус обычный. Сила по всем группам мышц — 5 баллов. Проприоцептивные рефлексы оживлены, равные. Выявлялись гипалгезия с уровня лучезапястного сустава по типу «перчаток», дизестезия с уровня лодыжек в стопах по типу «носок». Температурная и тактильная чувствительность в верхних конечностях была снижена в области плеч и кистей, отсутствовала в области предплечий, в нижних конечностях — была снижена справа в стопе с уровня лодыжки, слева — с уровня коленного сустава. Глубокая мышечно-суставная и вибрационная чувствительность не была нарушена. Координаторные пробы выполнял удовлетворительно, в позе Ромберга устойчив. Менингеальных симптомов не наблюдалось. Боль по визуальной аналоговой шкале квалифицировалась больным как соответствующая 9 баллам.

При оценке соматического статуса были выявлены легкая сухость и иктеричность кожных покровов, преимущественно ладонной поверхности кистей, подошвенной поверхности стоп, сопровождавшиеся гиперкератозом. Язык влажный, розовый. Небные миндалины гипертрофированы, спаяны с дужками, в лакунах — гнойный детрит. Телосложение нормостеническое, питание удовлетворительное. Лим-

фатические узлы не увеличены. В легких — дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Объем активных и пассивных движений в суставах полный. Печень, селезенка — не увеличены. Живот безболезнен при пальпации во всех отделах. Отеков нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 90 уд/мин, АД — 140/90 мм рт. ст., частота дыхательных движений — 18 в 1 мин. Рост — 172,1 см, масса тела — 63,3 кг.

Была проведена активная ортостатическая проба. При достижении устойчивых показателей основных параметров — ЧСС и АД — у пациента, пребывавшего 10 мин в горизонтальном положении, после изменения позиции тела (переход в вертикальное положение) продолжалось измерение АД и пульса на 1, 3, 5-й минутах. В горизонтальном положении было зафиксировано АД 140/96 мм рт. ст., ЧСС — 90 уд/мин; после перехода больного в вертикальную позицию через 1 мин АД составило 106/71 мм рт. ст., ЧСС — 114 уд/мин; на 3-й минуте: АД — 111/70 мм рт. ст., ЧСС — 111 уд/мин; на 5-й минуте: АД — 132/72 мм рт. ст., ЧСС — 114 уд/мин.

Проведены лабораторные исследования.

Общий анализ крови: Нб — 144 г/л, эр. — $4,6 \cdot 10^{12}$ /л, л. — $8,7 \cdot 10^9$, п. — 1%, с. — 56%, э. — 2%, мон. — 8%, б. — 1%, лимф. — 32%, гематокрит — 42,5 %, тр. — $373 \cdot 10^9$, СОЭ — 20 мм/ч. Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза — 23 Ед/л, аспаратаминотрансфераза — 40 Ед/л, холестерин — 4,29 ммоль/л, общий белок — 73 г/л, общий билирубин — 11,5 мкмоль/л, мочевины — 3,3 ммоль/л, креатинин — 68 мкмоль/л, натрий — 133,9 ммоль/л, калий — 3,9 ммоль/л, хлор — 105,2 ммоль/л, глюкоза — 4,6 ммоль/л. Коагулограмма: протромбиновый индекс — 93%, фибриноген А — 3,1 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время — 25,1 с. Осмолярность крови — 286,6 мОсм/л. Иммуноферментный анализ на ВИЧ, ВГС, HBs, RW — отрицательно. Анализ крови на гормоны щитовидной железы: тиреотропный гормон — 3,1 мкМЕ/л, Т3 — 6,0 нмоль/л, Т4 — 27,9 нмоль/л, антитела к тиреопероксидазе — 8,5 мкМЕ/мл.

Иммунограмма: антитрептолизин-О <200 мЕ/мл, С-реактивный белок <6 мг/л, циркулирующие иммунные комплексы — 74 усл. ед., IgA — 2,21 мг/мл, IgM — 1,23 мг/мл, IgG — 8,0 мг/мл, ревматоидный фактор <12 МЕд/мл.

Протеинограмма: альбумин — 62,3%, α_1 -глобулины — 14,2%, α_2 -глобулины — 9,2%, β -глобулины — 11,8%, γ -глобулины — 12,6%. Криоглобулин — 0,018 ед. опт. пл.

Антитела к фосфолипидам IgG — 1,5 Ед/мл; антитела к фосфолипидам IgM — 3,3 Ед/мл (норма 0–10 Ед/мл); антитела класса IgG к денатурированной ДНК — положительно; антитела класса IgG к неденатурированной ДНК — отрицательно; антинуклеарные антитела не обнаружены. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела не обнаружены. HLA-типирование: A3, A11, B35, B38, Cw4, CwX.

Анализ цереброспинальной жидкости: 4 мл, бесцветная, прозрачная, цитоз — 4/3, лимф. — 81%, белок — 0,41 г/л, глюкоза — 3,1 ммоль/л, натрий — 138,9 ммоль/л, калий — 2,77 ммоль/л, хлор — 118,3 ммоль/л. Микроскопия — единичные эритроциты в поле зрения (п/зр.).

Анализ мочи на порфиблиноген — отрицательный. Общий анализ мочи: цвет — светло-желтый, мутная, удельный вес 1009, л. — единичные в п/зр. Проба мочи по Зимницкому: отмечается легкая гипостенурия. Общий диурез — 2850 мл, дневной — 2100 мл, ночной — 750 мл.

Копрограмма: перевариваемые мышечные волокна — 0–1 в п/зр., перевариваемая растительная клетчатка — 0–1 в п/зр., неперевариваемая растительная клетчатка — 0–1 в п/зр., крахмальные зерна+, растительные клетки — 1–2–3 в п/зр., слизь+, детрит+, скрытая кровь — отрицательно.

Бакпосев крови, мочи: рост микроорганизмов не обнаружен. **Бакпосев мокроты из зева:** выявлены *Streptilococcus pneumoniae*, *Staphilococcus aureus*.

Рентгенография органов грудной клетки: без патологии.

Электрокардиография: синусовый ритм с ЧСС 92 уд/мин; вертикальное положение электрической оси сердца (ЭОС). ЭОС $\alpha+83^\circ$. В отведениях II, III, aVF приподнят сегмент ST. **Эхокардиография:** небольшая митральная регургитация; трикуспидальная регургитация 1-й степени.

Сцинтиграфия костной системы: на серии остеосцинтиграмм определяется выраженное диффузное симметричное повышение накопления радиофармпрепарата в проекции илюосакральных сочленений, умеренное повышение накопления радиофармпрепарата в проекции тазобедренных, коленных, голеностопных, лучезапястных суставов.

Сцинтиграфия почек: почки расположены симметрично, размеры и форма не изменены. Временные параметры пассажа в пределах нормы.

Фиброгастродуоденоскопия: поверхностный гастрит.

Данные электронейромиографии (ЭНМГ) приведены в таблице.

Данные ЭНМГ свидетельствуют о нарушении проведения по сенсорным волокнам исследованных длинных нервов (преимущественно нижних конечностей) по демиелинизирующему типу. Зафиксированная у пациента асимметричность поражения сенсорных нервных волокон, имитирующая электрофизиологический паттерн множественной мононевропатии, на фоне очевидной клинической картины полиневропатии, выявляется у некоторых больных с СГБ при клинико-инструментальном обследовании и в ряде случаев является свидетельством повреждения периферических нейронов различной степени выраженности при остром демиелинизирующем процессе.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: легкая внутренняя сообщающаяся гидроцефалия.

Магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника: выявлены признаки дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника.

УЗИ органов брюшной полости мочеполовой системы: без патологии.

Компьютерная томография органов брюшной полости без внутривенного контрастного усиления: не выявлено патологии органов брюшной полости, наблюдается стеноз позвоночного канала до 12,5 мм на уровне L₁–S₁, срединная грыжа межпозвоночного диска L₁–S₁ до 4,5 мм.

Консультация офтальмолога: ангиопатия сетчатки.

Консультация гастроэнтеролога: НПВП-гастропатия.

Консультация уролога: хронический простатит.

Консультация оториноларинголога: искривление перегородки носа, хронический тонзиллит, декомпенсированная форма.

Консультация эндокринолога: центральный несахарный диабет.

Консультация ревматолога: реактивный полиартрит.

В течение всего периода пребывания больного в стационаре фиксировались тахикардия, артериальная гипертензия в горизонтальном положении (АД 140/100–160/100), полиурия, субфебрильная температура, также отмечалась рвота в течение двух дней.

Лечение пациента включало НПВП, ферменты, ингибиторы протонной помпы, антиконвульсанты (габапентин), антидепрессанты (дулоксетин), синтетический аналог вазопрессина (десмопрессин), антибиотики. Назначение последних обуславливалось наличием обострившихся хронических воспалительных заболеваний (тонзиллит, простатит) и по завершении курса их применения привело к нивелированию персистирующего субфебрилитета. К моменту выписки из стационара у пациента гастроэнтерологических симптомов не наблюдалось, регрессировал суставной синдром, уменьшились полиурия, полидипсия. Уменьшение интенсивности невропатической боли (по визуальной аналоговой шкале на 60%) было достигнуто при приеме габапентина в дозе 3000 мг/сут, дулоксетина — в дозе 120 мг/сут. Объективные и субъективные проявления ортостатической гипотензии сохранялись и по окончании стационарного лечения.

Исследование проводящей функции сенсорных нервных волокон

Sensory fibers nerve conduction study

Точка стимуляции	Латентность, мс	Амплитуда, мВ	Скорость проведения импульса, мс
Срединный нерв слева, чувствительная порция, антидромная стимуляция			
Запястье	2,7 (норма 2,0–2,4)	34 (норма >6,0)	54 (норма >50)
Срединный нерв справа, чувствительная порция, антидромная стимуляция			
Запястье	3,0 (норма 2,0–2,4)	22 (норма >6,0)	50 (норма >50)
Локтевой нерв слева, чувствительная порция, антидромная стимуляция			
Запястье	2,8 (норма 2,0–3,5)	12 (норма >6,0)	51 (норма >50)
Локтевой нерв справа, чувствительная порция, антидромная стимуляция			
Запястье	2,6 (норма 2,0–3,5)	23 (норма >6,0)	51 (норма >50)
Лучевой нерв справа, чувствительная порция, антидромная стимуляция			
Запястье	3,1 (норма 2,0–3,5)	25 (норма >6,0)	32 (норма >50)
Лучевой нерв слева, чувствительная порция, антидромная стимуляция			
Запястье	2,2 (норма 2,0–3,5)	12 (норма >6,0)	45 (норма >50)
Поверхностный малоберцовый нерв справа			
Голень	3,6 (норма 2,3–3,6)	10 (норма >5,0)	36 (норма >50)
Поверхностный малоберцовый нерв слева			
Голень	2,8 (норма 2,3–3,6)	2,0 (норма >5,0)	50 (норма >50)
Икроножный нерв справа			
Голень	6,4 (норма 2,3–3,6)	31 (норма >5,0)	31 (норма >50)
Икроножный нерв слева			
Голень	3,6 (норма 2,3–3,6)	13 (норма >5,0)	61 (норма >50)

Пациент в дальнейшем наблюдался у ревматолога, при повторном анализе крови антитела класса IgG к денатурированной ДНК не были обнаружены. После клиничко-лабораторных исследований и наблюдения у ревматолога системные ревматические заболевания и васкулиты были исключены. Больной продолжал прием дулоксетина, габапентина в сочетании с десмопрессином в течение 6 мес, после чего самостоятельно прервал курс лечения ввиду полного одновременного регресса клинических проявлений НД и СГБ. Через полгода после манифестации заболевания у больного отмечалась полная реконвалесценция.

Обсуждение

У наблюдавшегося пациента выявлялась острая дизиммунная невропатия с клиническими признаками поражения преимущественно тонких сенсорных нервных волокон, реализующих поверхностную чувствительность, и вегетативных нейронов с превалированием в клинической картине болевого синдрома и симптомов ортостатической гипотензии, что редко отмечается при СГБ [20]. Наблюдаемое у больного поражение афферентных нервных волокон от тактильных механорецепторов, раздражение которых возникает в результате деформации глубоких тканей, было зарегистрировано при проведении ЭНМГ в виде признаков повреждения быстропроводящих сенсорных нейронов, однако не являлось доминирующим в клинической картине заболевания.

До сих пор фиксировались редкие варианты острой воспалительной вегетативно-сенсорной невропатии в виде сенситивной атаксии, неврогенной ортостатической гипотензии и нарушения функции тазовых органов, являющихся результатом поражения задних корешков и нейронов автономной нервной системы [21–24]. Сочетание в приведенном клиническом наблюдении поражения соматической (болевая сенсорная полиневропатия) и автономной нервной системы (ортостатическая гипотензия, трофические нарушения) является нетипичным для СГБ [25] и ранее не наблюдалось.

Вовлечение в иммуопосредованный патологический процесс различных структур центральной нервной системы при атипичных вариантах СГБ клинически проявляется в форме симптомов, характерных как для синдрома Миллера–Фишера [26–28], так и для энцефалита Биккерстафа [25]. Однако мультифокальное поражение нервной системы в виде атипичного варианта СГБ и вторичного инфундибулогипофизита, описанное в представленном клиническом наблюдении, прежде не фиксировалось.

Ключевая роль иммунопатологических процессов в возникновении гипофизита подтверждается развитием нейроэндокринных нарушений вследствие депонирования в гипофизарной области как клеток Лангерганса при гистиоцитозе X, который может сопровождаться ОВДН [29], так и плазмочитов и иммуноглобулинов при недавно описанном IgG4-связанном заболевании [17, 30], а также при АНЦА-васкулитах. В последнем случае у больных

превалировал по частоте НД. Многие авторы указывают на связь развития гипофизита с аутоиммунными заболеваниями [31]. С учетом того что непосредственной причиной острой дизиммунной невропатии служат ганглиозидные комплексы, предполагается, что вторичное поражение структуры гипоталамуса и/или гипофиза в подобных случаях может базироваться на сходных иммунопатогенетических механизмах.

Выявленное у больного при проведении радиосцинтиграфии накопление контрастного вещества в зонах пораженных синовиальных оболочек [32] свидетельствовало о воспалительных процессах в суставах. Длительное персистирование артралгий, сопровождавшееся длительным субфебрилитетом, атипичным клиническим вариантом СГБ со стойким невропатическим болевым синдромом, в сочетании с однократным положительным анализом на наличие антител класса IgG к денатурированной ДНК обусловило необходимость проведения дифференциальной диагностики с системными ревматическими заболеваниями, которые могли дебютировать невропатией. Необходимо отметить, что обнаруженные однократно у больного антитела класса IgG к денатурированной ДНК в ряде случаев выявляются в крови здоровых людей и, таким образом, не всегда являются маркером системных аутоиммунных заболеваний соединительной ткани.

При проведении диагностического поиска учитывался также тот факт, что болевые невропатии в сочетании с длительным субфебрилитетом и поражением гипофиза встречаются при системных васкулитах [33, 34]. Отсутствие у пациента характерных для васкулитов клиничко-лабораторных изменений, симптомов поражения различных органов и систем позволило исключить воспаление сосудистой стенки как этиологический фактор поражения периферических нервов и гипоталамо-гипофизарной системы.

В конечном итоге, суставной синдром с сопутствующим субфебрилитетом, наблюдавшийся у больного в течение длительного времени и купировавшийся антибиотикотерапией, был индуцирован внесуставным инфекционным процессом (простатит, тонзиллит). В дальнейшем в ходе обследования и наблюдения наличие у больного системных ревматических заболеваний, первичных и вторичных васкулитов не было подтверждено.

С учетом гастроэнтерологических симптомов проводился дифференциальный диагностический поиск с целью исключения порфирий, при которых в случае развития невропатии в клинической картине доминируют моторные нарушения. Нарушение функции щитовидной железы как этиологический фактор невропатии у пациента также было исключено.

Описанный клинический случай демонстрирует необходимость своевременного определения характера патологического процесса, вызывающего поражение периферических нервных волокон, нейроэндокринной системы, для выбора адекватной тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ludwig DR, Amin TN, Manson JJ. Suspected systemic rheumatic diseases in adults presenting with fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019 Aug;33(4):101426. doi: 10.1016/j.berh.2019.06.008. Epub 2019 Aug 29.
2. Altabas-Gonzalez I, Perez-Gomez N, Pego-Reigosa JM. How to investigate: Suspected systemic rheumatic diseases in patients presenting with muscle complaints. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019 Aug;33(4):101437. doi: 10.1016/j.berh.2019.101437. Epub 2019 Sep 26.
3. Pena L, Morena CB, Gutierrez-Alvarez AM. Pain management in Guillain-Barre syndrome: A systematic review. *Neurologia*. 2015 Sep;30(7):433-8. doi: 10.1016/j.nrl.2014.04.009. Epub 2014 Jun 12.
4. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, et al. The epidemiology of Guillain-Barre syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2009;32(2):150-63. doi: 10.1159/000184748. Epub 2008 Dec 17.
5. Van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barre syndrome. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):939-50. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70215-1.
6. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med*. 2012 Jun 14;366(24):2294-304. doi: 10.1056/NEJMra1114525.
7. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome. *Lancet Neurol*. 2005 Nov 5;366(9497):1653-66. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67665-9.
8. Дамулин ИВ. Синдром Гийена-Барре: клинические особенности, диагностика, прогноз. *Неврологический журнал*. 2013;18(6):4-8. [Damulin IV. Gillian-Bare syndrome: symptoms, diagnosis and prognosis. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2013;18(6):4-8 (In Russ)].
9. Wakerley BR, Yuki N. Mimics and chameleons in Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes. *Pract Neurol*. 2015 Apr;15(2):90-9. doi: 10.1136/practneurol-2014-000937. Epub 2014 Sep 19.
10. Pandey CK, Bose N, Garg G, et al. Gabapentin for the treatment of pain in Guillain-Barre syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg*. 2002 Dec;95(6):1719-23. doi: 10.1097/00000539-200212000-00046.
11. Ruts L, Rico R, van Koningsveld R, et al. Pain accompanies pure motor Guillain-Barre syndrome. *J Peripher Nerv Syst*. 2008 Dec;13(4):305-6. doi: 10.1111/j.1529-8027.2008.00197.x.
12. Ruts L, Drenthen J, Jongen JL, et al. Pain in Guillain-Barre syndrome: a long-term follow-up study. *Neurology*. 2010 Oct 19;75(16):1439-47. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f88345. Epub 2010 Sep 22.
13. Tian DH, Perera CJ, Moalem-Taylor G. Neuropathic pain in animal models of nervous system autoimmune diseases. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:298326. doi: 10.1155/2013/298326. Epub 2013 May 8.
14. Ruts L, van Koningsveld R, Jacobs BC, et al. Determination of pain and response to methylprednisolone in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol*. 2007 Oct;254(10):1318-22. doi: 10.1007/s00415-006-0515-2. Epub 2007 Apr 11.
15. Пигарова ЕА. Несахарный диабет: эпидемиология, клиническая симптоматика, подходы к лечению. *Эндокринология*. 2009;6(50):24-9. doi: 10.14341/OMET2014448-55 [Pigarova EA Diabetes insipidus: epidemiology, clinical symptoms, treatment approaches. *Endokrinologiya*. 2009;6(50):24-9. doi: 10.14341/OMET2014448-55 (In Russ)].
16. Rao S, Rajkumar A, Kuruvilla S. Sellar lesion: not always a pituitary adenoma. *Indian J Pathol Microbiol*. Apr-Jun 2008;51(2):269-70. doi: 10.4103/0377-4929.41688.
17. Kerr JM. Pituitary stalk lesions. In: *Endocrine Secrets*. 7th ed. Elsevier; 2020. P. 196-202.
18. Husain N, Husain M, Rao P. Pituitary tuberculosis mimicking idiopathic granulomatous hypophysitis. *Pituitary*. 2008;11(3):313-5. doi: 10.1007/s11102-007-0068-0.
19. Tartaglione T, Chiloiro S, Laino ME, et al. Neuro-radiological features can predict hypopituitarism in primary autoimmune hypophysitis. *Pituitary*. 2018 Aug;21(4):414-24. doi: 10.1007/s11102-018-0892-4.
20. Dabby R, Gilad R, Sadeh M, et al. Acute steroid responsive small fiber sensory neuropathy: a new entity? *J Peripher Nerv Syst*. 2006 Mar;11(1):47-52. doi: 10.1111/j.1085-9489.2006.00062.x.
21. Katiirji B. Disorders of Peripheral. In: *Nerves Bradley's Neurology in Clinical Practice*. Elsevier; 2016. P. 1791-866.
22. Koike H, Atsuta N, Adachi H, et al. Clinicopathological features of acute autonomic and sensory neuropathy. *Brain*. 2010 Oct;133(10):2881-96. doi: 10.1093/brain/awq214. Epub 2010 Aug 23.
23. Ohya K, Koike H, Masuda M, et al. Short communication autonomic manifestations in acute sensory ataxic neuropathy: a case report. *Auton Neurosci*. 2013 Dec;179(1-2):155-8. doi: 10.1016/j.autneu.2013.03.009. Epub 2013 Apr 15.
24. Palma JA, Kaufmann LN, Fuente-Mora C, et al. Disorders of the autonomic nervous system: autonomic dysfunction in pediatric practice. In: *Swaiman's Pediatric Neurology*. Elsevier; 2017. P. 2652-669.
25. Лихачев СА, Линник ОВ, Чернуха ТН и др. Острая пандизавтономия. *Неврологический журнал*. 2016;21(1):30-5. doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-1-30-35 [Lihachev SA, Linnik OV, Chernuha TN, et al. Acute pandizautonomy. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2016;21(1):30-5. doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-1-30-35 (In Russ)].
26. Григорьева ВН, Нестерова ВН. Синдром Гийена-Барре с бульбарными нарушениями, атаксией и гиперсомнией в дебюте заболевания. *Неврологический журнал*. 2018;6(3):316-22. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6 [Grigor'eva VN, Nesterova VN. Guillain-Barre syndrome with bulbar disorders, ataxia and hypersomnia at the onset of the disease. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2018;6(3):316-22. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6 (In Russ.)].
27. Kim JK, Kim BJ, Shin HY, et al. Acute bulbar palsy as a variant of Guillain-Barre syndrome. *Neurology*. 2016 Feb 23;86(8):742-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000002256. Epub 2015 Dec 30.
28. Ахмадеева ЛР, Мусакаева КР, Липатова ЕЕ. Демиелинизирующее заболевание нервной системы — синдром Миллера-Фишера с летальным исходом. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2018;20(7):49-52. [Ahmadeeva LR, Musakaeva KR, Lipatova EE. Demyelinating disease of nervous system — Miller-Fisher syndrome with exitus lethalis. *Zhurnal nauchnykh statej «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»*. 2018;20(7):49-52. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-7-49-52 (In Russ.)].
29. Ефремова ЕВ, Васильчев АВ, Шутов АМ и др. Случай синдрома Гийена-Барре у больного легочным гистиоцитозом из клеток Лангерганса. *Архив внутренней медицины*. 2019;5(5):399-402. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-399-402 [Efremova EV, Vasil'chev AV, Shutov AM, et al. A case of Guillain-Barre syndrome in a patient with Langerhans cell pulmonary histiocytosis. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2019;5(5):399-402. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-399-402 (In Russ.)].
30. Митрофанова ЛБ, Коновалов ПВ, Рязанов ПА и др. Первичный и вторичный гипопизит. Клинико-морфологическое исследование. *Архив патологии*. 2016;6(4):43-51. doi: 10.17116/patol201678643-51 [Mitrofanova LB, Kononov PV, Ryazanov PA, et al. Primary and secondary hypophysitis. Clinical and morphological research. *Arhiv patologii*. 2016;6(4):43-51. doi: 10.17116/patol201678643-51 (In Russ.)].
31. Falorni A, Minarelli V, Bartoloni E, et al. Diagnosis and classification of autoimmune hypophysitis. *Autoimmun Rev*. Apr-May 2014;13(4-5):412-6. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.021. Epub 2014 Jan 13.

32. De Leonardi F. The role of conventional radiography and scintigraphy in the third millennium. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Dec;22(6):961-79.
doi: 10.1016/j.berh.2008.09.018

33. Богданов ЭИ, Саковец ТГ. Особенности этиологии, патогенеза и клинических про-

явлений болевых нейропатий. *Неврологический вестник*. 2014;46(3):28-33.

[Bogdanov EI, Sakovets TG. Features of the etiology, pathogenesis and clinical manifestations of pain neuropathies. *Nevrologicheskii vestnik*. 2014;46(3):28-33 (In Russ.)].

34. Саковец ТГ. Клинико-диагностическая характеристика полинейропатий при васкулитах. *Практическая медицина*. 2016;96(4):96-9. [Sakovets TG. Clinical and diagnostic characteristics of polyneuropathies in vasculitis. *Prakticheskaya meditsina*. 2016;96(4):96-9 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.11.2020/29.01.2021/2.02.2021

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.

Саковец Т.Г. <https://orcid.org/0000-0002-0713-9836>

Богданов Э.И. <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>

Метахроматическая лейкодистрофия взрослых: клинический случай

Прусова Т.И., Резниченко П.А., Яковлева К.Д., Дмитренко Д.В.
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Метахроматическая лейкодистрофия (МЛД) — наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования, встречающееся во всех возрастных группах. В настоящее время известны следующие формы заболевания: позднейшая (наиболее распространенная), ювенильная (ранняя и поздняя) и взрослая, с манифестацией заболевания после 16 лет. Представленный клинический случай демонстрирует взрослую форму МЛД у пациентки 24 лет с основными проявлениями в виде когнитивных нарушений, включая снижение памяти, критики, коммуникативных навыков, способности к самообслуживанию. При проведении магнитно-резонансной томографии выявлено обширное симметричное перивентрикулярное поражение белого вещества головного мозга без признаков вовлечения стволовых структур и повышения уровня лактата. По данным секвенирования экзона у пациентки обнаружены две патогенные мутации гена ARSA. Обсуждаются клинико-генетические особенности взрослой формы МЛД и современные подходы к терапии заболевания.

Ключевые слова: метахроматическая лейкодистрофия; взрослая форма; арилсульфатаза А; когнитивные нарушения; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Контакты: Диана Викторовна Дмитренко; mart2802@yandex.ru

Для ссылки: Прусова ТИ, Резниченко ПА, Яковлева КД, Дмитренко ДВ. Метахроматическая лейкодистрофия взрослых: клинический случай. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):86–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-86-90

Adult metachromatic leukodystrophy: case report

Prusova T.I., Reznichenko P.A., Yakovleva K.D., Dmitrenko D.V.

V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk
1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Metachromatic leukodystrophy (MLD) is a hereditary lysosomal storage disease inherited in an autosomal recessive pattern, which occurs across all age groups. Currently, several forms of the disease are established: late infantile (the most common), juvenile (early and late), and adult, which manifests after the age of 16 years. This case report demonstrates an adult MLD in a 24-year-old woman presented with cognitive impairment, including memory deficits, judgement, communication, and self-care skills decline. Magnetic resonance imaging findings revealed massive symmetrical periventricular white matter lesions without signs of brainstem involvement and increased lactate level. Whole exome sequencing revealed two ARSA gene mutations. Clinical and genetic characteristics of the adult MLD and modern treatment approaches are discussed.

Keywords: metachromatic leukodystrophy; adult form; arylsulfatase A; cognitive impairment; hematopoietic stem cell transplantation.

Contacts: Diana Viktorovna Dmitrenko; mart2802@yandex.ru

For reference: Prusova TI, Reznichenko PA, Yakovleva KD, Dmitrenko DV. Adult metachromatic leukodystrophy: case report. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(2):86–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-86-90

Метахроматическая лейкодистрофия (МЛД) — наследственное заболевание из группы лизосомальных болезней накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования, встречающееся во всех возрастных группах с частотой от 1 случая на 40 тыс. до 1 на 160 тыс. населения. При МЛД наблюдается недостаточность арилсульфатазы А (ARSA; цереброзид-3-сульфатазы), реже — белка сапозина В, что приводит к интрализосомальному накоплению сульфатидов, вызывающих токсическую демиелинизацию в центральной (ЦНС) и периферической нервной системе. В настоящее время известны следующие формы заболевания: позднейшая (наиболее распространенная), ювенильная (ранняя и поздняя) и взрослая, с манифестацией заболевания после 16 лет [1, 2].

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):86–90

К основным клиническим проявлениям взрослой формы МЛД относятся: регресс моторных навыков, атрофия, мышечная слабость, дисфагия, судороги, гипотензия, периферическая полиневропатия, атрофия зрительного нерва, слепота, ассоциированная с наличием патологического очага в затылочной коре и проводящих путях зрительного анализатора, ухудшение когнитивных и поведенческих функций [3].

Диагноз МЛД устанавливается на основании сочетания характерных клинических проявлений, данных магнитно-резонансной томографии (МРТ), результатов биохимических исследований (отсутствие активности цереброзидсульфатазы в лейкоцитах периферической крови или культивированных тканевых фибробластах, снижение

активности ARSA в моче ниже уровня 16 мкг/г, обнаружение сульфатидов в моче и цереброспинальной жидкости [4, 5]) и молекулярно-генетического обследования, данных биопсии. Дифференциальную диагностику МЛД проводят преимущественно со взрослыми формами других видов лейкодистрофий: множественной сульфатазной недостаточностью, болезнью Краббе, восковидными липофусцинозами нейронов, болезнью Нимана–Пика типа С [6], GM1/GM2-ганглиозидозом, болезнью Александра и другими заболеваниями, вызывающими раннюю деменцию [7].

Возможности лечения взрослой формы МЛД крайне ограничены. Один из немногих методов, применяемых при поздней ювенильной форме МЛД и МЛД взрослых, — это аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, которая комбинируется с антибиотикотерапией, нутритивной поддержкой, медицинским уходом, с поведенческой терапией, коррекцией речевых расстройств, инъекцией ботулотоксина и баклофена [8].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка М., 24 лет, жительница Красноярского края, обратилась на консультацию к врачу-неврологу Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого в январе 2020 г. с жалобами на рассеянность внимания, снижение памяти, апатию, снижение критики, нарушение социальных контактов. Жалобы и анамнез собраны со слов матери пациентки.

Из анамнеза: росла и развивалась соответственно возрасту. Среднюю общеобразовательную школу окончила на «хорошо» и «отлично». В возрасте 18–19 лет, во время обучения в колледже, появились нарушения памяти: для запоминания нового материала требовалось большее количество времени, появились сложности в общении с друзьями и однокурсниками, изменился характер. Ухудшение состояния отмечают на протяжении двух лет после родоразрешения. Появилась апатия. Отсутствует интерес к окружающему миру, прогрессируют рассеянность внимания, нарушение памяти. Пациентка не способна выполнить привычный для нее объем домашней работы. Изменения в состоянии пациентки ее родители ранее трактовали как послеродовую депрессию, в связи с чем первоначально обратились на консультацию к психиатру. После проведения нейропсихологического тестирования и МРТ головного мозга пациентки была направлена на консультацию к неврологу.

Наследственный анамнез по неврологической патологии не отягощен.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Критика, память снижены. На вопросы отвечает односложно («все хорошо», «ничего не беспокоит»). Самообслуживание нарушено, элементы неопрятности. Глазные щели D=S. Зрачки D=S. Фотореакции живые. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Легкая асимметрия носогубных складок. Язык по средней линии. Глотание сохранено, глоточный рефлекс вызывается. Легкая назолалия. Мышечный тонус дистоничный. Мышечная сила сохранена. Легкая анизорефлексия справа. Двусторонний симптом Бабинского. Менингеальных знаков нет. Тазовые функции контролирует.

Проведено обследование: МРТ головного мозга: в суправентрикулярных и паравентрикулярных отделах лобных, теменных и височных долей, коллеме и валике мозолистого тела определяются обширные сливные очаги, гиперинтенсивные в режимах T2 и FLAIR, сниженной интенсивности по T1 без признаков перифокального отека, «масс-эффекта». На фоне описанных изменений отмечаются участки ограничения диффузии, участки с повышенным индексом коэффициента диффузии вследствие дегенеративных изменений. По данным МР-спектроскопии — признаки МЛД. Признаки нейродегенеративных изменений с отложением железосодержащих пигментов в области бледных шаров (см. рисунок).

Анализы на IgG, IgM к клещевому боррелиозу, RW, ВИЧ, антитела к нативной ДНК, кардиолипину — отрицательные.

Анализ крови на гемостаз, волчаночный антикоагулянт — в пределах референсных значений.

Нейропсихологическое тестирование: умеренные когнитивные нарушения (КН) по полимодальному типу — амнестический синдром, акалькулия, нейродинамические нарушения, нарушения мышления, абстрагирования.

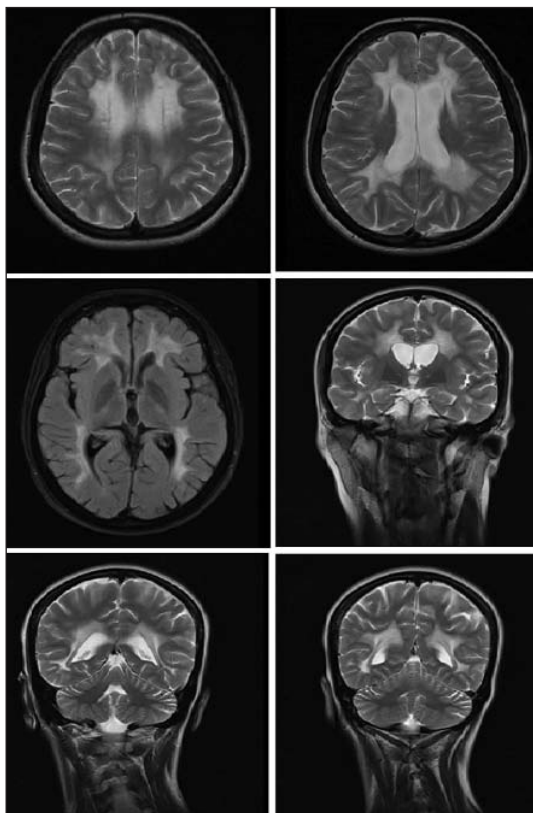
По данным электроэнцефалографии эпилептиформная активность не зарегистрирована.

Электронейромиография: выраженные нарушения проводимости смешанного характера по моторным волокнам малоберцового нерва.

УЗИ органов брюшной полости: конкремент желчного пузыря.

Пациентке был установлен предварительный диагноз «метахроматическая лейкодистрофия».

Для уточнения диагноза проведено секвенирование экзона: обнаружен вариант (rs74315457) в 3-м экзоне гена ARSA, приводящий к замене аминокислоты изолейцин на серин в положении 181 (p.Ile181Ser, мутация типа миссенс), варианты в данном гене могут приводить к развитию МЛД; по совокупности сведений, мутация является патогенной. Мута-



Магнитно-резонансные томограммы пациентки М., 24 лет. Объяснение в тексте
Magnetic resonance imaging of a 24-year-old female M. Explanation is in the text

ция описана в литературе, присутствует в базах данных genomAD, ClinVar, OMIM, Global Varlome shared LOVD.

Обнаружен вариант в 6-м экзоне гена *ARSA*, приводящий к замене аминокислоты аланин на аспарагиновую кислоту в положении 333 (p.Ala333Asp, мутация типа миссенс), варианты в данном гене могут приводить к развитию МЛД; по совокупности сведений, мутация является вероятно патогенной. Мутация на данный момент не описана в литературе, не зарегистрирована в базах данных.

Полученные результаты подтверждены секвенированием по Сенгеру гена *ARSA*.

Проведено секвенирование по Сенгеру родителям пробанда, сибсу, дочери и племяннику.

Отец пробанда: выявлен вариант NC_000022.10:g.51064473G>T (с.998C>A, p.Ala333Asp) в гене *ARSA*.

Мать пробанда: выявлен вариант NC_000022.10:g.51065404A>C (с.542T>G, p.Ile181Ser) в гене *ARSA*.

Дочь пробанда: выявлен вариант NC_000022.10:g.51064473G>T (с.998C>A, p.Ala333Asp) в гене *ARSA*.

Сибс пробанда: выявлен вариант NC_000022.10:g.51065404A>C (с.542T>G, p.Ile181Ser) в гене *ARSA*.

Племянник пробанда: изменений в гене *ARSA* не выявлено.

Таким образом, у пациентки диагностирована: МЛД [сложная гетерозигота: мутация в 3-м экзоне гена *ARSA* (chr22:g.51065404A>C) и в 6-м экзоне гена *ARSA* (chr22:g.51054473G>T)], взрослая форма, с умеренными КН по полимодальному типу (амнестический синдром, акалькулия, нейродинамические нарушения, нарушения мышления, абстрагирования); пирамидный синдром.

Пациентка получает нейрометаболическую терапию, антагонисты NMDA-рецепторов, когнитивный тренинг. На этом фоне состояние стабильное.

Обсуждение

МЛД — один из видов лейкодистрофий, развивающихся у взрослых. Однако свыше 50% случаев МЛД у данной возрастной категории пациентов остаются недиагностированными в связи с крайней вариабельностью клинических проявлений заболевания во взрослом возрасте, отсутствием настороженности врачей-клиницистов в отношении МЛД, опыта ведения пациентов с данной патологией и низкой доступностью генетического обследования [8].

Ведущими клиническими симптомами заболевания у представленной пациентки являются эмоционально-волевые и когнитивные нарушения. Малообщительность, нарушение мотивации и памяти воспринимались родственниками как проявления послеродовой депрессии. Аналогичные проявления заболевания: апатия, асоциальное поведение, ранняя прогрессирующая деменция — описаны у пациентов со взрослой формой МЛД. Дебют заболевания с КН характерен для пациентов с позднеювенильной формой МЛД, с которой часто сравнивают взрослую форму заболевания, в отличие от моторных проявлений у пациентов с детской формой [9]. Накопления сульфатидов при взрослой форме МЛД, а значит и очаги демиелинизации, обнаруживаются в сером веществе [10] в большей степени, чем в белом. По этой причине моторные проявления возникают значительно позже, по мере прогрессирования заболевания и образования новых очагов демиелинизации, значительно реже заболевание сразу дебютирует с нарушений походки (неуклюжести) или диплегии [3].

Кроме того, у пациентки отмечается медленное прогрессирование когнитивного дефицита. Сходные данные получили M. Harrington и соавт. [11]. Чем старше пациент, тем медленнее у него нарастает когнитивный дефицит, что позволяет сравнить течение МЛД у взрослых с хроническими, длительно протекающими психическими заболеваниями [12]. Наличие эмоционально-волевых и когнитивных нарушений зачастую приводит к поздней диагностике заболевания. МЛД в представленном клиническом наблюдении диагностирована через 6 лет от дебюта заболевания. По данным литературы [2, 3, 5, 9], от момента появления первых симптомов до постановки диагноза при ювенильной форме МЛД проходит в среднем 3,6 года, в отдельных случаях — до 7 лет; это актуально и для взрослой формы заболевания.

В представленном клиническом случае провоцирующим фактором прогрессирования заболевания стали беременность и роды. При этом все формы МЛД, даже взрослая, развиваются с рождения [8]; дебют заболевания в случае взрослых форм связывают с внешними триггерными факторами, повышающими нагрузку на нервную систему, процессы миелинизации, и в частности — на работу дефектного фермента *ARSA* с остаточной активностью, провоцирующими острые и хронические воспалительные процессы в ЦНС [13].

Поздний дебют заболевания и клиническая картина у пациентки отличаются от проявлений позднейдетской и ранней ювенильной форм МЛД. Это обусловлено компаунд-гетерозиготным носительством мутаций в гене *ARSA*, такие генетические причины характерны для пациентов со взрослой формой заболевания. Тяжесть клинического течения МЛД определяется остаточной активностью фермента *ARSA*, зависящей от типа мутаций в гене *ARSA* [14]. В данном случае ни один из аллелей не является нулевым, остаточная активность присутствует в обоих вариантах гена *ARSA* [15]. У нашей пациентки был обнаружен вариант в 6-м экзоне гена *ARSA*, приводящий к замене аминокислоты аланин на аспарагиновую кислоту в положении 333 (p.Ala333Asp, мутация типа миссенс), ранее не описанный в литературе. S. Elgün и соавт. [9] утверждают, что у лиц с одинаковыми мутациями, приводящими к нарушению функционирования фермента *ARSA*, клиническая картина и динамика заболевания очень похожи, поэтому мы можем ожидать у пациентки некоторых атипичных проявлений МЛД в дальнейшем. Другие мутации, встречающиеся в данном положении, приводят к развитию МЛД, поэтому мы заключили, что выявленная мутация, ранее не описанная, вероятно патогенная. В настоящее время продолжается поиск мутаций, ассоциированных с МЛД, и особый интерес представляют компаунд-гетерозиготы [16, 17].

По данным нейровизуализации у пациентки обнаружен характерный паттерн в виде «полос тигра». При взрослой форме МЛД характерные МРТ-паттерны в виде «бабочки», «пятен леопарда» или «полос тигра», описанные в литературе [15, 18], могут отсутствовать, что также связано с особенностями локализации дистрофических очагов, а именно — с их возможным отсутствием в паравентрикулярной зоне латеральных желудочков головного мозга, в области их тел и лобных рогов. Обращаем внимание на то, что, несмотря на указанные особенности МРТ-диагностики МЛД у взрослых, наличие очагов демиелинизации в белом веществе является патогномоничным и обязательным при-

знаком заболевания, даже если они расположены атипично. Так, на МРТ-изображениях спинного мозга у пациентов со взрослой формой заболевания может отмечаться диффузное поражение конского хвоста [19]. МРТ играет основополагающую роль в диагностике МЛД и позволяет заподозрить этот диагноз с большой вероятностью до получения результатов генетического исследования, что и произошло в вышеприведенном клиническом случае. Описаны клинические случаи, где типичные МРТ-паттерны сочетаются с необычной клинической картиной, что приводит к неверной диагностике [20]. Это еще раз подчеркивает важность проведения МРТ и генетического исследования у пациентов с подозрением на МЛД.

Определенную диагностическую ценность представляет наиболее распространенное осложнение заболевания, напрямую связанное с его патогенезом (отложением сульфатидов в различных типах тканей), — развитие хронических и острых форм холецистита [3]. Так, в рассматриваемом клиническом случае у пациентки при выполнении УЗИ органов брюшной полости действительно был обнаружен конкремент желчного пузыря. Сочетание моторного и/или когнитивного дефицита с различными формами холецистита является отличительной особенностью МЛД.

Продолжение исследования данной проблемы, описания клинических случаев, обзоры данных литературы по теме МЛД являются актуальными, поскольку в настоящее время особенности клинического течения и терапевтические подходы, касающиеся взрослой формы МЛД, недостаточно изучены. Так, пациентке рекомендована аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток — один из немногих доступных методов лечения взрослой формы МЛД. Считается, что при ранней диагностике поздние формы (ювенильные и взрослые) МЛД можно лечить с помощью трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, которая может остановить дальнейшую демиелинизацию и уменьшить изменения белого вещества, видимые на МРТ [21]. Однако в связи с малым числом клинических случаев недостаточно изучено, являются ли изменения в клинической картине особенностью течения заболевания или результатом аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [13].

Необходима систематизация данных обо всех клинических случаях для создания рекомендаций по эффективно-

му лечению таких пациентов, поскольку в настоящее время заболевание даже после постановки правильного диагноза МЛД у взрослых продолжает неуклонно прогрессировать, моторный и когнитивный дефицит — нарастать, пациенты теряют трудоспособность, наступает их социальная дезадаптация. Совершенно ясно, что когнитивный дефицит у этих пациентов не может быть скорректирован средствами, применяемыми для этой цели при других заболеваниях. Так, например, мемантин, эффективно использующийся для коррекции КН у пациентов с ишемическими инсультами за счет снижения патологического накопления глутамата в очаге ишемии за счет антагонистического действия на NMDA-рецепторы [22], не имеет точки приложения у пациентов с МЛД, у которых КН вызваны появлением очагов демиелинизации в ЦНС.

Остаются вопросы и относительно схемы патогенеза данного заболевания, особенно в формах с поздним дебютом. Рассматриваются теории хронического воспалительного процесса в ЦНС, нарушение прорегенеративных функций шванновских клеток при накоплении в них сульфатов и, как следствие, снижение секреции нейротрофических факторов, что вторично усиливает процессы лейкодистрофии в периферической нервной системе [23]. Рассмотрение и подтверждение отдельных теорий могут в последующем предоставить врачам новые терапевтические мишени в лечении МЛД с поздним дебютом, что также актуально для данной группы пациентов.

Однако поздняя диагностика и назначение неверной схемы лечения могут пагубно сказаться на физическом, эмоциональном, финансовом состоянии пациента и членов его семьи, дать ложные надежды на достижение ремиссии.

Заключение

Необходимо помнить о вариативности клинических проявлений МЛД у взрослых и максимально эффективно использовать имеющиеся на сегодняшний день диагностические методики. Однако даже при верной постановке диагноза прогноз при данной патологии остается неблагоприятным, поскольку все имеющиеся методы лечения не позволяют достичь полного выздоровления. Данные, свидетельствующие о замедлении прогрессирования МЛД благодаря использованию доступных на данный момент методов лечения, являются противоречивыми [24–26].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Rappard DF, Boelens JJ, Wolf NI. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar;29(2):261–73. doi: 10.1016/j.beem.2014.10.001. Epub 2014 Oct 16.
2. Lamichhane A, Cabrero FR. Metachromatic Leukodystrophy. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021; 2020 Oct 23. PMID: 32809579.
3. Resende LL, de Paiva ARB, Kok F, et al. Adult Leukodystrophies: A Step-by-Step Diagnostic Approach. *Radiographics.* Jan-Feb 2019;39(1):153–168. doi: 10.1148/rg.2019180081
4. Wang Z, Lin Y, Zheng D, et al. Whole-exome sequencing identifies compound heterozygous mutations in ARSA of two siblings presented with atypical onset of metachromatic leukodystrophy from a Chinese pedigree. *Clin Chim Acta.* 2016 Sep 1;460:135–7. doi: 10.1016/j.cca.2016.06.038. Epub 2016 Jun 30.
5. Politi LS, Salsano E, Biffi A. Metachromatic Leukodystrophy: Too Frequent (Mis)Diagnosis? *JAMA Neurol.* 2018 Aug 1;75(8):1027. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1515
6. Сайфуллина ЕВ, Магжанов РВ, Марданова АК и др. Клинический случай взрослой формы болезни Ниманна–Пика типа С. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(3):66–70. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-66-70 [Saifullina EV, Magzhanov RV, Mardanova AK, et al. A clinical case of adult onset Niemann–Pick disease type C. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(3):66–70. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-66-70 (In Russ.)].

7. Мокина ТВ, Зверева АВ, Павлов ЮИ и др. Клиническое наблюдение пациента из Чувашии с вероятной церебральной ауто-сомно-доминантной артериопатией с суб-кортикальными инфарктами и лейкоэнце-фалопатией (ЦАДАСИЛ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(3):57-61. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-57-61
- [Mokina TV, Zvereva AV, Pavlov YuI, et al. A clinical case of a patient with probable cere-bral autosomal dominant arteriopathy with sub-cortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) from Chuvashia. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(3):57-61. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-57-61 (In Russ.)].
8. Köhler W, Curiel J, Vanderver A. Adulthood leukodystrophies. *Nat Rev Neurol*. 2018 Feb;14(2):94-105. doi: 10.1038/nrneurol.2017.175. Epub 2018 Jan 5.
9. Elgün S, Waibel J, Kehrer C, et al. Phenotypic variation between siblings with Metachromatic Leukodystrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jun 11;14(1):136. doi: 10.1186/s13023-019-1113-6
10. Tillema J-M, Derks MGM, Pouwels PJW, et al. Volumetric MRI data correlate to disease severity in metachromatic leukodystrophy. *Ann Clin Translat Neurol*. 2015 Sep;2(9):932-40. doi: 10.1002/acn3.232. Epub 2015 Aug 24.
11. Harrington M, Whalley D, Twiss J, et al. Insights into the natural history of metachro-matic leukodystrophy from interviews with caregivers. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Apr 29;14(1):89. doi: 10.1186/s13023-019-1060-2
12. Van Rappard DF, de Vries ALC, Oostrom Kim J, et al. Slowly Progressive Psychiatric Symptoms: Think Metachromatic Leukodystrophy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2018 Feb;57(2):74-6. doi: 10.1016/j.jaac.2017.11.017
13. Beerepoot Sh, Nierkens S, Boelens JJ, et al. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Nov 4;14(1):240. doi: 10.1186/s13023-019-1220-4
14. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, et al. Metachromatic Leukodystrophy: Diagnosis, Modeling, and Treatment Approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Oct 20;7:576221. doi: 10.3389/fmed.2020.576221. eCollection 2020.
15. Doherty K, Barron Frazier S, Clark M, et al. A closer look at ARSA activity in a patient with metachromatic leukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep*. 2019 Feb 20;19:100460. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100460. eCollection 2019 Jun.
16. Hettiarachchi D, Dissanayake VHW. Correction to: Three novel variants in the aryl-sulfatase A (ARSA) gene in patients with metachromatic leukodystrophy (MLD). *BMC Res Notes*. 2020 Jan 22;13(1):40. doi: 10.1186/s13104-020-4908-6
17. Hettiarachchi D, Dissanayake VHW. Three novel variants in the arylsulfatase A (ARSA) gene in patients with metachromatic leukodystrophy (MLD). *BMC Res Notes*. 2019 Nov 6;12(1):726. doi: 10.1186/s13104-019-4773-3
18. Vanderver A. Genetic Leukoencephalopathies in Adults. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Jun;22(3):916-42. doi: 10.1212/CON.0000000000000338
19. Maia AC, da Rocha AJ, da Silva CJ, et al. Multiple cranial nerve enhancement: a new MR imaging finding in metachromatic leukodystro-phy. *Am J Neuroradiol*. Jun-Jul 2007;28(6):999. doi: 10.3174/ajnr.A0526
20. Xu L, Zhong M, Wang Y, et al. Case Report: Novel Arylsulfatase A (ARSA) Gene Mutations in a Patient With Adult-Onset Metachromatic Leukodystrophy Misdiagnosed as Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2021 Jan 11;11:576881. doi: 10.3389/fneur.2020.576881. eCollection 2020.
21. Wolf NI, Breur M, Plug B, et al. Metachromatic leukodystrophy and transplan-tation: remyelination, no cross-correction. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Feb;7(2):169-80. doi: 10.1002/acn3.50975. Epub 2020 Jan 22.
22. Никитина ЛЮ, Парфенов ВА. Примене-ние мемантина при ишемическом инсульте. *Клиническая геронтология*. 2006;(11):28-30. [Nikitina LYu, Parfenov VA. The use of memantine in ischemic stroke. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2006;(11):28-30 (In Russ.)].
23. Сапронова МР, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ. Перспективы генной терапии в периферической реиннервации. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(2):218-22. [Sapronova MR, Shnyder NA, Dmitrenko DV. Prospects for gene therapy in peripheral rein-nervation. *Sovremennyye problemy nauki i obra-zovaniya*. 2016;(2):218-22 (In Russ.)].
24. Clinical trial. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00681811>
25. Clinical trial. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01560182>
26. I Dali C, Groeschel S, Moldovan M, et al. Intravenous arylsulfatase A in metachromatic leukodystrophy: a phase 1/2 study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Jan;8(1):66-80. doi: 10.1002/acn3.51254. Epub 2020 Dec 17.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.09.2020/4.01.2021/10.01.2021

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.

Прусова Т.И. <https://orcid.org/0000-0001-8844-0622>
Резниченко П.А. <https://orcid.org/0000-0002-5965-4362>
Яковлева К.Д. <https://orcid.org/0000-0002-2728-5830>
Дмитренко Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Центральный понтинный миелинолиз на фоне инфекции SARS-CoV-2 (клинические наблюдения)

Воскресенская О.Н., Коваленко А.А., Надбитова Е.Б., Гринюк В.В., Климанов А.В., Шор Ю.М.

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Университетской больницы №3,
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, ул. Россолимо, 11, стр.1

Осмотический демиелинизирующий синдром (ОДС) — тяжелое осложнение, возникающее при быстрой коррекции гипонатриемии. В рамках данного синдрома можно выделить центральный понтинный миелинолиз (ЦПМ), при котором очаг демиелинизации возникает в области моста, и экстрапонтинный миелинолиз (ЭПМ), при котором очаги демиелинизации появляются в белом веществе больших полушарий. Представлены два клинических случая ЦПМ, развившегося на фоне гипонатриемии и гипокалиемии в период заболевания, вызванного SARS-CoV-2, — коронавирусной болезни 19 (COVID-19). Дифференциальная диагностика проводилась с острым рассеянным энцефаломиелитом, энцефалитом инфекционной природы, объемным образованием головного мозга. В обоих наблюдениях отмечено существенное восстановление утраченных функций. Обсуждаются патогенетические механизмы развития ЦПМ у пациентов с COVID-19. Возникновение ОДС на фоне COVID-19 диктует необходимость строгого контроля и коррекции электролитных нарушений у данной категории пациентов в соответствии с существующими рекомендациями, что может уменьшить риск возникновения ЦПМ.

Ключевые слова: центральный понтинный миелинолиз; гипонатриемия; дефицит натрия; осмотический демиелинизирующий синдром.

Контакты: Ольга Николаевна Воскресенская; vos-olga@yandex.ru

Для ссылки: Воскресенская ОН, Коваленко АА, Надбитова ЕБ и др. Центральный понтинный миелинолиз на фоне инфекции SARS-CoV-2 (клинические наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):91–96. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-91-96

Central pontine myelinolysis in the presence of SARS-CoV-2 infection (clinical observations)

Voskresenskaya O.N., Kovalenko A.A., Nadbitova E.B., Grinyuk V.V., Klimanov A.V., Shor Yu.M.

A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, University hospital №3, Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo Str., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Osmotic demyelinating syndrome (ODS) is a severe complication that occurs due to rapid correction of hyponatremia. Central pontine myelinolysis (CPM), in which a focus of demyelination occurs in the pontine region, and extrapontine myelinolysis (EPM), in which foci of demyelination appear in the white matter of the cerebral hemispheres, can be distinguished as a part of this syndrome. We describe two clinical cases of CPM that developed due to hyponatremia and hypokalemia in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19). Differential diagnosis included acute disseminated encephalomyelitis, infectious encephalitis, and brain tumor. In both cases, a significant recovery of the lost functions was noted. The pathogenetic mechanisms of CPM development in patients with COVID-19 are discussed. ODS development in COVID-19 necessitates strict control and correction of electrolyte disturbances in this category of patients in accordance with existing recommendations, which can reduce the risk of CPM.

Keywords: central pontine myelinolysis; hyponatremia; sodium deficiency; osmotic demyelinating syndrome.

Contacts: Olga Nikolayevna Voskresenskaya; vos-olga@yandex.ru

For reference: Voskresenskaya ON, Kovalenko AA, Nadbitova EB, et al. Central pontine myelinolysis in the presence of SARS-CoV-2 infection (clinical observations). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika=Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):91–96. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-91-96

Центральный понтинный миелинолиз (ЦПМ) — это острая ограниченная симметричная невоспалительная демиелинизация в области средней части основания моста мозга. У 10% пациентов с ЦПМ демиелинизация возникает и за пределами моста: средний мозг, таламус, базальные ган-

глии и мозжечок [1]. ЦПМ впервые был описан в 1959 г. R.D. Adams и соавт. в докладе о четырех пациентах с псевдобульбарным синдромом и тетраплегией [2]. Данные симптомы были выявлены у пациентов с алкогольной зависимостью и дефицитом питания. К концу 70-х годов прошло-

го века все последующие публикации клинических случаев продемонстрировали связь возникновения ЦПМ с быстрой коррекцией дефицита натрия.

Наиболее вероятной гипотезой развития ЦПМ является коррекция хронической гипонатриемии при снижении уровня натрия в крови ниже 120 ммоль/л (норма 135–145 ммоль/л) в течение 48 ч и более. В этом случае в организме активируются два механизма компенсации гипонатриемии [1, 3]. Первый механизм заключается в выходе воды из клеток в интерстиций для поддержания баланса внутри- и внеклеточного уровня натрия. Если гипонатриемия в интерстиции сохраняется, активируется второй механизм компенсации, который заключается в выходе внутриклеточной воды и осмолитов (глутамата, таурина, глицина, фосфокреатина, глутамина, бетаина и др.) в интерстиций, прекращается внутриклеточный синтез осмолитов. При быстрой коррекции гипонатриемии в этом случае будет происходить повышение уровня натрия в интерстиции, обратный захват осмолитов будет невозможен, возникает градиент концентрации, к которому клетки не успевают адаптироваться. В результате внутриклеточная вода выходит в интерстициальное пространство, клетки сморщиваются и гибнут. Эти процессы развиваются в течение 48–72 ч после начала быстрой коррекции дефицита натрия [1, 4]. Таким образом, у пациентов с хронической гипонатриемией механизмы компенсации повышают риск развития осмотического стресса. Структуры центральной нервной системы в различной степени подвержены осмотическому демиелинизирующему синдрому (ОДС). Чаще всего поражаются мост, базальные ганглии, мозжечок, средний мозг, таламус. Эти зоны являются морфологически сложными — в них чередуется белое и серое вещество [1, 5, 6]. Нарушение водно-электролитного обмена может возникать при алкоголизме, хронических болезнях печени и почек, состояниях, вызванных трансплантацией печени, булимией, синдромом иммунодефицита [1, 2, 5, 7]. Типичная клиническая картина выраженной гипонатриемии представляет собой угнетение сознания, возможно развитие судорожных припадков. После быстрой коррекции дефицита натрия состояние пациента может улучшиться, возможно снижение выраженности энцефалопатии, однако в течение 24–72 ч, как правило, появляется очаговая неврологическая симптоматика. Клиническая картина ЦПМ включает в себя стремительно развивающийся псевдобульбарный синдром, спастический тетрапарез, мозжечковую и экстрапиримидную симптоматику [1, 8, 9].

Предположительный диагноз ОДС, в частности ЦПМ, может быть поставлен на основании наличия у больного факторов риска (гипонатриемия в лабораторных анализах, быстрая коррекция гипонатриемии) и клинических проявлений. Однако основным методом диагностики ЦПМ является нейровизуализация [1, 5]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет выявить очаг демиелинизации в нижних отделах моста в виде гиперинтенсивного сигнала (светящиеся участки) в режиме диффузионно-взвешенных изображений уже в течение первых 24 ч после появления первых симптомов заболевания [10]. Как правило, область повышенного сигнала на томограммах, полученных в режимах T2 и T2-FLAIR, обозначает поражение моста, которое может иметь вид «трезубца» или «пятачка», так как в патологический процесс вовлекаются преимущественно поперечные пучки моста, вертикальные же остаются ин-

тактными. Эти очаги имеют гипоинтенсивный сигнал в T1-режиме в остром периоде заболевания, в подостром периоде очаги верифицируются в T2-режиме [1, 10, 11].

В настоящее время опубликованы данные о развитии ЦПМ у пациентов с COVID-19 [12]. Представляем два собственных клинических наблюдения.

Пациентка Н., 63 лет, поступила в Клинику нервных болезней (КНБ) Сеченовского Университета 08.02.2021 г. с жалобами на нарушение речи, поперхивание при глотании, слабость в руках и ногах, нарушение ходьбы, насильственный плач, эпизодические головные боли (до 4–5 баллов по визуальной аналоговой шкале). Считает себя больной с 30.12.2020 г., когда впервые почувствовала головокружение, нарастающую общую слабость, головную боль, отмечала гипертермию до 37,6 °С. В связи с ухудшением общего состояния, стабильной гипертермией, нарастающей общей слабостью 02.01.2021 г. обратилась за медицинской помощью и была направлена в Клиническую больницу №15 г. Москвы с подозрением на внебольничную бронхопневмонию. Больной была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: КТ-картина двусторонней пневмонии вирусной этиологии, высокая вероятность COVID-19, в связи с чем пациентка госпитализирована в инфекционный стационар, где впоследствии был подтвержден диагноз. Период стационарного лечения — с 02.01 по 10.01.2021 г. На КТ головного мозга от 02.01.2021 г. данных, свидетельствующих о наличии свежих зон ишемии, кровоизлияний, новообразований, не получено. Консультирована неврологом 02.01.2021 г. Диагноз: цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) с вестибуло-атактическим синдромом. В анализах крови от 03.01.2021 г. — выраженная гипонатриемия (уровень натрия 104 ммоль/л при норме 135–145 ммоль/л). Постепенно у пациентки нарастала слабость, появились дизартрия, дисфагия, дисфония. При проведении КТ головного мозга 06.01.2021 г. выявлены признаки церебральной микроангиопатии. Консультирована неврологом 06.01.2021 г. Заключение: на момент осмотра состояние пациентки тяжелое, обусловлено декомпенсацией церебральной патологии, интоксикационным синдромом на фоне двусторонней пневмонии, совокупностью сопутствующих заболеваний. На КТ головного мозга от 08.01.2021 г. — признаки церебральной микроангиопатии, без динамики по сравнению с исследованием от 06.01.2021 г. Консультирована неврологом 08.01.2021 г. Заключение: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в бассейне левой средней мозговой артерии в сочетании с ХИГМ. В повторных анализах крови от 07.01.2021 г. сохраняется выраженная гипонатриемия (98 ммоль/л), также отмечается гипокалиемия (2,2 ммоль/л). В период пребывания в стационаре проведено лечение: риамиловир 250 мг внутрь 3 раза в сутки с 02.02 по 06.01.2021 г. (5 дней), бромгексин 8 мг 3 раза в сутки с 02.01 по 06.01.2021 г. (5 дней), калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид 400 мл 1 раз в сутки, калия хлорид 400 мг + декстроза 500 мл + инсулин растворимый (человеческий генноинженерный) 6 МЕ 1 раз в сутки внутривенно капельно, бисопролол 2,5 мг 2 раза в сутки с 02.01 по 06.01.2021 г. (5 дней), бетагистин 16 мг 3 раза в сутки с 03.01 по 07.01.2021 г. (5 дней), омега-3 20 мг 2 раза в сутки с 02.01 по 06.01.2021 г. (5 дней), пирацетам 2000 мг + натрия хлорид 20 мл внутривенно 1 раз в сутки с 03.01 по 07.01.2021 г. (5 дней), этилметилгидроксипиридина сукцинат 250 мг + натрия хлорид 20 мл внутривенно

но 1 раз в сутки с 03.01 по 07.01.2021 г. (5 дней). После выписки из стационара 10.01.2021 г. отметила ухудшение общего состояния, к 17.01.2021 г. увеличилась критическая слабость мышц: пациентка была неспособна самостоятельно вставать с кровати, не могла закрывать рот, отмечалось слюнотечение, нарастали дисфагия, дизартрия, дисфония, появились поперхивание при глотании жидкой пищи, насильственный плач. На МРТ от 02.02.2021 г.: МР-картина патологической зоны в стволовых структурах на уровне моста и базальных ганглиев — картина ОДС. В связи с ухудшением самочувствия, нарастанием неврологической симптоматики госпитализирована в КНБ. Период стационарного лечения — с 08.02 по 18.02.2021 г.

Анамнез жизни: учительница начальных классов, замужем, двое детей. Аллергия на препараты, содержащие кальций, проявляющаяся высыпаниями и гиперемией кожных покровов. Вредных привычек нет. Хронические и перенесенные заболевания: детские инфекции, нечастые ОРВИ. Семейный анамнез отягощен онкологическими заболеваниями ЦНС у отца и брата, по поводу чего пациентка самостоятельно выполняла МРТ головы в 2017 г., никаких патологических изменений найдено не было. Отмечается гипертоническая болезнь 2-й степени, III стадии, риск 4.

При поступлении в соматическом статусе изменений не выявлено, артериальное давление 95/105/70—80 мм рт. ст., пульс удовлетворительного наполнения, ритмичный, 71 в 1 мин.

Неврологический статус: пациентка в ясном сознании, контакту доступна, в месте, времени и собственной личности ориентирована правильно. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы интактны. Резко положительные рефлексы орального автоматизма, насильственный «псевдобульбарный» плач. Тетрапарез со снижением мышечной силы до 4 баллов, расширением рефлексогенных зон во всех конечностях, повышением мышечного тонуса по пластическому типу, «феноменом зубчатого колеса» с двух сторон. «Шаркающая» походка, двусторонний ахейрокинез. Положительные пробы на дисдиадохикинез, дисметрию. Интенционный тремор при

выполнении пяточно-коленной пробы с двух сторон. Неустойчивость в позе Ромберга.

Общие анализы крови, мочи, коагулограмма — в пределах нормы, в биохимическом анализе — повышение фракций аланинаминотрансферазы до 154 ед/л, аспартатаминотрансферазы — до 65 ед/л. Анализы крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С — отрицательные. При электрокардиографии, электронейромиографии, электроэнцефалографии патологии не выявлено. Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий от 10.02.2021 г.: гемодинамически значимых изменений в экстракраниальных отделах магистральных артерий головы не выявлено; деформация хода позвоночных артерий в канале поперечных отростков шейных позвонков и в экстравертебральных отделах. На МРТ головного мозга с контрастным усилением от 16.02.2021 г. (рис. 1) МР-картина патологической зоны в стволовых структурах на уровне моста и базальных ганглиев. Патологического накопления контрастного вещества в головном мозге не определялось.

Исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): бесцветная, прозрачная, белок — 0,25 г/л; глюкоза — 3,1 ммоль/л; 1 клетка в поле зрения. При анализе ЦСЖ и сыворотки крови на наличие олигоклональных антител был выявлен 1-й тип синтеза. С целью исключения инфекционного поражения были выполнены исследования на антитела к *Borrelia burgdorferi* в сыворотке крови (отрицательно), антитела к микобактериям туберкулеза в ЦСЖ методом иммуноферментного анализа (отрицательно), исследование ЦСЖ методом полимеразной цепной реакции на вирус Эпштейна—Барр, цитомегаловирус, герпес-вирус 4-го типа, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae B*, *Cryptococcus neoformans*, грибы рода *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Borrelia spp.*, *Brucella spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii* (отрицательно).

Учитывая острое развитие заболевания у пациентки на фоне коронавирусной инфекции, наличие клинической симптоматики в виде псевдобульбарного, экстрапиримидного и моз-

жечкового синдромов, спастического тетрапареза, соответствующей поражению моста и базальных ганглиев по данным МРТ, выраженной гипонатриемии и гипокалиемии, первый тип синтеза в ЦСЖ олигоклональных антител, был установлен клинический диагноз ЦПМ. С целью коррекции экстрапиримидной симптоматики пациентке был назначен амантадин (ПК-Мери) внутривенно капельно в течение 10 дней. На фоне проводимой терапии отмечено значительное улучшение в виде регресса экстрапиримидной симптоматики, частичного восстановления нормального паттерна походки, уменьшения дизартрии, дисфонии, нормализации жевания и глотания, постепенного возвращения в рацион питания твердой пищи. После выписки из стационара пациентке были рекомендованы прием амантадина по 100 мг 2 раза в день, регулярные занятия с логопедом, занятия кинезиотерапией.

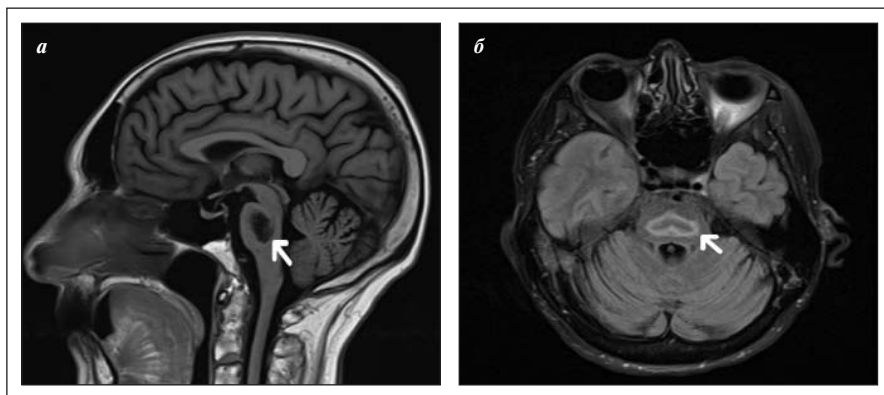


Рис. 1. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга пациентки Н., T1-взвешенные изображения (а — сагиттальный срез; б — аксиальный срез) от 16.02.2021. Изменения МР-сигнала в стволовых структурах на уровне моста (указано стрелками). Патологического накопления контрастного вещества в головном мозге не выявлено

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain of a female patient N., T1 weighted image (a — sagittal plane; b — axial plane) dated 16.02.2021. MR signal changes in the brainstem structures at the pons level (arrows). Contrast accumulation in the brain was not detected

Пациентка В., 61 года, поступила в КНБ 24.02.2021 г. с жалобами на несистемное головокружение, неустойчивость при ходьбе с периодическими падениями, замедленность речи, неловкость в руках, периодические головные боли (до 5 баллов по визуальной аналоговой шкале), нарушение сна в виде трудности засыпания и частых просыпаний. Со слов пациентки, 26.12.2020 г. почувствовала слабость, недомогание, сильную головную боль, была однократная рвота и субфебрильная температура. Обратилась за медицинской помощью 05.01.2021 г. в связи с ухудшением общего состояния, сохраняющейся температурой. Госпитализирована в стационар с диагнозом: коронавирусная инфекция COVID-19 средней степени тяжести, подтвержденная, осложненная двусторонней полисегментарной пневмонией (КТ2; 32%), диспепсическим синдромом. Проведено лечение: дексазон 12 мг 2 раза в день, амбраксол 30 мг 3 раза в день, индапамид 2,5 мг 1 раз в день, эналаприл 10 мг 2 раза в день. Выписана с улучшением 20.01.2021 г. Через 2 дня, 22.01.2021 г., после завтрака пациентка почувствовала недомогание, началась рвота, которая в последующие дни возникала при приеме пищи или воды. 26.01.2021 г. в связи с непрекращающейся рвотой, потерей сознания госпитализирована в стационар с диагнозом: вторичная диспепсия на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции, осложненной гиповолемией, электролитными нарушениями. Сопутствующий диагноз: артериальная гипертензия, гипотиреоз, медикаментозно компенсированный; двусторонняя полисегментарная пневмония в исходе COVID-19; анемия легкой степени тяжести. В период пребывания в стационаре отмечено снижение содержания в крови калия, натрия и хлора, которое было компенсировано на фоне лечения. Анализ от 27.01.2021 г.: калий — 2,21 ммоль/л (норма 3,5–5,1 ммоль/л), натрий — 108,8 ммоль/л (норма 136–145 ммоль/л), хлор — 63,4 ммоль/л (норма 98–107 ммоль/л). Анализ от 03.02.2021 г.: калий — 3,16 ммоль/л, натрий — 139,9 ммоль/л, хлор — 105,5 ммоль/л. Анализ от 09.02.2021 г.: калий — 4,76 ммоль/л, натрий — 142,1 ммоль/л, хлор — 105,8 ммоль/л. На 3-й день пребывания (на фоне снижения содержания натрия и калия в крови) у пациентки появились замедленность речи, неустойчивость при ходьбе, поперхивание при глотании, дрожание рук и ног в покое. При проведении МРТ обнаружено очаговое поражение в области моста мозга и базальных ганглиев (рис. 2).

Период стационарного лечения пациентки в КНБ — с 24.02 по 05.03.2021 г.

Анамнез жизни: директор строительной компании, замужем, двое детей. Аллергические реакции отрицает. Хронические и перенесенные заболевания: детские инфекции, нечастые ОРВИ, гипотиреоз, артериальная гипертензия. Семейный анамнез неотягощен.

При поступлении: в соматическом статусе изменений не выявлено, артериальное давление 130/90 мм рт. ст., пульс удовлетворительного наполнения, ритмичный, 76 в 1 мин. Пациентка в ясном сознании, контакту доступна, в месте, времени и собственной личности ориентирована правильно. Менингеальных знаков нет. Поперхивание при глотании, брадикардия. Черепные нервы интактны. Положительные рефлексы орального автоматизма. Расширение рефлексогенных зон во всех конечностях. Сила мышц сохранена. Мышечный тонус не изменен. Положительные пробы на дисдиадохокinesis, интенционный тремор при выполнении пяточно-коленной пробы с двух сторон. Неустойчивость в позе Ромберга.

Лабораторные исследования: в общем анализе крови снижен уровень эритроцитов ($3,7 \cdot 10^{12}/л$ при норме $4,1\text{--}5,1 \cdot 10^{12}/л$), гемоглобина (116 г/л при норме 123–153 г/л), повышен уровень тромбоцитов ($493 \cdot 10^9/л$ при норме $152\text{--}396 \cdot 10^9/л$); в анализе мочи, биохимическом анализе — без патологии. Анализы крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С отрицательные. При электрокардиографии, электроэнцефалографии, электромиографии, электроэнцефалографии патологии не выявлено. Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий: гемодинамически значимых изменений в экстракраниальных отделах магистральных артерий головы не выявлено; извитость хода позвоночных артерий в канале поперечных отростков шейных позвонков.

Учитывая острое развитие псевдобульбарного, пирамидного и мозжечкового синдромов, признаков поражения моста и базальных ганглиев по данным МРТ на фоне выраженной гипонатриемии и гипокалиемии установлен клинический диагноз ЦПМ. На фоне проводимой кинезиотерапии, логопедических занятий отмечено значительное улучшение походки и речи. Пациентке рекомендовано продолжить регулярные занятия артикуляционными и речевыми упражнениями, кинезиотерапией, скандинавской ходьбой.

Обсуждение

В представленных наблюдениях диагностирован ЦПМ. По результатам проведенных обследований были исключены: ОНМК (постепенное развитие неврологической симптоматики, нетипичная для инсульта локализация очага), энцефалит инфекционной природы (нормальный состав ЦСЖ и отрицательные результаты исследования на инфекционные агенты), объемное образование головного мозга (динамика симптомов и результаты МРТ, отсутствие накопления контрастного вещества в очаге), острый рассеянный энцефаломиелит (нормальный состав ликвора, от-

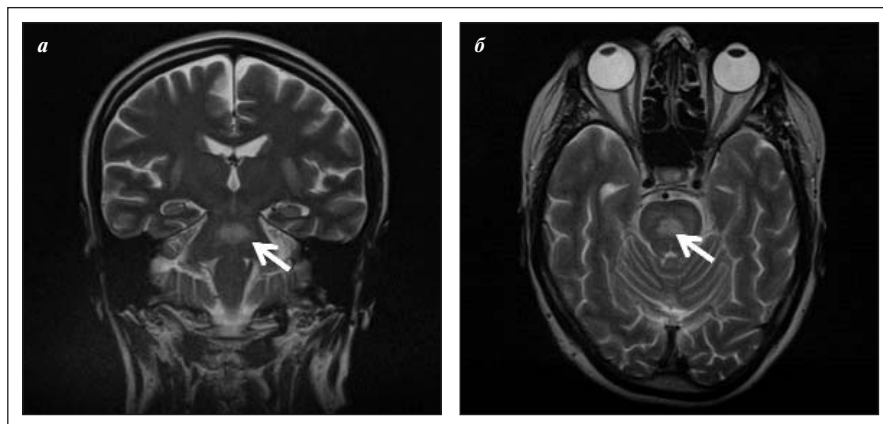


Рис. 2. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга пациентки В., T2-взвешенные изображения (а — фронтальный срез; б — аксиальный срез) от 12.02.2021. Изменения на уровне моста (указаны стрелками)

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain of a female patient В., T2 weighted image (a — frontal plane; b — axial plane) dated 12.02.2021. Changes in at the pons level (arrows)

сутствие других очагов, чаще крупных, местами сливающихся, с масс-эффектом и явлениями отека, большинство из которых накапливают контраст).

В литературе имеется описание случая ЦПМ у пациента с коронавирусной инфекцией (положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2, КТ-картина двусторонней инфильтрации средних и нижних отделов легких), который поступил в клинику с судорожным припадком в состоянии угнетенного сознания (5/15 по Шкале комы Глазго). В результатах анализов выявлены гипонатриемия (114 ммоль/л) и гипокалиемия (2,2 ммоль/л). Проведена коррекция уровня натрия 10% раствором натрия хлорида. Уровень сознания остался неизменным, впоследствии развилась тетраплегия. На МРТ — картина ЦПМ.

Предполагаемый механизм гипокалиемии у пациентов с коронавирусной инфекцией состоит в том, что SARS-CoV-2 связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и снижает его экспрессию. В связи с этим повышается концентрация ангиотензина II, что приводит к вторичному гиперальдостеронизму с последующим почечным истощением калия и, в конечном итоге, к гипокалиемии [12]. В свою очередь недавние исследования показали, что у 95 из 175 пациентов (55%), поступивших с COVID-19, наблюдалась гипокалиемия на момент госпитализации [13]. Авторы обращают внимание, что в случае сочетания хронической гипонатриемии с гипокалиемией необходимо в первую очередь корректировать уровень калия, чтобы снизить риск развития ЦПМ [12].

Особенностью представленных клинических случаев является развитие ЦПМ на фоне коронавирусной инфекции. При анализе истории заболевания мы не имели данных о скорости восполнения гипонатриемии, в связи с чем гипотетически можно предположить, что быстрая коррекция электролитных нарушений могла стать причиной возникновения ОДС. Симптомы осмотической демиелинизации, такие как дизартрия, дисфагия, тетраплегия, мышечные спазмы, спутанность сознания, гипотензия, обычно проявляются через 1–5 дней после коррекции уровня натрия в крови [14]. Пациенты с гипокалиемией, алкоголизмом или трансплантацией печени в анамнезе особенно склонны к развитию ОДС [15]. Неврологические осложнения обычно связаны с уровнем натрия в сыворотке <120 ммоль/л, однако хроническая гипонатриемия с уровнем <110 ммоль/л может оставаться бессимптомной [16].

Специфического лечения ЦПМ не существует. Симптоматическое лечение в большей степени направлено на нормализацию общего состояния больного, восстановление утраченных навыков и функций, предотвращение осложнений. Пациентам необходимы кинезитерапия и логопедические занятия. В представленных наблюдениях активизация пациентов, кинезитерапия и логопедические занятия при-

вели к существенному улучшению двигательных функций и речи пациентов.

Профилактика ЦПМ основана на правильной коррекции гипонатриемии. Рекомендуется восполнять уровень натрия в сыворотке крови не более чем на 8–12 ммоль/л в первые сутки гипонатриемии. В случае когда гипонатриемия продолжается свыше 48 ч или если точное время возникновения данного состояния неизвестно, рекомендуется коррекция уровня натрия не более чем на 6–8 ммоль/л в сутки. В случаях тяжелой гипонатриемии (уровень натрия <120 ммоль/л) с сопутствующей неврологической симптоматикой необходимо введение 3% раствора натрия хлорида. При отсутствии неврологической симптоматики обеспечивается медленное восполнение дефицита натрия, не превышающее 8–12 ммоль/л в сутки. В период инфузий необходим контроль уровня натрия в сыворотке крови каждые 4–6 ч [1, 17–19]. Особое внимание следует уделять пациентам с сопутствующими гипокалиемией и гипонатриемией. При изменении скорости введения и/или дозировки гипертонического раствора в первую очередь необходимо учитывать восполнение запасов калия [19].

Прогноз ЦПМ разнообразен. В исследованиях 80-х годов прошлого века сообщалось, что смертность достигала 90–100%. В более поздних работах указывалось, что в 35–55% случаев прогноз благоприятный, 24–39% пациентов достигают практически полной компенсации, 16–34% имеют широкий спектр последствий — от незначительных ограничений до полной недееспособности в повседневной жизни [20, 21]. Примерно у 18% пациентов наблюдается вегетативное состояние, летальность составляет 12% [9, 10]. Предвестниками неблагоприятного исхода являются тяжелая гипонатриемия (уровень натрия <120 ммоль/л), сочетание гипонатриемии и гипокалиемии. Пациенты после трансплантации печени имеют худшие прогнозы: доля летальных исходов в случае ОДС составляет >63% [11, 21]. Осложнениями ЦПМ могут быть такие неврологические проявления, как синдром запятого человека («locked-in» синдром), длительное коматозное состояние, а также аспирационная пневмония, инфекции мочевыводящих путей, венозная тромбоэмболия [6].

На сегодняшний день существует недостаточное количество клинических эпидемиологических исследований, позволяющих с уверенностью говорить обо всех механизмах развития ЦПМ. Имеющиеся данные о возникновении ОДС на фоне коронавирусной инфекции, обнаружение у 55% больных с инфекцией SARS-CoV-2 гипокалиемии на момент госпитализации диктуют необходимость строгого контроля и коррекции электролитных нарушений у данной категории пациентов в соответствии с существующими рекомендациями, что, возможно, уменьшит риски возникновения такого осложнения, как ЦПМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шевелева ЕМ, Заславский ЛГ, Ковеленов АГ и др. Центральный pontинный и экстраpontинный миелинолиз: обзор литературы и собственное наблюдение. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского уни-*

верситета им. академика И.П. Павлова. 2020;27(2):72–8. doi: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-72-78 [Sheveleva EM, Zaslavskii LG, Kovelenev AG, et al. Central pontine myelinolysis and extrapontine myelinolysis: literature review

and case report. *Uchenyye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. akademika I.P. Pavlova = The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2020;27(2):72–8. doi: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-72-78 (In Russ.).]

2. Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central Pontine Myelinolysis: A Hitherto Undescribed Disease Occurring in Alcoholic and Malnourished Patients. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1959;81(2):154-72. doi: 10.1001/arch-neurpsyc.1959.02340140020004
3. Karp BI, Lauren R. Pontine and extrapontine myelinolysis: a neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia. *Medicine (Baltimore)*. 1993 Nov;72(6):359-73. doi: 10.1097/00005792-199311000-00001
4. Lauren R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med*. 1997 Jan 1;126(1):57-62. doi: 10.7326/0003-4819-126-1-199701010-00008
5. Рамазанов ГР, Шевченко ЕВ, Ковалева ЭА и др. Осмотический демиелинизирующий синдром. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2020;9(1):159-66. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-159-166 [Ramazanov GR, Shevchenko EV, Kovaleva EA, et al. Osmotic Demyelinating Syndrome. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'» = Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2020;9(1):159-66. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-159-166 (In Russ.)].
6. Danyalian A, Heller D. Central Pontine Myelinolysis. 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
7. Crivellin C, Cagnin A, Manara R, et al. Risk factors for central pontine and extrapontine myelinolysis after liver transplantation: a single-center study. *Transplantation*. 2015 Jun;99(6):1257-64. doi: 10.1097/TP.0000000000000496
8. Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Sep;75 Suppl 3:iii22-8. doi: 10.1136/jnnp.2004.045906
9. Шмидт ТЕ. Редкие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. *Неврологический журнал*. 2016;21(5):252-64. doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-5-252-264 [Shmidt TE. Rare demyelinating diseases of central nervous system. *Nevrologicheskiy Zhurnal = Neurological Journal*. 2016;21(5):252-64. doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-5-252-264 (In Russ.)].
10. Lambeck J, Hieber M, Dressing A, et al. Central Pontine Myelinolysis and Osmotic Demyelination Syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Sep 2;116(35-36):600-6. doi: 10.3238/arztebl.2019.0600
11. Шульга ЛА, Белецкая ОВ, Яшук НМ и др. Центральный понтинный миелолиз: диагностика, особенности течения. *Международный неврологический журнал*. 2013;2(56):161-4. [Shulga LA, Beletskaya OB, Yashuk NM, et al. Central Pontine Myelinolysis: Diagnosis, Specific Treatment. *International Neurological Journal*. 2013;2(56):161-4 (In Ukr.)].
12. Titus G, Vazi L, Sabela T, et al. African Journal of Nephrology. Official publication of the African Association of Nephrology. *African J Nephrol*. 2020;23(1):169-71. doi: 10.21804/23-1-4233
13. Chen D, Li X, Song Q, et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6):e2011122. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2020.11122
14. Sterns RH, Cappuccino JD, Silver SM, et al. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol*. 1994 Feb;4(8):1522-30.
15. Murase T, Sugimura Y, Takefuji S, et al. Mechanisms and therapy of osmotic demyelination. *Am J Med*. 2006 Jul;119(7 Suppl 1):S69-73. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.05.010
16. Arieff AI, Llach F, Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine (Baltimore)*. 1976 Mar;55(2):121-9. doi: 10.1097/00005792-197603000-00002
17. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013 Oct;126(10 Suppl 1):S1-42. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.07.006
18. Sood L, Sterns RH, Hix JK, et al. Hypertonic saline and desmopressin: a simple strategy for safe correction of severe hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(4):571-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.11.032. Epub 2012 Dec 23.
19. Berl T, Rastegar A. A patient with severe hyponatremia and hypokalemia: osmotic demyelination following potassium repletion. *Am J Kidney Dis*. 2010 Apr;55(4):742-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.12.024
20. Graff-Radford J, Fugate JE, Kaufmann TJ, et al. Clinical and radiologic correlations of central pontine myelinolysis syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2011 Nov;86(11):1063-7. doi: 10.4065/mcp.2011.0239. Epub 2011 Oct 13.
21. Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2014 Dec;21(12):1443-50. doi: 10.1111/ene.12571. Epub 2014 Sep 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

2.02.2021/20.03.2021/23.03.2021

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.

Воскресенская О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

Коваленко А.А. <https://orcid.org/0000-0003-3819-4202>

Надбитова Е.Б. <https://orcid.org/0000-0001-8477-5046>

Гринюк В.В. <https://orcid.org/0000-0003-3524-3494>

Климанов А.В. <https://orcid.org/0000-0002-0161-6814>

Шор Ю.М. <https://orcid.org/0000-0003-4132-8566>

Женское бесплодие как фактор эмоционального расстройства: значение психотерапии в лечении бесплодия

Голышкина М.С.¹, Геворгян М.М.², Николенко В.Н.^{1,3},
Оганесян М.В.^{1,3}, Павлюк П.А.¹, Ризаева Н.А.^{1,3}, Унанян А.Л.¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ГАОУ «Энгельсский перинатальный центр», Энгельс; ³факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 413116, Энгельс, ул. Весенняя, 8; ³Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

В современном мире бесплодие является одной из наиболее острых проблем в сфере репродуктивного здоровья: по некоторым оценкам, она затрагивает от 8 до 12% пар репродуктивного возраста во всем мире, причем в 50–80% случаев это женское бесплодие. Невынашивание беременности встречается в 10–25% случаев, а каждая пятая беременность прерывается, что усугубляет неблагоприятную демографическую ситуацию в целом. Для женщины невозможность иметь детей, а также продолжительное лечение превращаются и в психологическую проблему. Эмоциональное напряжение приводит к чувству вины и неполноценности, разного рода переживаниям, более низкому качеству жизни. Исследования также показали, что, несмотря на хороший прогноз и наличие финансовых средств, прекращение лечения чаще всего происходит по психологическим причинам. Цель обзора — анализ эмоционального статуса бесплодной женщины, а также поиск вариантов уменьшения психологической нагрузки во время лечения бесплодия.

Ключевые слова: бесплодие; психология бесплодных женщин; эмоциональные нарушения; материнство; психокоррекция.

Контакты: Мария Сергеевна Голышкина; ev_golyshkina@rambler.ru

Для ссылки: Голышкина МС, Геворгян ММ, Николенко ВН и др. Женское бесплодие как фактор эмоционального расстройства: значение психотерапии в лечении бесплодия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):97–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-97-103

Female infertility as a factor of emotional disorder: the importance of psychotherapy in the treatment of infertility
Golyschkina M.S.¹, Gevorgyan M.M.², Nikolenko V.N.^{1,3}, Oganessian M.V.^{1,3}, Pavlyuk P.A.¹, Rizaeva N.A.^{1,3}, Unanyan A.L.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Engels Perinatal Centre, Engels; ³M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²8, Vesenniyaya St., Engels 413116, Russia; ³31, Lomonosov Prospect, Build. 5, Moscow 119192, Russia

Nowadays, infertility is one of the major problems in the reproductive health field: it is estimated that it affects 8 to 12% of couples of reproductive age worldwide, and in 50–80% of cases, the reason is female infertility. Miscarriage occurs in 10–25% of cases, and every fifth pregnancy is terminated, which aggravates the unfavorable demographic situation in general. For a woman, the inability to have children and long-term treatment turns into a psychological problem. An Emotional toll leads to guilt and inferiority, emotional upheaval, lower quality of life. Previous studies have shown that despite a good prognosis and funds availability, the most common treatment discontinuation cause is psychological distress. The current review aims to analyze an infertile woman's emotional status and search for possible options to decrease psychological stress during infertility treatment.

Keywords: infertility; infertile women psychology; emotional disorders; motherhood; psycho-correction.

Contacts: Maria Sergeevna Golyschkina; ev_golyshkina@rambler.ru

For reference: Golyschkina MS, Gevorgyan MM, Nikolenko VN, et al. Female infertility as a factor of emotional disorder: the importance of psychotherapy in the treatment of infertility. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(2):97–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-97-103

В течение беременности женщина проходит адаптационные периоды, когда требуется активная личностная перестройка: она должна постепенно принять роль матери, научиться воспринимать будущего ребенка отдельно от себя и реализовать свои потребности с учетом его существова-

ния. Для этого необходимо уделить внимание психическому здоровью женщины и ее личностным особенностям [1].

Условно можно выделить три группы факторов, влияющих на нормальное течение беременности и состояние новорожденного ребенка: внутренние (эмоциональное со-

стояние и индивидуальные психологические особенности женщины), мезофакторы (качество жизни женщины) и макрофакторы (качество городской среды). Качество жизни в данном случае определяется как характеристика физического, психологического и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии. Под качеством городской среды подразумевается оценка женщинами способности городской среды удовлетворять их потребности и запросы [2].

В проведенном исследовании мы заострили наше внимание на первом факторе, причиной чему послужила высокая частота (79,4%) эмоциональных нарушений, в том числе тревожных (46,1%), тревожно-депрессивных (24,5%), невротических (5,9%) и депрессивных (2,9%) [3].

Подсознательное восприятие материнства

Зарубежные исследователи часто рассматривают происхождение бесплодия, особенно психосоматического, с точки зрения психоанализа, выявляя причины заболевания еще в раннем детстве [4]. В ходе психосексуального развития в структуре личности могут появиться схемы, которые позже способны стать причиной «торможения женской роли». При этом особо влиятельны представления о беременности и материнстве, сформированные в результате воспитания, а также психотравмирующие события. Результатом становится неосознанный страх перед беременностью, а бесплодие возникает как психологическая защита [4–6]. Важным критерием, указывающим на искаженное видение материнства и отличающим нефертильную женщину, считается мотив деторождения. Зачастую женщина считает, что ее биологические, социальные и психологические успехи напрямую зависят от фертильности [7–9]. Проведенные опросы показывают, что для многих пациенток с бесплодием он нечеток и неясен; они приводят рациональные доводы о том, что ребенок нужен, например, для «более полной жизни» или для «хорошего партнерства», «удержания мужа», «заполнения пустоты», «поддержания семейных традиций» и т. д. [4]. Другой неестественный мотив выявляется у женщин, ожидавших беременность много лет и участвующих в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Основной интерес матерей сосредоточен на самом факте беременности и рождения ребенка, который представляется им уже самостоятельным, выросшим. При этом наблюдается склонность к идеализации родительства и будущего ребенка [10]. Так, мы наблюдаем желание получить результат, минуя период визуального изменения тела [1] и смены физиологических потребностей [2], глубокого погружения в процесс ухода за ребенком, его воспитания. Полученные результаты позволяют предположить, что за идеализацией стоит нежелание думать о возможных трудностях, связанных с родительством, а отказ принимать все стороны материнства является отвержением роли родителя. Адекватному восприятию родительства способствует опыт материнства: женщины, имеющие детей, испытывают меньше тревоги и больше уверенности в своей родительской компетентности [11].

Замечено, что женщин с угрозой прерывания беременности отличает стремление решать через беременность свои нереализованные потребности: быть любимой, внести что-то новое в супружеские отношения, желание обединить семью, самоутвердиться [12].

Потребность в материнстве понимается как часть общей потребностно-мотивационной сферы женщины. Потребности материнской сферы взаимодействуют с потребностями из других сфер (например, связанными с личностной и профессиональной реализацией и т. п.) [13, 14]. В связи с этим могут возникнуть две проблемы: высокая ценность для женщины выполнения материнской функции (доминирующая потребность) неизбежно приведет к тревоге по поводу трудностей с ее реализацией, а высокая ценность выполнения других функций (профессиональная, личностная реализация) в репродуктивном периоде ведет к невозможности зачатия в более позднем возрасте. Был проведен опрос, в ходе которого выявилась некоторая связь между приоритетными ценностями женщин с разным отношением к факту материнства (от положительного до резко отрицательного) [15]. Стало очевидно, что высокая ценность семьи не вступает в конкурирующие отношения с профессиональными ценностями. Принимающие материнство девушки демонстрировали столь же высокую значимость для них профессиональной деятельности. Негативное отношение к материнской роли оказывается обусловлено представлением о том, что родительство не может стать сферой самореализации и самосовершенствования. Парадоксальной кажется зависимость, при которой в группе респонденток, отвергающих материнскую роль, менее значимыми, чем в группе позитивно принимающих материнство, оказываются ценность интересной работы, которая в социальном сознании всегда связывалась с саморазвитием, а также ценность любви. Этот факт может быть связан с радикальной перестройкой сознания общества конца XX в., для которого саморазвитие ассоциируется в первую очередь с ростом информационных ресурсов и возможностей, выбором деятельности и занятий в условиях отказа от социальной ответственности и обязательств.

Психологический профиль бесплодной женщины

В целом женщинам с нарушениями репродуктивной функции, в отличие от здоровых женщин, свойственны следующие особенности:

- общая инфантильность, которая проявляется в незрелости личностной сферы;
- искаженная или незрелая полоролевая идентификация;
- неадекватные формы реагирования на стрессовые ситуации, например инфантильные или дезадаптивные стили поведения;
- эмоциональная неустойчивость (незрелые, чувствительные, разборчивые женщины, по-детски капризные по отношению к мужу и склонные к функциональным расстройствам);
- повышенный уровень личностной и реактивной тревожности;
- подавленная агрессия разной направленности (агрессивно-доминирующие женщины, не признающие свою женственность);
- осложненные отношения с другими людьми, в первую очередь с близкими;
- деструктивный опыт отношений с собственной матерью [16].

Выбранные копинг-стратегии для преодоления ежедневных трудностей в период лечения значительно влияют на качество жизни пациентов в случае одинакового диагноза и одного и того же прогноза. По данным исследований, за всеми вероятными способами реагирования просматриваются два базовых предпочитаемых способа существования, или модуса бытия, в условиях психотравмирующих аспектов реальности. Один из них Г.Ю. Фоменко [4] обозначила как экстремальный — женщины поглощены негативными аспектами происходящего и не видят для себя возможности выйти за пределы существующих обстоятельств; в его рамках мы имеем разного рода непродуктивные, а часто и ущербные типы жизнедеятельности. Второй способ существования назван предельным, так как пациентки данной категории стремятся преобразовать имеющиеся ограничения в пространство внутренней свободы и взять на себя ответственность за происходящее.

Девушки с предельным способом существования воспринимают болезнь как жизненное испытание и продуктивно преодолевают возникшие обстоятельства. Пациентки, выбирающие экстремальный модус бытия, уславливают причинно-следственную зависимость заболевания и последующих жизненных неприятностей, несчастья. Предельный модус бытия личности открывает путь более гибкому и продуктивному самоопределению в плане экзистенциальных дихотомий «жизнь — смерть», «свобода — детерминизм». В случае экстремального модуса бытия человек не поднимается до осмысления данной области или осмысливает ее неконструктивно. Как показал анализ литературных источников, чем более подавлена пациентка, тем меньше вероятность принятия ею решения продолжать терапию после неудавшихся попыток за-

чатия с помощью ЭКО [17]. Различия между пациентками с разным модусом бытия личности отображены в таблице [4].

Болезненное концентрирование на собственном бесплодии, порой одержимость идеей материнства формируют так называемый синдром репродуктивной неполноценности, возникают расстройства эмоциональной и сексуальной сфер. Синдром «ожидания беременности» характеризуется сильным стремлением женщины забеременеть, являясь, с одной стороны, следствием бесплодия, а с другой — его причиной, а также причиной других психосоматических расстройств (заболевания желудочно-кишечного тракта, ожирение, артериальная гипертензия) и депрессии [18, 19]. У некоторых женщин на фоне этого стремления наблюдается синдром ложной беременности. Как следует из вышесказанного, сильная эмоциональная готовность женщины реализовать свою репродуктивную потребность может стать неосознанной причиной временного бесплодия. Ведь нередко, как показывают исследования, беременность наступает именно в тот момент, когда женщина решает вопрос о прекращении лечения, тем самым подсознательно переставая нервничать [20, 21]. Более того, многократные попытки забеременеть накладывают свой отпечаток на уже успешно зачавшую женщину. Основными психологическими проблемами в этих случаях могут стать переживание фрустрации при необходимости расстаться с многолетней привычной деятельностью по лечению бесплодия, вокруг которой была организована вся жизнь семьи, или подмена цели (сдвиг основного мотива на промежуточную цель), когда в результате длительного неудачного лечения целью становится получение беременности, а не появление ребенка. При наступлении беременности женщина ощущает потерю своей

уникальности как «несчастной бесплодной» для близких, самой себя и даже врачей, перестает чувствовать себя центром внимания и объектом помощи и сочувствия. Это может вести к культивированию осложнений течения беременности или ее потери для восстановления равновесия семейной системы [22].

Социальные факторы

Согласно данным опросов, развитию эмоциональных реакций часто предшествовали социально травмирующие ситуации: отсутствие детей, лечение от бесплодия (97,9%), смерть и/или болезни близких родственников (75,1%), неустroенность личной жизни, неудовлетворенность взаимоотношениями с супругом и/или его родственниками (свекровь, наличие золовки с детьми — 47,2%), жизненные проблемы у детей (81,6%), проблема возраста (54,1%) [3]. Связанные с работой стрессовые факторы, такие как беспокойство о финансах или отсутствие работы, также могут влиять на психологическое благополучие [23].

Стиль мышления пациенток с разным модусом бытия личности [4]

Thinking style in female patients with different modes of being [4]

Предельный модус бытия	Экстремальный модус бытия
Надеются на себя	Надеются на чудо и врачей
Обоснованная уверенность в собственной самоэффективности	Необоснованные декларации относительно своей самоэффективности Убежденность относительно своей невозможности конструктивно повлиять на ситуацию
Ощущение своей самооценности	Самоуничижительные тенденции
Гармоничные семейные отношения	Конфликтные отношения
Ничего не хотят изменить в прошлом	Полностью хотят изменить жизнь, начать все сначала
Отношение к будущему: вариации от смутного, неопределенного до вполне счастливого, с конкретизацией планов и намерений, гибкой перспективой	Отношение к будущему: эйфоричное ожидание чуда и счастья (романтический герой, способный отдать жизнь и т. п.) и собственная пассивность, для которой оправданием является болезнь
Позитивно воспринимают себя, окружающих, другие семьи	Довольно негативно воспринимают окружающих и другие семьи

Актуальной проблемой репродуктивной медицины является характерная для европейцев тенденция к «отодвиганию» возраста планируемого зачатия. В одном из исследований было отмечено, что возраст бесплодных женщин оказался несколько меньше возраста представительниц фертильной группы ($33,30 \pm 4,85$ и $35,74 \pm 5,73$ года соответственно) [24], однако на момент рождения первого ребенка плодовые женщины были значительно моложе первично бесплодных женщин, пытающихся забеременеть ($28,08 \pm 5,03$ и $33,30 \pm 4,85$ года соответственно).

Что касается места жительства, то доля тех, кто живет в столице, была выше среди фертильных женщин, в то время как большинство бесплодных женщин являлись жительницами небольших городов. Разницы в образовании не было обнаружено: обе группы демонстрировали высокий уровень образования. У бесплодных женщин чаще встречался более высокий доход, чем у фертильных (возможно, это согласуется с гипотезой о влиянии карьерного роста и стремления к успеху в профессиональной сфере на откладывание зачатия ребенка). Почти половина (44,8%) женщин из бесплодной выборки демонстрировали умеренные и тяжелые депрессивные симптомы.

Психокоррекция

Достаточно эффективными подходами к психотерапевтическому лечению бесплодных пациентов (как по отдельности, так и в парах) считаются следующие:

- 1) психодинамическая психотерапия;
- 2) когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), включая управление стрессом;
- 3) краткосрочная терапия, направленная на выбор стратегий, принятия решений и обеспечение социальной поддержки [25].

Основные стратегии лечения направлены на то, чтобы снизить тревожность, улучшить способность достигать оргазма, развить навыки общения, разрушить предубеждения, связанные с фертильностью [26]. Положительный эффект (наступление беременности) в группе пациенток после психокоррекции отмечен у 61,1% женщин (2/3 наблюдений), а в группе без психокоррекции — у 40%, т. е. в 1,5 раза меньше [3], что подтверждается и данными других исследований [27]. При этом выяснилось, что групповые вмешательства, включающие фактическое приобретение навыков, были более эффективными, чем консультации [28]. Следует отметить, что наибольшая эффективность комплексной терапии психокоррекции имела место при бесплодии трубно-перитонеального и эндокринного генеза [3].

Хотя не все пары в подобных ситуациях предпочитают обращаться за медицинской помощью, к вспомогательным репродуктивным технологиям для зачатия прибегают более 10% пар [27].

Некоторые исследования показывают, что работа над решением проблемы бесплодия связана с периодическим повышением уровня психологических симптомов дистресса, депрессии и тревоги [29]. Негативные эмоции, такие как гнев и печаль, не редкость, и женщины часто сообщают о чувстве стыда, самообвинении и недостатке женственности. Метаанализ 39 исследований объединил исследования, в которых участницы получали различные психосоциальные вмешательства продолжительностью от 1 нед

до 6 мес, включая КПТ, эмоциональное раскрытие, психообразование и программу «Разум/тело». Женщины, получавшие ту или иную форму психологического вмешательства, беременели примерно в два раза чаще по сравнению с представительницами контрольных групп, получавшими стандартизированный уход или лечение [27]. При данной статистике важно развивать проекты психологической поддержки пациенток, которые вместе боролись бы с ассоциацией материнства с болезнью, отказом от ювенильно-гламурного образа успешной женщины, необеспеченностью [30].

Так, в сентябре 1987 г. была создана и запущена программа «Разум/тело» для лечения бесплодия. Программа «Разум/тело» включает в себя два сеанса КПТ, которая подчеркивает важную роль мышления в том, как мы себя чувствуем и что мы делаем. Участники бросают вызов автоматическим стереотипам мышления, таким как «у меня никогда не будет ребенка», «бесплодие — это все моя вина» или «мой муж собирается бросить меня ради фертильной женщины». Доказано, что терапия ума и тела является успешным способом снижения стресса и увеличения частоты беременностей, предоставляющим пациентам навыки КПТ, релаксационного тренинга, изменения образа жизни, самосознания и компонентов социальной поддержки. Им также рекомендуется вести ежедневный дневник благодарности [28].

Новым направлением в вопросах успешной беременности является деятельность профессиональных арт-терапевтов. Опыт исследований в этой сфере не имеет системного характера, а информация о применении специальных арт-терапевтических программ в качестве формы психологического сопровождения будущей матери отсутствует. Для стран, в которых профессиональная арт-терапия лишь формируется (в частности, для Российской Федерации), характерно использование лишь отдельных техник арт-терапии. Эти техники включаются в лечебно-реабилитационные или профилактические программы наряду с другими методами [31, 32].

Один из элементов арт-терапии, рисунок на тему «Я и мой ребенок», был использован Г.Г. Филипповой в качестве наиболее информативного метода [33]. В тесте учитываются наличие на рисунке фигур матери и ребенка и содержание их образов; соотношение размеров фигур матери и ребенка; отражение совместной деятельности; особенности расположения персонажей; характеристика общего состояния по формальным признакам рисунка и поведенческим проявлениям во время рисования. Интерпретация данных проводится по критериям, принятым в психодиагностике для рисуночных тестов.

Как при успешном зачатии, так и во время ожидания беременности адаптация к новой роли требует от женщины способности ориентироваться в этих меняющихся обстоятельствах. Предоставление женщинам возможностей для изучения всей полноты перехода к материнству посредством творческих искусств может помочь им в осознании своей идентичности.

При занятии искусством будущая мать вовлекается в активный экспрессивный процесс, помогающий отследить изменяющееся самоощущение. Сенсорное взаимодействие с художественными материалами, такими как глина, дает людям возможность исследовать и выражать

свой эмоциональный мир новыми и экспансивными способами, что отличается от вербального обмена. Выражение опыта таким способом способствует повышению навыков управления своим эмоциональным фоном и способности выражать свой внутренний мир [34, 35]. Так, в Бразилии практикуется своеобразный метод арт-терапии при ведении беременности — изображение женщинами материнского лона на коже своего живота. При создании картины «Утроба» беременные женщины, столкнувшиеся в своей жизни с ранней, нежелательной или незапланированной беременностью, потерей ребенка, супружескими проблемами, низкой самооценкой, учатся справляться с негативными эмоциями. Искусство «живописи материнской утробы» способствует развитию у беременных женщин привязанности и любви к ребенку, стремлению узнать о нем и о беременности [36, 37].

Кроме психологической направленности, привлекательность арт-терапии для медицинской практики заключается в обучающем компоненте. Эту идею стоит трактовать, опираясь на проект, реализуемый в Сеченовском Университете. В его стенах накоплен многолетний опыт использования искусства для формирования лучших человеческих качеств через эстетическое восприятие мира, материнства и благородства профессии врача. Проводимый ежегодно Международный конкурс анатомического рисунка «Imago Anatomica Vesalius» привлекает к себе сотни участников со всего мира — из стран СНГ, Германии, Китая, США и др. Студенты, представляющие свои работы, отмечают положительное влияние этих занятий на успева-

емость, выражающееся в более эффективном усвоении сложного материала, более высокой концентрации на деталях, которые часто остаются незамеченными даже при тщательном изучении учебника, и возможности открывать закономерности в процессе анализа анатомических понятий [38, 39].

Проводя аналогию с навыками, приобретенными при подготовке к конкурсу анатомического рисунка, мы предполагаем, что и при ожидании беременности описанный метод позволит женщине ознакомиться с физиологией плода и своего организма, что станет платформой для глубокого осознания ценности материнства.

Заключение

В современном обществе бесплодие остается демографическим фактором депопуляции. Диагноз «бесплодие» сочетает в себе физическое, социальное, психическое неблагополучие, поэтому пациентки должны не только наблюдаться в специализированных гинекологических центрах, но и находить профессиональную психологическую поддержку, которая позволит пациентке успешно адаптироваться к беременности и к материнству, разрешать трудные жизненные ситуации, сохраняя собственный психический статус, выражающийся в способности адекватно проявлять свое поведение, регулировать свои психические состояния, подстраиваясь к условиям кризисной ситуации. Одной из многообещающих и новых для исследовательского поля методик психокоррекции может стать арт-терапия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Басалаев НВ, Гадельшина ТГ, Иванова СП и др. Обзор исследовательских трендов психологических составляющих рисков невынашиваемости беременности. *Научно-педагогическое обозрение*. 2017;2(16):21-30.
- [Basalayev NV, Gadel'shina TG, Ivanova SP, et al. The research trends review of psychological components of pregnancy miscarriage risks. *Nauchno-pedagogicheskoye obozreniye*. 2017;2(16):21-30 (In Russ.)].
- Агаркова ЛА, Бухарина ИЮ, Белова НГ и др. Факторы риска и математическая модель осложненного течения беременности на основании интегративного анализа. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(2):6-15. doi: 10.20538/1682-0363-2019-2-6-15 [Agarkova LA, Bukharina IYu, Belova NG, et al. Risk factors and mathematical model of complicated pregnancy using integrative analysis. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(2):6-15. doi: 10.20538/1682-0363-2019-2-6-15 (In Russ.)].
- Иванова АР. Медико-психологические особенности женщин и психокоррекция в комплексном лечении бесплодия. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2010;3(42):13-7. [Ivanova AR. Medical and psychological characteristics of women and psycho-correction in the complex treatment of infertility. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2010;3(42):13-7 (In Russ.)].
- Фоменко ГЮ. Психологические проблемы женского бесплодия в контексте личностных противоречий (экзистенциальные аспекты). *Южно-российский журнал социальных наук*. 2008;4(4):17-29. [Fomenko GYu. Psychological problems of female infertility in the context of personal contradictions (existential aspects). *Yuzhno-rossiyskiy zhurnal sotsial'nykh nauk*. 2008;4(4):17-29 (In Russ.)].
- Bhat A, Byatt N. Infertility and Perinatal Loss: When the Bough Breaks. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Mar;18(3):31. doi: 10.1007/s11920-016-0663-8
- Aliev G, Beeraka NM, Nikolenko VN, et al. Neurophysiology and psychopathology underlying PTSD and recent insights into the PTSD therapies — a comprehensive review. *J Clin Med*. 2020 Sep 12;9(9):2951. doi: 10.3390/jcm9092951
- Zarif Golbar Yazdi H, Aghamohammadian Sharbaf H, Kareshki H, et al. Infertility and Psychological and Social Health of Iranian Infertile Women: A Systematic Review. *Iran J Psychiatry*. 2020 Jan;15(1):67-79.
- Palomba S, Daolio J, Romeo S, et al. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Dec 2;16(1):113. doi: 10.1186/s12958-018-0434-y
- Greil AL, McQuillan J, Burch AR, et al. Change in Motherhood Status and Fertility Problem Identification: Implications for Changes in Life Satisfaction. *J Marriage Fam*. 2019 Oct;81(5):1162-73. doi: 10.1111/jomf.12595. Epub 2019 Aug 2.
- Гаврилова ВЕ. Психологические предпосылки бесплодия у здоровых женщин, состоящих в браке. *Психология. Психофизиология*. 2018;11(3):103-9. [Gavrilova VE. Psychological prerequisites of infertility in married healthy women. *Psikhologiya. Psikhofiziologiya*. 2018;11(3):103-9 (In Russ.)].
- Захарова ЕИ, Якупова ВА. Внутренняя материнская позиция женщин, беременность которых наступила с помощью ЭКО. *Национальный психологический журнал*. 2015;1(17):96-104. [Zakharova EI, Yakupova VA. Internal maternal position of women who became pregnant using IVF. *Natsional'nyy psikhologicheskii zhurnal*. 2015;1(17) (In Russ.)].
- Ульянич АЛ, Наку ЕА, Лещинская СБ и др. Психологические факторы и маркеры развития угрозы прерывания беременности у женщин, беременность которых наступила после ЭКО. *Ученые записки университета Лесгафта*. 2020;3(181):541-6.

- [Ul'yanich AL, Naku EA, Leshchinskaya SB, et al. Psychological factors and markers of development of threat of termination of pregnancy among the women who became pregnant after IVF. *Uchenyye zapiski universiteta Lesgafta*. 2020;3(181):541-6 (In Russ.)].
13. Филиппова ГГ. О нарушениях репродуктивной функции и их связь с нарушениями в формировании материнской сферы. *Журнал практического психолога. Тематический выпуск: Перинатальная психология и психология родительства*. 2003;(4-5):83-108.
[Filippova GG. Reproductive disorders and their relationship with disorders in the formation of the maternal sphere. *Zhurnal prakticheskogo psikhologa. Tematicheskiy vypusk: Perinatal'naya psikhologiya i psikhologiya roditel'stva*. 2003;(4-5):83-108 (In Russ.)].
 14. Stentz NC, Griffith KA, Perkins E, et al. Fertility and Childbearing Among American Female Physicians. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016 Oct;25(10):1059-65.
doi: 10.1089/jwh.2015.5638. Epub 2016 Jun 27.
 15. Карабанова ОА, Захарова ЕИ, Бурменская ГВ и др. Особенности ценностной сферы девушек с различным отношением к родительской позиции матери на этапе вхождения во взрослость. *Вестник МГОУ. Серия: Психологические науки*. 2018;(4):24-37.
[Karabanova OA, Zakharova EI, Burmenskaya GV, et al. Features of valuable sphere of girls with different attitudes the parental attitude of the mother at the stage of entering into adulthood. *Vestnik MGOU. Seriya: Psikhologicheskiye nauki*. 2018;(4):24-37 (In Russ.)].
 16. Рябова МГ. Индивидуально-психологические особенности женщин с различными типами нарушения репродуктивной функции. *Вестник ТГУ*. 2013;9(125):190-8.
[Ryabova MG. Individual psychological characteristics of women with different types of reproductive disorders. *Vestnik TGU*. 2013;9(125):190-8 (In Russ.)].
 17. Николенко ВН, Ризаева НА, Оганесян МВ и др. Трубное бесплодие: медико-социальные и психологические аспекты проблемы. *Акушерство и гинекология*. 2020;(11):213-24.
[Nikolenko VN, Rizayeva NA, Oganesyanyan MV, et al. Tubal infertility: sociomedical and psychological aspects of the problem. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;(11):213-24 (In Russ.)].
 18. Purewal S, Chapman SCE, van den Akker OBA. A systematic review and meta-analysis of psychological predictors of successful assisted reproductive technologies. *BMC Res Notes*. 2017 Dec 7;10(1):711.
doi: 10.1186/s13104-017-3049-z
 19. Shahraki Z, Tanha FD, Ghajrzadeh M. Depression, sexual dysfunction and sexual quality of life in women with infertility. *BMC Womens Health*. 2018 Jun 14;18(1):92.
doi: 10.1186/s12905-018-0584-2
 20. Карымова ОС, Сукнина ОА. Бесплодие как трудная жизненная ситуация: постановка проблемы. *Наука и современность*. 2011;(14):122-7.
[Karymova OS, Suknina OA. Infertility as a difficult life situation: problem statement. *Nauka i sovremennost'*. 2011;(14):122-7 (In Russ.)].
 21. Malina A, Blaszkiewicz A, Owczarz U. Psychosocial aspects of infertility and its treatment. *Ginekolog Pol*. 2016;87(7):527-31.
doi: 10.5603/GP.2016.0038
 22. Адамян ЛВ, Филиппова ГГ, Калинин МВ. Переживание бесплодия и копинг-стратегии женщин фертильного возраста. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2012;(3):101-5.
[Adamyanyan LV, Filippova GG, Kalinskaya MV. Experiencing infertility and coping strategies for women of fertile age. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2012;(3):101-5 (In Russ.)].
 23. Николенко ВН, Георгян ММ, Мошкин АС и др. Сравнительная характеристика объема яйцников и количества фолликулов по данным МРТ-исследования в аспекте оценки овариального резерва в различные возрастные периоды женщин. В кн.: Сборник материалов Международной научно-практической конференции, посвященной 30-летию юбилею Медицинского института ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет». Грозный; 2020. С. 584-93.
[Nikolenko VN, Gevorgyan MM, Moshkin AS, et al. Comparative characteristics of ovarian volume and the number of follicles according to MRI studies in the aspect of assessing ovarian reserve in different age periods of women. In: *Sbornik materialov Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 30-letnemu yubileyu Meditsinskogo instituta FGBOU VO «Chechenskiy gosudarstvennyy universitet»* [Collection of materials of the International Scientific and Practical Conference dedicated to the 30th anniversary of the Medical Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Chechen State University»]. Grozny; 2020. P. 584-93 (In Russ.)].
 24. Lakatos E, Szigeti JF, Ujma PP, et al. Anxiety and depression among infertile women: a cross-sectional survey from Hungary. *BMC Womens Health*. 2017 Jul 24;17(1):48.
doi: 10.1186/s12905-017-0410-2
 25. Апресян СВ, Абашидзе АА, Аракелян ВФ. Медико-психологические аспекты бесплодия. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013;7(1):8-10.
[Apresyan SV, Abashidze AA, Arakelyan VF. Medical and psychological aspects of infertility. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2013;7(1):8-10 (In Russ.)].
 26. Starc A, Trampus M, Pavan Jukic D, et al. Infertility and sexual dysfunctions: a systematic literature review. *Acta Clin Croat*. 2019 Sep;58(3):508-15.
doi: 10.20471/acc.2019.58.03.15
 27. Frederiksen Y, Farver-Vestergaard I, Skovgard NG, et al. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Jan 28;5(1):e006592.
doi: 10.1136/bmjopen-2014-006592
 28. Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018 Mar;20(1):41-7.
doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/klooney
 29. Gdanska P, Drozdowicz-Jastrzebska E, Grzechocinska B, et al. Anxiety and depression in women undergoing infertility treatment. *Ginekolog Pol*. 2017;88(2):109-12.
doi: 10.5603/GP.2017.0019
 30. Торопова А, Осипова О. Преодоление противоречивых репродуктивных установок будущей матери в процессе психотерапии. *Развитие личности*. 2011;(1):84-91.
[Toropova A, Osipova O. Overcoming the conflicting reproductive attitudes of the expectant mother in the process of psychotherapy. *Razvitiye lichnosti*. 2011;(1):84-91 (In Russ.)].
 31. Хоган С. Опыт беременности и родов в зеркале арт-терапевтической группы. В кн.: Копытин АН, редактор. Арт-терапия женских проблем. Москва; 2010. С. 42-62.
[Khogan S. Experience of pregnancy and childbirth in the mirror of the art therapy group. In: Kopytin AN, editor. *Art-terapiya zhenskikh problem* [Art therapy of women's problems.]. Moscow; 2010. P. 42-62 (In Russ.)].
 32. Горбенко О. Арт-терапия в работе с женщинами и парами, ожидающими ребенка. В кн.: Копытин АН, редактор. Арт-терапия женских проблем. Москва; 2010. С. 17-41.
[Gorbenko O. Art therapy in working with women and couples expecting a baby. In: Kopytin AN, editor. *Art-terapiya zhenskikh problem* [Art therapy of women's problems.]. Moscow; 2010. P. 17-41 (In Russ.)].
 33. Миронова ЕС, Чуйкова ТС. Применение рисуночных методов в диагностике невынашиваемости беременности. *Вестник Башкирского университета*. 2010;15(3):862-4.
[Mironova ES, Chuykova TS. The use of drawing methods in the diagnosis of miscarriage. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*. 2010;15(3):862-4 (In Russ.)].
 34. Crane T, Buultjens M, Fenner P. Art-based interventions during pregnancy to support women's wellbeing: An integrative review. *Women Birth*. 2020 Sep 7;S1871-5192(20)30314-0.
doi: 10.1016/j.wombi.2020.08.009. Epub ahead of print.
 35. Wahlbeck H, Kvist LJ, Landgren K. Gaining hope and self-confidence-An interview study of women's experience of treatment by art therapy for severe fear of childbirth. *Women Birth*. 2018 Aug;31(4):299-306.
doi: 10.1016/j.wombi.2017.10.008
 36. Mata JALD, Shimo AKK. Art of Maternal Womb Painting: term, concept, and technique. *Rev Bras Enferm*. 2019 Dec;72(suppl 3):32-40.
doi: 10.1590/0034-7167-2017-0726

37. Laia da Mata JA, Goncalves da Silva M, Kakuda Shimo AK. Emotional expressions manifested by pregnant women in the experience of the art of maternal womb painting. *Health Care Women Int*. 2018 Nov;39(11):1275-94. doi: 10.1080/07399332.2018.1488853. Epub 2018 Nov 28.

38. Николенко ВН, Ризаева НА, Оганесян МВ и др. Возможности рисунка в преподавании анатомии: стимуляция интереса студентов к предмету. *Мир науки, культуры, образования*. 2019;5(78):45-6. [Nikolenko VN, Rizayeva NA, Oganessian MV, et al. Opportunity of a picture in teaching

anatomy: stimulating students' interest in the subject. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya*. 2019;5(78):45-6 (In Russ.)].

39. Овчёнков ВС, Николенко ВН, Чаиркин ИН и др. Анатомия на службе у искусства. В кн.: Единство науки, образования и практики — медицине будущего: Сборник научных трудов, посвященный 110-летию со дня рождения академика АМН СССР, профессора Д.А. Жданова и 260-летию ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Москва; 2018. С. 362-7. [Ovchyonkov VS, Nikolenko VN, Chairkin IN, et al. Anatomy in the service of art. In:

Yedinstvo nauki, obrazovaniya i praktiki — medicine budushchego: Sbornik nauchnykh trudov, posvyashchenny 110-letiyu so dnya rozhdeniya akademika AMN SSSR, professora D.A. Zhdanova i 260-letiyu PMGMU im. I.M. Sechenova [The unity of science, education and practice — medicine of the future: Collection of scientific papers dedicated to the 110th anniversary of the birth of Academician of the USSR Academy of Medical Sciences, Professor D.A. Zhdanov and the 260th anniversary of the Sechenov University]. Moscow; 2018. P. 362-7 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.12.2020/1.02.2021/7.02.2021

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.

Голышкина М.С. <https://orcid.org/0000-0001-8636-5200>

Геворгян М.М. <https://orcid.org/0000-0003-3150-5856>

Николенко В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

Оганесян М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6432-5179>

Павлюк П.А. <https://orcid.org/0000-0001-7081-2184>

Ризаева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-4033-1202>

Унаниян А.Л. <https://orcid.org/0000-0002-2283-2356>

Лекарственно-индуцированная (медикаментозная) депрессия в неврологической практике

Эбзеева Е.Ю.¹, Остроумова О.Д.^{1,2}, Батюкина С.В.¹, Остроумова Т.М.², Кочетков А.И.¹, Кириченко А.А.¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования»

Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ 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, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Одной из причин развития депрессии является прием некоторых лекарственных средств (ЛС), в таком случае используют термины «лекарственно-индуцированная депрессия» (ЛИД), «медикаментозная депрессия» или «ятрогенная депрессия». Симптомы ЛИД сходны с теми, которые наблюдаются у пациентов с другими типами депрессии. ЛИД взаимосвязана с повышением заболеваемости и смертности. Ее развитие приводит к снижению приверженности лечению, а в ряде случаев — к прекращению приема препаратов, имеющих жизненно важное значение. Главное в ведении пациентов с ЛИД — быстрое выявление и коррекция симптомов, а также принятие своевременных мер, предупреждающих их развитие, при назначении определенных ЛС. Обсуждаются особенности течения ЛИД, патогенетические механизмы и факторы риска ее развития, возможные подходы к терапии и профилактике.

Ключевые слова: депрессия; лекарственно-индуцированная депрессия; ятрогенная депрессия; лекарственные средства с депрессогенными эффектами; нежелательные лекарственные реакции.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Эбзеева ЕЮ, Остроумова ОД, Батюкина СВ и др. Лекарственно-индуцированная (медикаментозная) депрессия в неврологической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):104–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-104-110

Drug-induced (medication-induced) depression in neurology practice

Ebzeeva E.Yu.¹, Ostroumova O.D.^{1,2}, Batyukina S.V.¹, Ostroumova T.M.², Kochetkov A.I.¹, Kirichenko A.A.¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991 Moscow, Russia

One of the depression causes is the use of certain drugs, and in this case, the term drug-induced depression (DID), medication-induced or iatrogenic depression is used. Symptoms of DID are similar to those observed in patients with other types of depression. DID is also associated with morbidity and mortality. Its development leads to a decrease in treatment adherence, and in some cases, to discontinuation of drugs that have predictive value. The main point in the management of patients with DID is the rapid detection and correction of symptoms and the application of prompt measures to prevent their development when prescribing certain drugs. The features of the course of DID, pathogenetic mechanisms and risk factors for its development, possible approaches to the treatment and prevention are discussed.

Keywords: depression; drug-induced depression; iatrogenic depression; depressogenic drugs; adverse drug reaction.

Contacts: Olga Dmitriyevna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ebzeeva EYu, Ostroumova OD, Batyukina SV, et al. Drug-induced (medication-induced) depression in neurology practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(2):104–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-104-110

Распространенность депрессий в Российской Федерации достаточно высока — 19–33%; доля больных с выраженной депрессией составляет от 5 до 8% от общего потока поликлинических больных, однако лишь каждый третий случай распознается врачами и только каждому четвертому больному назначается адекватное лечение [1, 2]. Хотя депрессия является психическим расстройством, почти 2/3 случаев не попадают в поле зрения психиатров и пациенты наблюдаются неврологами или врачами других специальностей [2]. Депрессия причиняет серьезные эмоциональные, психологические и физические страдания, которые приводят к снижению качества жизни пациентов, уровня их семейной, трудовой и социальной адаптации, а нередко и к инвалидизации [2, 3].

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):104–110

Причины депрессии многообразны, и одной из них является прием некоторых лекарственных средств (ЛС), в таких случаях используют термины «лекарственно-индуцированная депрессия» (ЛИД) или «медикаментозная депрессия» [3]. В 5-м издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, DSM-5) депрессия, вызванная приемом ЛС, определяется как «замечное и стойкое нарушение настроения, которое возникает во время использования ЛС или в течение 1 мес после прекращения терапии лекарственным препаратом» [4]. Симптомы должны быть достаточно серьезными, чтобы привести к клинически значимым расстройствам в социальной, профессиональной и других

ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИД [3–13]
Medications associated with DID [3–13]

Класс ЛС/ препарат	Частота развития ЛИД	Механизм(-ы) развития ЛИД	Уровень доказатель- ности [3]
<i>Антибактериальные препараты</i>			
Циклосерин	Не известна	Не известен	С
Этионамид	« «	Нарушает процесс образования коферментной формы витамина В ₆ , блокирует образование ГАМК, угнетает активность МАО	С
Фторхинолоны	« «	Ингибирование ГАМК-рецепторов в ЦНС	С
Мефлохин	До 6%	Не известен	С
<i>Противовирусные ЛС</i>			
Эфавиренз	1,6–2%	Повышает уровень провоспалительных цитокинов ИЛ1β и ФНОα	А
Абакавир	Не известна	Не известен	С
Индинавир	« «	« «	С
<i>ЛС, применяемые для лечения заболеваний органов дыхания</i>			
Ингибиторы лейкотриенов	Не известна	Не известен	С
<i>ЛС, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы</i>			
β-Блокаторы: пропранолол	Не известна	Блокада адренорецепторов в ЦНС (?)	С
Блокаторы РААС	« «	Не известны	С
Клонидин	1,5%	Снижает выработку норадреналина (агонист α2-адренорецепторов)	С
Дигоксин	Не известна	Угнетает синтез и уменьшает захват норадреналина в ЦНС, нарушает активность дофаминергической и серотонинергической систем головного мозга	В
Метилдопа	3,6%	Частичный агонист рецептора норадреналина	В
<i>ЛС, влияющие на ЦНС</i>			
Противо- судорожные ЛС:		Изменение активности ГАМК-ергических и/или серотонинергических систем головного мозга	
леветирацетам	4%	Воздействует на рецепторы ГАМК через различные эндогенные агенты	А
фенобарбитал	40%	Изменение активности ГАМК-ергических систем головного мозга (через воздействие на ГАМК-рецепторы); снижение концентрации свободного триптофана (предшественника серотонина) в крови, что влияет на обмен серотонина; снижение реакций метилирования с участием нейромедиаторов и моноаминов вследствие дефицита фолиевой кислоты (снижает ее абсорбцию в кишечнике)	В
примидон	70%		В
фенитоин	Не известна		С
тиагабин	3%	Блокирует обратный нейрональный захват ГАМК, что приводит к увеличению концентрации этого нейромедиатора	А

сферах деятельности [4]. Симптомы ЛИД могут быть сходными с таковыми при других депрессивных расстройствах, но не должны полностью соответствовать их диагностическим критериям [3, 4].

Развитие ЛИД повышает заболеваемость и смертность, поскольку многие вызывающие ее ЛС жизненно важны [3]. Пациенты, у которых на фоне терапии появляются симптомы депрессии, менее привержены лечению, а в ряде случаев даже прекращают прием жизненно важных ЛС. Наличие депрессии может увеличить риск суицида или суицидальных идей [3].

Точная распространенность ЛИД не изучена, имеются лишь сведения о частоте ее возникновения на фоне приема отдельных ЛС (см. таблицу). Ее развитие ассоциируется с приемом многих ЛС, включая антибактериальные препараты, ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы (ЦНС), гормоны, противоопухолевые ЛС, интерфероны [3–13].

Диагностика

Симптомы ЛИД сходны с теми, которые наблюдаются у пациентов с другими типами депрессии [3, 6]. Наличие более тяжелых симптомов, включая суицидальные мысли и поведение, ассоциировано с приемом ИФНα, ГК и варениклина [6, 14]. Ключевым моментом в постановке диагноза ЛИД является наличие временной связи между развитием депрессивных симптомов и применением конкретного ЛС [3]. На фоне приема большинства ЛС дебют ЛИД обычно приходится на первые недели лечения [3]. Так, медиана времени появления симптомов депрессии в случаях ее развития на фоне первого курса терапии изотретиноином составила 30 дней [15], во время повторного курса лечения изотретиноином срок до появления симптомов был короче [16]. У пациентов, получавших агонисты ГнРГ, дебют депрессии совпадает по времени с развитием гипогонадного состояния [7, 8]. Когда гипогонадное состояние длится недолго, депрессивные симптомы преходящи и менее выражены [10], при длительном лечении препаратами этой группы симптомы стойкие и в целом более выраженные, в ряде случаев это становится причи-

ной прекращения терапии [9–11, 17]. Суицидальные идеи, ассоциированные с приемом антиконвульсантов и антидепрессантов, возникают на ранних этапах терапии и по характеру симптомов отличаются от основного расстройства настроения, для лечения которого они были назначены [3]. Для постановки диагноза ЛИД необходимо исключить ранее существовавшие расстройства настроения и заболевания различных органов и систем, которые ассоциированы с повышенной частотой возникновения депрессии [3, 18, 19].

Факторы риска (ФР) развития ЛИД делят на те, которые являются общими для всех ЛС (наличие в анамнезе депрессивного расстройства или эпизода ЛИД, психосоциальные факторы и др.), и ассоциированные с приемом конкретного ЛС [3].

Важным ФР ЛИД для некоторых препаратов является их доза. Так, ЛИД чаще возникает при применении высоких доз ГК (>80 мг/сут в перерасчете на преднизолон) [20]. Прием ОК с более высоким содержанием эстрогена чаще ассоциируется с развитием ЛИД. Риск возникновения симптомов депрессии на фоне длительного (>6 мес) лечения эфавирензом был более чем в 5 раз выше у тех пациентов, у которых его концентрация в плазме крови составляла >2,74 мкг/мл [21]. В одном исследовании выявлено увеличение частоты депрессии при применении более высоких доз интерферонов [14].

Генетические полиморфизмы различных генов также могут играть значительную роль в развитии ЛИД, однако данный вопрос находится на ранних этапах изучения [3]. Так, в одном исследовании выявлена взаимосвязь полиморфизма гена *rs9303285*, кодирующего рецептор альфа-ретиновой кислоты (RAR- α), с риском развития изотретиноин-индуцированной депрессии: наличие Т-аллеля в гене *rs9303285* было ассоциировано со снижением риска ЛИД примерно на 40% [22].

Несколько факторов ассоциированы с повышенным риском развития ЛИД у пациенток, принимающих ОК [3]: наличие в анамнезе предменструальной депрессии или депрессии во время беременности, дисменорея, семейный анамнез депрессии при приеме ОК, предрасположенность к авита-

Продолжение таблицы
Continuing of Table

Класс ЛС/ препарат	Частота развития ЛИД	Механизм(-ы) развития ЛИД	Уровень доказатель- ности [3]
топирамат	5–10%	Потенцирует активность ГАМК в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в том числе ГАМК-А-рецепторов); модулирует активность ГАМК-А-рецепторов, препятствует активации каинатом чувствительности каинат/АМПК-рецепторов глутамата	A
вигабатрин	5–12,1%	Селективный и необратимый ингибитор ГАМК-трансаминазы, подавляет разрушение и обратный захват ГАМК	A
зонисамид	Крайне редко	Стимулирует ГАМК-ергические и блокирует серотонинергические процессы; обладает дофаминергическим действием, ингибирует МАО-В	
руфинамид	Не известна	Неселективное блокирование натриево-ионных каналов	
перампанел	2,4%	Селективный неконкурентный антагонист ионотропных АМРА-глутаматных рецепторов на постсинаптических нейронах	A
Антидепрессанты: имипрамин дезипрамин	1–4% Не известна « »	Усиливают активность ГАМК-В-рецепторов и снижают активность ГАМК-А рецепторов	B
Антипсихотики	Не известна	Блокада дофаминовых рецепторов	C
Бензодиазепины	Не известна	ГАМК-ергическое действие, вероятно через изоформу $\alpha 5$ («когнитивную» субъединицу) как α -части ГАМК-А-рецептора	B
Арипипразол	<0,1%	Не известны	C
Кветиапин	Не известна	Блокада дофаминергических рецепторов	C
Лурасидон	« »	Блокада дофаминовых рецепторов и МАО рецепторов	C
Триптаны: суматриптан наратриптан золмитриптан	23%	Избирательное воздействие на серотониновые рецепторы 5HT1B- и 5HT1D-типов	B
Другие ЛС: физостигмин	Не известна	Не известны	B
Натрия оксибутират	10%	« »	B
Тетрабеназин	15%	Нарушает метаболизм серотонина и норадреналина в головном мозге, ингибирует обратный захват моноаминов в нервных окончаниях пресинаптических нейронов ЦНС, что приводит к уменьшению количества моноаминов, в том числе допамина, в головном мозге за счет обратимого и краткосрочного связывания везикулярного переносчика моноаминов	B
Варениклин	1–3%	Частичный агонист никотинового рецептора ацетилхолина, подтип $\alpha 4\beta 2$, косвенно модулирует высвобождение дофамина	A

Продолжение таблицы
Continuing of Table

Класс ЛС/ препарат	Частота развития ЛИД	Механизм(-ы) развития ЛИД	Уровень доказатель- ности [3]
<i>Гормональные препараты</i>			
ГК	1,3–18%	Повышает концентрацию кортизола в плазме крови	В
ОК	Не известна	Могут индуцировать дефицит пиридоксина, что приводит к снижению концентрации серотонина и ГАМК в ЦНС; эстроген- и прогестерон-опосредованное увеличение ингибирования ГАМК и подавление эффектов глутамата; повышение активности MAO, опосредованное прогестероном	В
Агонисты ГнРГ	26–54%	Уменьшение секреции гонадотропинов и половых гормонов, прежде всего эстрогенов	В
Тамоксифен	1–20%	Снижение эффектов эстрогенов	А
Ингибиторы ароматазы: анастрозол летрозол экземестан	5–13%	Не известны	А
Финастерид	Не известна	Не известны	В
<i>Иммуномодуляторы и химиотерапевтические ЛС</i>			
ИФН α	13–33%	Потенцирует выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ6); уменьшает количество серотонина в активных участках рецепторов за счет увеличения синтеза транспортера серотонина, интенсификации захвата серотонина, индукции катаболизма триптофана	А
ИФН β	0–33%	Предположительно, хотя бы частично соответствуют таковым ИФН α	А
Рекомбинантный ИЛ2	Не известна	То же	В
Ингибиторы ФНО: адалимумаб этанерцепт инфликсимаб устекинумаб	« «	Не известны	С
Винкристин	« «	Предотвращает превращение дофамина в норадреналин за счет ингибирования дофамин-гидроксилазы	С
<i>Производные ретиноевой кислоты</i>			
Изотретиноин	1–5,5%	Может оказывать влияние на дофаминергическую нейротрансмиссию путем разрушения структуры дофаминовых рецепторов и снижение дофаминергической активности; влияет на серотонинергическую систему, что приводит к увеличению экспрессии 5-HT $1A$ -рецепторов в пресинаптическом нейроне, которые ингибируют секрецию серотонина; прямо и косвенно увеличивает трансляцию белка — переносчика серотонина, что приводит к увеличению обратного захвата серотонина и, следовательно, снижению его синаптической доступности	В

Примечание. ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; MAO — моноаминоксидаза; ИЛ — интерлейкин; ФНО α — фактор некроза опухоли α ; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АМПК — α -амино-3-гидроксипропионовая кислота; ГК — глюкокортикоиды; ОК — оральные контрацептивы; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ИФН — интерферон.

минозу, психологический дистресс перед началом применения ОК, возраст младше 20 лет. И хотя общий риск развития депрессии на фоне приема ОК считается низким, у пациенток, имеющих любой из этих ФР, он расценивается как повышенный [3]. У пациенток с наличием предменструального синдрома (изменение настроения) повышен риск развития ЛИД при приеме ОК, содержащих низкое количество прогестерона или низкое отношение прогестерон/эстроген, а у женщин без предменструального синдрома, напротив, повышен риск развития ЛИД на фоне приема препаратов с более высоким содержанием прогестерона [3]. Риск развития ЛИД на фоне приема монофазных ОК выше, чем трехфазных [3].

У пациентов с височной эпилепсией, получавших терапию топираматом, вероятность развития ЛИД была значительно выше при наличии склероза гиппокампа [23]. Более высокая стартовая доза топирамата (50 мг/сут) и более быстрые темпы титрации (на 50 мг/сут каждые 2 нед) увеличивают вероятность развития ЛИД [24]. Другими сопутствующими ФР были наличие в анамнезе, в том числе семейном, психических расстройств, а также эпилепсии у родственников [24]. В другом исследовании обнаружено пятикратное увеличение риска развития ЛИД у пациентов, которым быстро титровали дозу топирамата [25].

ФР ЛИД, связанной с лечением ИФН γ , включают более молодой возраст, наличие инсомнии, гепатита С, полиморфизма C1019G аллеля гена рецептора серотонина *HTR1A* (5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A) [26, 27]. Так, GG-генотип *HTR1A* ассоциируется с трехкратным увеличением риска ЛИД на фоне лечения ИФН α [28]. В одном исследовании [29] отмечено, что с повышением риска развития ЛИД на фоне лечения ИФН α был ассоциирован генотип 1 вируса гепатита С (увеличение риска в 2,1 раза), а в другом [30], напротив, — генотип 2 вируса гепатита С [относительный риск (ОР) 2,27; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07–4,78].

Риск появления суицидальных идей на фоне лечения антидепрессантами зависит от возраста пациентов: он максимален до 18 лет, снижается у пациентов 18–24 лет и еще менее значителен в возрасте 25–64 лет [31].

В стратифицированных по возрасту группах пациентов выбор конкретного антидепрессанта, его доза или показания к применению не влияли на риск появления суицидальных идей [31].

Ведение пациентов с ЛИД

Пациентам с легкими и умеренными симптомами ЛИД полезна психотерапия, однако ее эффективность нуждается в уточнении [3]. При более тяжелых и/или стойких депрессивных симптомах следует по возможности прекратить терапию препаратом, на фоне приема которого возникла ЛИД, или снизить его дозу; также рекомендуют инициировать терапию антидепрессантами [3]. К сожалению, в настоящее время данных литературы по этой теме слишком мало, чтобы можно было с уверенностью рекомендовать какие-либо специальные схемы назначения антидепрессантов для лечения ЛИД; в большинстве исследований сообщается об использовании их в дозах, аналогичных тем, которые используются у пациентов с депрессией [3, 7, 18]. Если это возможно, следует рассмотреть замену ЛС, прием которого ассоциирован с развитием ЛИД, на другое ЛС, у которого данный побочный эффект отсутствует или низкий. Например, если ЛИД возникла на фоне приема β -блокатора, можно заменить его на антигипертензивный препарат другого класса [32]. Пациентки с ЛИД на фоне ОК могут перейти на прием ОК с более низким содержанием эстрогена или с другим соотношением эстроген/прогестерон либо использовать другой метод контрацепции [3]. У пациентов, у которых депрессия возникла на фоне терапии вarenклином, можно рассмотреть возможность назначения никотинзаместительной терапии [3]. В одном исследовании пациентам, у которых ЛИД возникла на фоне терапии эфавирензем, его заменили на неврирапин: эффективность терапии сохранилась, при этом у пациентов отмечено уменьшение выраженности симптомов депрессии согласно результатам Госпитальной шкалы депрессии Гамильтона [33].

Прекращение терапии интерферонами не всегда приводит к быстрому и полному исчезновению симптомов депрессии [34]. Для пациентов с гепатитом С лучшим выбором считают назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), поскольку они хорошо переносятся пациентами с заболеваниями печени [35]. О.С. Gleason и соавт. [36] изучили эффективность циталопрама в дозе 10–40 мг/сут для лечения депрессии у пациентов с гепатитом С, часть из которых лечились ИФН α , и у всех пациентов отметили улучшение настроения. В другом исследовании у пациентов с ЛИД на фоне приема ИФН α положительный результат от назначения циталопрама был достигнут в 85% случаев [37]. Имеются данные об успешном лечении пациентов с ИФН α -ассоциированной депрессией бупропионом, метилфенидатом или венлафаксином [38–40].

Сообщается об эффективности сертралина в лечении ЛИД на фоне приема агонистов ГнРГ [7, 8, 41]. Для лечения ЛИД, вызванной приемом ГК, с положительным эффектом использовались препараты лития, СИОЗС и электросудорожная терапия [12].

В связи с epileptогенным потенциалом большинства антидепрессантов [42, 43] существуют большие трудности при выборе антидепрессанта у пациентов с эпилепсией. Хотя СИОЗС предпочтительнее для назначения у пациентов с эпилепсией, имеются описания отдельных клинических

случаев, когда их прием был ассоциирован с развитием epileptических приступов [3].

Профилактика

Профилактика ЛИД должна включать ряд мероприятий [3]. Прежде всего необходимо оценить наличие у пациента депрессивных эпизодов в прошлом или наличия в анамнезе ЛИД. Требуется учитывать соотношение польза/риск назначаемой медикаментозной терапии, наличие побочных эффектов ЛС при предшествующей терапии, если таковая имела место, особенно это касается лечения СИОЗС, интерферонами и агонистами ГнРГ. При прочих равных условиях следует отдавать предпочтение назначению альтернативных препаратов, не обладающих таким побочным эффектом, как развитие лекарственно-индуцированных расстройств настроения. Тщательный мониторинг соответствующих клинических симптомов может свести к минимуму негативные последствия, связанные с развитием ЛИД. Наконец, также может оказаться полезной коррекция психосоциальных стрессовых факторов с помощью соответствующих немедикаментозных стратегий.

При назначении препарата с высоким риском развития ЛИД пациентов следует обязательно проинформировать о возможности появления симптомов депрессии в процессе лечения. Они должны быть проинструктированы о необходимости сообщить лечащему врачу о появлении/усугублении любых симптомов в виде подавленного настроения или чрезмерной раздражительности, беспокойства, ангедонии, проблем со сном, усталости, ощущения безнадежности или беспомощности, изменения аппетита или массы тела либо появления мыслей о смерти. Желательно, чтобы информация о возможных побочных эффектах назначенных препаратов была предоставлена пациенту в письменном виде.

В некоторых случаях может оказаться полезным превентивное назначение медикаментозной терапии для профилактики появления депрессивных симптомов. Так, F. Sabet-Sharghi и J.C. Hutzler [44] сообщили об успешном применении лития и трициклического антидепрессанта протриптилина у пациента с наличием в анамнезе ЛИД на фоне продолжающегося лечения. Превентивная терапия сертралином у пациенток, получавших лейпролерин для лечения эндометриоза, сводила к минимуму появление депрессивных симптомов [15]. Существуют достаточно убедительные доказательства преимуществ превентивной медикаментозной профилактики депрессии у пациентов с меланомой, получающих терапию ИФН α . Так, D.L. Musselman и соавт. [45] рандомизировали 40 пациентов с меланомой на превентивное лечение пароксетином или плацебо, терапия была начата за 2 нед до старта лечения ИФН α и продолжалась в течение всего 12-недельного курса лечения. В группе пароксетина риск развития депрессии был ниже, чем в группе плацебо (11% против 35% соответственно; ОР 0,24; 95% ДИ 0,08–0,93), кроме того, в группе пароксетина пациенты реже прекращали терапию ИФН α из-за появления депрессивных симптомов (5% против 35% соответственно; ОР 0,14; 95% ДИ 0,05–0,85). Результаты трех метаанализов, обобщивших данные о пациентах с гепатитом С, свидетельствуют о том, что профилактическое применение СИОЗС во время лечения ИФН γ снижает частоту возникновения депрессии по сравнению с плацебо [46–48].

Заключение

Развитие ЛИД возможно при приеме ряда ЛС из разных классов, депрессогенным эффектом могут обладать как психотропные, так и соматотропные ЛС. Информированность врачей разных специальностей о нали-

чии ЛИД, знание профилактических стратегий и правильная тактика ведения больных позволят снизить риск ее возникновения и, следовательно, будут способствовать сохранению качества жизни пациентов и их приверженности лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Оганов РГ, Ольбинская ЛИ, Смуглевич АБ и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общеймедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология*. 2004;(1):48-55. [Oganov RG, Olbinskaya LI, Smulevich AB, et al. Depression and depressive spectrum disorders in general practice. The results of the KOMPAS program. *Kardiologiya = Cardiology*. 2004;(1):48-55 (In Russ.).]
2. Парфенов ВА. Депрессия в неврологической практике и терапия Паксилон. *Атмосфера. Неврология*. 2004;(1):43-4. [Parfenov VA. Depression in Depression in neurological practice and Paxil therapy. *Atmosfera. Nevrologiya*. 2004;(1):43-4 (In Russ.).]
3. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd ed. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. 1399 p.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
5. Сычев ДА, Жучков АВ, Терещенко ОВ, Ивашенко ДВ. Постепенная отмена (депрескрайбинг) бензодиазепиновых транквилизаторов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):89-95. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-89-95 [Sychev DA, Zhuchkov AV, Tereshchenko OV, Ivashchenko DV. Tapering (deprescribing) of benzodiazepine tranquilizers. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):89-95. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-89-95 (In Russ.).]
6. Kuehn BM. FDA warns of adverse events linked to smoking cessation drug and antiepileptics. *JAMA*. 2008 Mar 12;299(10):1121-2. doi: 10.1001/jama.299.10.1121
7. Warnock JK, Bundren JC. Anxiety and mood disorders associated with gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Psychopharmacol Bull*. 1997;33(2):311-6.
8. Warnock JK, Bundren JC, Morris DW. Depressive mood symptoms associated with ovarian suppression. *Fertil Steril*. 2000 Nov;74(5):984-6. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01607-1
9. Toren P, Dor J, Mester R, et al. Depression in women treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Biol Psychol*. 1996 Mar 1;39(5):378-82. doi: 10.1016/0006-3223(95)00473-4
10. Steingold KA, Cedars M, Lu JK, et al. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol*. 1987 Mar;69(3 Pt 1):403-11.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet*. 1992 Jan 4;339(8784):1-15. doi: 10.1177/089198878900200108
12. Grigg JR. Prednisone mood disorder with associated catatonia. *Geriatr Psychiatry Neurol*. Jan-Mar 1989;2(1):41-4. doi: 10.1177/089198878900200108
13. Available from: <https://www.drugs.com> (accessed:19.05.2020).
14. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26;347(13):975-82. doi: 10.1056/NEJMoa020047
15. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Oct;45(4):515-9. doi: 10.1067/mjd.2001.117730
16. O'Donnell J. Overview of existing research and information linking isotretinoin (accutane), depression, psychosis, and suicide. *Am J Ther*. Mar-Apr 2003;10(2):148-59. doi: 10.1097/00045391-200303000-00012
17. Warnock JK, Bundren JC, Morris DW. Sertraline in the treatment of depression associated with gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Biol Psychiatry*. 1998 Mar 15;43(6):464-5. doi: 10.1016/s0006-3223(97)00396-x
18. Тювина НА. Дифференциальная диагностика и лечение депрессивных расстройств у женщин в период климактерия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(1):66-71. doi: 10.14412/2074-2711-2011-137 [Tyuvina NA. The differential diagnosis and treatment of depressive disorders in menopausal women. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):66-71. doi: 10.14412/2074-2711-2011-137 (In Russ.).]
19. Тювина НА, Воронина ЕО, Балабанова ВВ, Гончарова ЕМ. Взаимосвязь и взаимовлияние менструально-генеративной функции и депрессивных расстройств у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):45-51. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-45-51
20. [Tyuvina NA, Voronina EO, Balabanova VV, Goncharova EM. The relationship and interaction of menstrual and generative function and depressive disorders in women. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):45-51. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-45-51 (In Russ.).]
21. Patten SB, Williams JV, Love EJ. Self-reported depressive symptoms in association with medication exposures among medical inpatients: a cross-sectional study. *Can J Psychiatry*. 1995 Jun;40(5):264-9.
22. Gutierrez F, Navarro A, Padilla S, et al. Prediction of neuropsychiatric adverse events associated with long-term efavirenz therapy, using plasma drug level monitoring. *Clin Infect Dis*. 2005 Dec 1;41(11):1648-53. doi: 10.1086/497835. Epub 2005 Oct 19.
23. Alzoubi KH, Khabour OF, Hassan RE, et al. The effect of genetic polymorphisms of RARA gene on the adverse effects profile of isotretinoin-treated acne patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013 Aug;51(8):631-40. doi: 10.5414/CP201874
24. Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, Sander JW. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2003 May;44(5):659-63. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.05402.x
25. Mula M, Hesdorffer DC, Trimble M, Sander JW. The role of titration schedule of topiramate for the development of depression in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1072-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01799.x. Epub 2008 Oct 24.
26. Galvao-de Almeida A, Quarantini LC, Tartaglioni AG, et al. Serotonin-1A receptor CC genotype is associated with persistent depression related to interferon-alpha in hepatitis C patients. *Gen Hosp Psychiatry*. May-Jun 2014;36(3):255-60. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.12.007. Epub 2013 Dec 24.
27. Cozzolongo R, Porcelli P, Cariola F, et al. Serotonin gene polymorphisms and lifetime mood disorders in predicting interferon-induced depression in chronic hepatitis C. *J Affect Disord*. 2015 Sep 1;183:90-7. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.056. Epub 2015 May 9.

28. Kraus MR, Schäfer A, Schöttker K, et al. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 2008 Apr;57(4):531-6. doi: 10.1136/gut.2007.131607. Epub 2007 Dec 13.
29. Cunha ECM, Behrendorf MF, Bavaresco V, et al. Genotype 1 of hepatitis C virus increases the risk of major depression: a 12 week prospective study. *Gen Hosp Psychiatry*. Jul-Aug 2015;37(4):283-7. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2015.03.016. Epub 2015 Mar 31.
30. Whale R, Fialho R, Rolt M, et al. Psychomotor retardation and vulnerability to interferon alpha induced major depressive disorder: Prospective study of a chronic hepatitis C cohort. *J Psychosom Res*. 2015 Dec;79(6):640-5. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.06.003. Epub 2015 Jun 18.
31. Hamad T. Relationship between psychotropic drugs and pediatric suicidality: review and evaluation of clinical data. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065bl-10-TAB08-Hammads-Review.pdf> (accessed 2020 May 19).
32. Yudofsky SC. β -Blockers and Depression: The Clinician's Dilemma. *JAMA*. 1992 Apr 1;267(13):1826-7. doi: 10.1001/jama.1992.03480130142042
33. Pedrol E, Llibre JM, Tasiar M, et al. Outcome of neuropsychiatric symptoms related to an antiretroviral drug following its substitution by nevirapine: the RELAX study. *HIV Med*. 2015 Nov;16(10):628-34. doi: 10.1111/hiv.12298. Epub 2015 Aug 4.
34. Zdzilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, et al. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology*. 2000 Jun;31(6):1207-11. doi: 10.1053/jhep.2000.7880
35. Victoroff JJ, Benson F, Engel J, et al. Interictal depression in patients with medically intractable complex partial seizures: electroencephalography and cerebral metabolic correlates. *Ann Neurol*. 1990;28:221.
36. Gleason OC, Yates WR, Isbell MD, Philipsen MA. An open-label trial of citalopram for major depression in patients with hepatitis C. *J Clin Psychiatry*. 2002 Mar;63(3):194-8. doi: 10.4088/jcp.v63n0304
37. Hauser P, Khosla J, Aurora H, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry*. 2002;7(9):942-7. doi: 10.1038/sj.mp.4001119
38. Chen WC, Lai HC, Su WP, et al. Bupropion for interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis C viral infection: an open-label study. *Psychiatry Investig*. 2015 Jan;12(1):142-5. doi: 10.4306/pi.2015.12.1.142. Epub 2015 Jan 12.
39. Camacho A, Ng B. Methylphenidate for alpha-interferon induced depression. *J Psychopharmacol*. 2006 Sep;20(5):687-9. doi: 10.1177/0269881106063134. Epub 2006 Mar 13.
40. Malek-Ahmadi P, Prabhu F. Venlafaxine for treatment of interferon alfa-induced depression. *Ann Pharmacother*. 2006 Nov;40(11):2075. doi: 10.1345/aph.1H133. Epub 2006 Oct 17.
41. Patten SB. Psychopharmacology for the clinician psychopharmacologie pratique. *J Psychiatry Neurosci*. 2001 Jan;26(1):66.
42. Davidson J. Seizures and bupropion: a review. *J Clin Psychiatry*. 1989 Jul;50(7):256-61.
43. Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 10:S21-47. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00884.x
44. Sabet-Sharghi F, Hutzler JC. Prophylaxis of steroid-induced psychiatric syndromes. *Psychosomatics*. Winter 1990;31(1):113-4. doi: 10.1016/S0033-3182(90)72233-5
45. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*. 2001 Mar 29;344(13):961-6. doi: 10.1056/NEJM200103293441303
46. Ehret M, Sobieraj DM. Prevention of interferon-alpha-associated depression with antidepressant medications in patients with hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014 Feb;68(2):255-61. doi: 10.1111/ijcp.12268. Epub 2013 Dec 22.
47. Hou XJ, Xu JH, Wang J, Yu YY. Can antidepressants prevent pegylated interferon- α /ribavirin-associated depression in patients with chronic hepatitis C: meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials? *PLoS One*. 2013 Oct 30;8(10):e76799. doi: 10.1371/journal.pone.0076799. eCollection 2013.
48. Udina M, Hidalgo D, Navines R, et al. Prophylactic antidepressant treatment of interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2014 Oct;75(10):e1113-21. doi: 10.4088/JCP.13r08800

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
2.12.2020/21.01.2021/25.01.2021

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.

Эбзеева Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>
Остроумова О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>
Батюкина С.В. <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>
Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247x>
Кочетков А.И. <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>
Кириченко А.А. <https://orcid.org/0000-0001-8364-7472>

Расстройства тревожно-депрессивного спектра на фоне COVID-19: возможности терапии

Медведев В.Э.

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, корп. 3

В ходе обследования пациентов, перенесших коронавирус, обнаруживается прямое и опосредованное негативное влияние COVID-19 на нервную систему. Среди опосредованных субъективно значимых стрессогенных факторов пандемии особое значение имеют длительная потенциальная угроза жизни, продолжительные карантинные меры с самоизоляцией, отсутствие устойчивого иммунитета, ограничение доступа к медицинским услугам и др.

На фоне пандемии отмечается увеличение частоты депрессивных (до 53,5%), тревожных (до 50,9%) и смешанных тревожно-депрессивных расстройств.

При проведении психофармакотерапии пациентам с COVID-19 предпочтение следует отдавать препаратам не только с минимально выраженными нежелательными эффектами и неблагоприятными лекарственными взаимодействиями, но и с наличием дополнительных терапевтических прокогнитивных и соматотропных свойств, подобных выявленным у антидепрессанта флувоксамина.

Ключевые слова: пандемия; COVID-19; тревожно-депрессивные расстройства; терапия; антидепрессанты; флувоксамин; Феварин.

Контакты: Владимир Эрнстович Медведев; medvedev_ve@rudn.university

Для ссылки: Медведев ВЭ. Расстройства тревожно-депрессивного спектра на фоне COVID-19: возможности терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):111–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116

Anxiety and depression in COVID-19: treatment options

Medvedev V.E.

Department of Psychiatry, Psychotherapy, and Psychosomatic Pathology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow
6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russia

During the examination of post-COVID patients, a direct and indirect negative effect of COVID-19 on the nervous system is found. Among the mediated subjectively significant stress factors of the pandemic, a potential long-term threat to life, prolonged quarantine measures with self-isolation, lack of stable immunity, restriction of access to medical services, etc. are of particular importance.

An increased frequency of depression (up to 53.5%), anxiety (up to 50.9%), and mixed anxiety/depressive disorders were reported during the pandemic.

Psychopharmacotherapy in patients with COVID-19 should include drugs not only with minimally expressed undesirable effects and adverse drug interactions but also with the presence of additional therapeutic procognitive and somatotrophic properties, similar to those identified in the antidepressant fluvoxamine.

Keywords: pandemic; COVID-19; anxiety/depressive disorders; treatment; antidepressants; fluvoxamine; Fevarin.

Contacts: Vladimir Ernstovich Medvedev; medvedev_ve@rudn.university

For reference: Medvedev V.E. Anxiety and depression in COVID-19: treatment options. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(2):111–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116

Накопление научных данных о влиянии пандемии COVID-19 и вирусной инфекции на психическое здоровье людей позволяет провести анализ факторов риска, структуры и динамики развивающихся психопатологических расстройств, а также начать разработку эффективных дифференцированных методов их лечения с использованием психофармакологических средств и психотерапии.

В ходе обследования переболевших коронавирусной инфекцией пациентов обнаруживается негативное влияние COVID-19 на нервную систему. В частности, многократно подтверждена его способность вызывать каскад реактивных воспалительных процессов в ЦНС, способствовать развитию тромбоза сосудов и тромбоэмболии, ги-

поксии с острым респираторным дистресс-синдромом и дыхательной недостаточностью [1–3].

При COVID-19 известны случаи некротизирующего геморрагического энцефалита, манифестации синдрома Гийена–Барре и болезни Паркинсона [4, 5], а также целого ряда гетерогенных психических расстройств [6, 7], которые, в свою очередь, могут являться предикторами снижения иммунитета и повышения вероятности неблагоприятного течения вирусной инфекции [8]. Этому способствует и то, что у пациентов с психическими расстройствами соматические заболевания (метаболический синдром, сахарный диабет, сердечно-сосудистая и легочная патология [9]), являющиеся факторами риска развития тяжелых

форм COVID-19, встречаются в 2,5 раза чаще, чем у населения в целом [10].

Факторы риска

Среди возможных причин столь частой коморбидности у пациентов с психическими расстройствами описываются специфические когнитивные нарушения, стигматизация, снижение инстинкта самосохранения, недостаточная критичность, плохая комплаентность, сопровождающаяся нарушениями режима самоизоляции и несоблюдением санитарных правил [7]. В результате такие больные более склонны к развитию осложнений, имеют худший прогноз при любом соматическом заболевании и повышенную вероятность госпитализации.

Опосредованное субъективно значимое стрессогенное влияние коронавируса обуславливается наличием длительной потенциальной угрозы жизни, преобладанием в клинической картине неспецифических симптомов инфекции с возможностью ее бессимптомной передачи и носительства, отсутствием продолжительного устойчивого иммунного ответа, эффективного патогенетического лечения и мер профилактики, ограничением доступа к медицинским услугам в связи с другим соматическим или психическим заболеванием, а также ухудшением материального благополучия на фоне пандемии [11, 12].

Отдельно следует указать, что карантинные меры с самоизоляцией разной продолжительности и степени выраженности расцениваются как самостоятельный стрессогенный фактор [13]. Так, по данным N. Panchal [14], более высокая доля людей в изоляции (47%) сообщают о негативных последствиях для психического здоровья, вызванных беспокойством и стрессом, связанным с коронавирусом, чем среди тех, кто не был в изоляции (37%).

Распространенность

На фоне текущей пандемии отмечается увеличение числа случаев диагностики депрессивных (ДР), тревожных (ТР) и тревожно-фобических (ТФР; нозофобии), панических (ПР), тревожно-депрессивных (ТДР) и посттравматических стрессовых (ПТСР) расстройств (см. таблицу) [15–20].

J. Bueno-Notivo и соавт. [21] в метаанализе 12 исследований указывают на почти семикратный (в сравнении

с 2017 г.) рост распространенности депрессий в период пандемии и карантина в общей популяции. При этом распространенность депрессии варьирует от 7,45 до 48,3% ($I^2=99,60\%$; $p<0,001$) в разных выборках, а общая распространенность составляет около 25%.

Отрицательная динамика распространенности ТР, ДР и ТДР описывается и B.J. Schwartz [22]. Так, только за три летних месяца 2020 г. частота выявления симптомов ДР в США увеличилась на 3,7% (с 24,7 до 28,4%), ТР и ТДР — на 5,6% (с 29,6 до 35,2% и с 34,5 до 40,1% соответственно).

Следует заметить, что у пациентов, перенесших COVID-19, несмотря на реконвалесценцию, частота выявления ДР и ТР снижается незначительно и составляет сразу после выписки 14,9–30,4%, а спустя 6 мес — 17–23% [4, 5, 23]. При этом у части больных наблюдается присоединение симптомов инсомнии (26%), ПТСР (30%; в том числе с абортивными бредовыми идеями), астении (63%) в совокупности дающих клиническую картину «посткоронавирусного синдрома» [20, 24].

Таким образом, с учетом поправок на среднюю распространенность психических расстройств, имеющиеся данные свидетельствуют о значительном негативном воздействии пандемии и коронавирусной инфекции на психическое здоровье, которое затрагивает почти треть населения планеты.

Проблемы терапии

Очевидно, что в сложившейся ситуации все больные нуждаются в более пристальном внимании со стороны лечащих врачей-психиатров, включая проведение санитарно-просветительной и психообразовательной работы с разъяснением необходимости соблюдения режима самоизоляции и профилактических санитарно-гигиенических мероприятий, а также с противодействием негативному информационному фону. Пациенты должны получать объективную информацию в доступной для понимания форме с учетом их возраста и тяжести состояния [25–29].

Увеличение числа клинических случаев психических расстройств и вынужденное ограничение доступа к квалифицированной психиатрической помощи приводят к появлению новых форм оказания специализированной помощи: накапливается опыт проведения телепсихиатрических консультаций и когнитивно-поведенческой психотерапии для лечения ТР и ДР [26–29].

Распространенность психических расстройств на фоне пандемии, по данным литературы [21–32], %

Prevalence of psychiatric disorders during the pandemic, according to published data [21–32], %

Расстройство	Весь мир	Италия	Великобритания	Турция	Иран	США	Австралия	КНР	Гонконг	Тайвань
Употребление психоактивных веществ	—	—	12	—	—	13,3	26,6	—	—	—
ПТСР	30,4–32	37	—	—	—	26,3	—	—	—	—
Депрессия	10,5–32,6	17,3	17	23,6	17,2–53,5	24,7–28,4	—	10,6–45	19	—
Суицидальные мысли	—	—	—	—	—	10,7	—	—	—	10,8
Тревога	12–36	20,8	—	45,1	6,3–50,9	29,6–50	—	12,5–34,7	14	—
Инсомния	12–42	7,3	—	—	17,5–37	36	40,7	23,6–45,5	—	55,8

Еще одной практической проблемой медицинской практики становится подбор эффективных психофармакологических средств для купирования и профилактики ТР и ДР, с учетом необходимости их сочетания с противовирусными препаратами у соматически ослабленных COVID-19 больных.

Некоторые антидепрессанты (миртазапин, миансерин) могут способствовать подавлению активности миелоцитов, увеличению гиповолемии и электролитных нарушений, другие (тразодон, трициклические антидепрессанты) — изменению интервала $Q-T$, повышению вероятности развития жизнеугрожающих сердечных аритмий, в том числе пируэтной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [25, 30].

Анксиолитики, в частности бензодиазепины, снижают мышечный тонус и могут угнетать дыхательную функцию, повышая риск развития пневмонии, а у пожилых пациентов — приводить к нарушению вентиляции легких с повышением в 1,6–2,5 раза риска развития гипостатической пневмонии, а также к атаксии и падениям с получением травм и переломов [25, 31].

Обладающие противотревожным эффектом габапентин и прегабалин повышают риск развития пневмонии и тяжелой дыхательной недостаточности, особенно при сочетании с анальгетиками, снотворными и антигистаминными средствами [10, 25, 32].

Таким образом, выбор психотропного препарата должен определяться спектром его соматотропной активности и вызываемыми побочными явлениями, также следует учитывать соматическое состояние пациента. Все средства должны назначаться в строгом соответствии с имеющимися к ним показаниями и противопоказаниями, с соблюдением предписанного режима дозирования, а также с учетом возрастных особенностей.

Применение флувоксамина

В связи с этим обращают на себя внимание данные об эффективности применения и механизмах действия флувоксамина (Феварин®) — антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) с анксиолитическими свойствами [9, 33–36], обуславливающими возможность использования этого препарата для лечения ТДР во время пандемии COVID-19.

Феварин® (fluvoxamine maleate) является единственным препаратом из группы СИОЗС, имеющим моноциклическую структуру (см. рисунок).

Механизм действия флувоксамина связан с избирательным ингибированием обратного захвата серотонина нейронами головного мозга и характеризуется минимальным влиянием на норадренергическую передачу. Флувоксамин обладает незначительной способностью связываться

с α -адренергическими, β -адренергическими, гистаминергическими, мускариновыми холинергическими, дофаминергическими или серотонинергическими рецепторами.

В настоящее время эффективность флувоксамина объясняется не только его способностью ингибировать обратный захват серотонина, но и рядом уникальных для антидепрессантов фармакологических свойств.

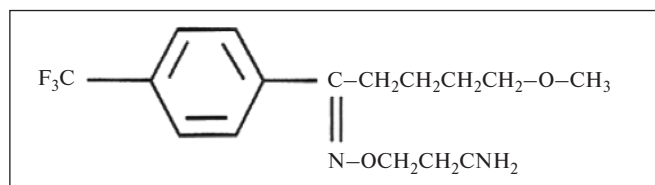
Во-первых, флувоксамин имеет свойства агониста и высокое сродство к $\sigma 1$ -рецепторам [37–39]. В экспериментах на животных тропность к $\sigma 1$ -рецепторам позволяет препарату эффективно уменьшать системное и местное воспаление, ограничивать секрецию воспалительных цитокинов и предотвращать развитие цитокинового шторма, снижая тем самым вероятность неблагоприятного исхода при экспериментальном сепсисе [37, 40]. Также на животных показано, что стимулирующее действие на $\sigma 1$ -рецепторы связано с нейрогенезом (нейропластический эффект), снижением тревожной симптоматики, улучшением памяти и обучаемости, уменьшением стрессовой и обсессивно-компульсивной симптоматики. В эксперименте показатели сродства флувоксамина к $\sigma 1$ -рецепторам в головном мозге человека превышают аналогичные параметры сертралина, флуоксетина и пароксетина в 2; 5 и 20 раз соответственно [41].

Во-вторых, флувоксамин является ингибитором катаболизма ферментами системы цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2C19) в печени мелатонина, что значительно повышает концентрацию последнего в плазме крови и способствует нормализации сна у пациентов с депрессией [37, 42–45]. При этом считается установленным факт положительного влияния экзогенного (получаемого перорально) мелатонина на течение COVID-19, связанного с мощными антиоксидантными, антисвободнорадикальными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами этого гормона. В настоящее время мелатонин в форме для перорального приема включен во многие национальные протоколы и рекомендации по лечению COVID-19 [43, 46–49].

Отдельно стоит отметить, что флувоксамин реже других СИОЗС вызывает обострение тревоги в начале терапии и характеризуется выраженным анксиолитическим действием как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях, что также имеет существенное значение при лечении пациентов с тревожно-аффективными расстройствами в условиях пандемии [50, 51].

Важную роль в лечении пациентов с депрессией в условиях пандемии может играть также нейропротективная и кардиопротективная активность флувоксамина, зафиксированная в клинической практике и в экспериментальных моделях (например, в моделях ишемии и последующей реперфузии мозга или миокарда, экспериментального аутоиммунного воспаления ЦНС, нейротоксичности, обусловленной воздействием метилendioксиметамфетамина, кетамина, фенциклидина, β -амилоида и др.) [52–54]. Кроме того, флувоксамин оказывает противовоспалительное влияние на эндотелий, что также отчасти определяет кардиопротективное действие препарата [55].

Наконец, важным дополнительным терапевтическим эффектом, имеющим существенное клиническое значение при лечении депрессий у перенесших COVID-19, является наличие у флувоксамина прокогнитивного действия, подтвержденного в многочисленных клинических исследованиях [36, 42, 56].



Структура препарата Феварин® (fluvoxamine maleate)
Fevarin® (fluvoxamine maleate) structure

Флувоксамин на 96% биотрансформируется в печени. В результате образуются по меньшей мере 9 метаболитов, которые выводятся через почки. Два главных метаболита обладают ничтожно малой фармакологической, но не психотропной, активностью; прочие — фармакологически неактивны.

Степень связывания флувоксамина с белками плазмы крови человека меньше, чем у других антидепрессантов из группы СИОЗС, и составляет около 77–80% (*in vitro*), что обуславливает более низкий потенциал взаимодействия с другими лекарственными препаратами.

Период полувыведения препарата (13–15 ч) делает его пригодным для однократной суточной дозировки, он недостаточно велик для того, чтобы представлять опасность при возникновении отрицательных реакций или (в случае необходимости) перехода на другой препарат.

Способность флувоксамина купировать депрессию у пациентов с коморбидной соматической (особенно сердечно-сосудистой) патологией подтверждена на обширном материале. Доказано, что препарат в дозе от 100 мг/сут через 6 нед обеспечивает в среднем 61% улучшение показателей по Шкале Монтгомери–Асберга для оценки депрессии (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS) [57]. Объединенные данные восьми двойных слепых плацебо-контролируемых исследований указывают, что флувоксамин (50–150 мг/сут) при лечении депрессии у пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием не уступает в эффективности антидепрессантам других групп [58, 59].

Анализ безопасности и переносимости флувоксамина основан на базе данных 66 исследований, проведенных по всему миру в общей сложности на 34 587 пациентах. Установлено, что, как и большинство фармакологических препаратов, флувоксамин обладает рядом общих для всех СИОЗС побочных эффектов (тошнота, сухость во рту,

обстипация), общая частота встречаемости которых составляет около 2% [60].

Флувоксамин не оказывает клинически значимого влияния на сердечно-сосудистую систему (сердечный ритм, уровень артериального давления, показатели электрокардиографии) у физически здоровых добровольцев и страдающих депрессией пациентов [59, 61].

Не установлено также каких-либо признаков воздействия препарата на атриовентрикулярную проводимость, на внутрижелудочковый отдел проводящей системы сердца (система Писа–Пуркинье) и, соответственно, на длительность интервала $Q-T$ [62]. Не зарегистрировано влияние препарата на степень тяжести ишемической болезни, изменения сегмента ST , частоту, интенсивность и время возникновения приступов стенокардии [62]. У пациентов же, перенесших инфаркт миокарда и/или имеющих повышенное артериальное давление, напротив, наблюдается улучшение фракции выброса левого желудочка [63].

Заключение

Очевидно, что в условиях пандемии COVID-19 и резкого ухудшения эпидемиологической обстановки, длительных карантинных мер создаются условия для развития ТДР, которые, в свою очередь, способствуют распространению вирусной инфекции и сопряжены с более частым развитием соматических осложнений и неблагоприятной динамикой заболеваний.

При проведении психофармакотерапии пациентам с COVID-19 необходимо внимательно оценивать потенциальную пользу и риски ее применения в аспекте использования препаратов не только с минимально выраженными нежелательными эффектами, но и с наличием дополнительных соматопротективных свойств, например антидепрессанта флувоксамина (Феварин®).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Al-Samkari H, Leaf RK, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020 Jul 23;136(4):489–500. doi: 10.1182/blood.2020006520
2. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020 Jul 9;9(7):1652. doi: 10.3390/cells9071652
3. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec;196:382–94. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.027. Epub 2020 Sep 24.
4. Chana-Cuevas P, Salles-Gandara P, Rojas-Fernandez A, et al. The Potential Role of SARS-COV-2 in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2020 Sep 17;11:1044. doi: 10.3389/fneur.2020.01044. eCollection 2020.
5. Nanda S, Handa R, Prasad A, et al. Covid-19 associated Guillain-Barre Syndrome: Contrasting tale of four patients from a tertiary care cent-re in India. *Am J Emerg Med*. 2020;S0735-6757(20)30823-8. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.029
6. Goldberg JF. Psychiatry's niche role in the COVID-19 pandemic. *J Clin Psychiatry*. 2020 Apr 7;81(3):20com13363. doi: 10.4088/JCP.20com13363
7. 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
8. 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.
9. Медведев ВЭ, Коровякова ЭА, Фролова ВИ, Гушанская ЕВ. Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2019;11(1):131–40. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140
10. Steptoe A, Shankar A, Demakakos P, et al. Social isolation, loneliness, and all cause mortality in older men and women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 Apr 9;110(15):5797–801. doi: 10.1073/pnas.1219686110. Epub 2013 Mar 25.
11. Медведев ВЭ, Доготарь ОА. COVID-19 и психическое здоровье: вызовы и первые выводы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):4–10. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-4-10
12. Медведев ВЭ, Доготарь ОА. COVID-19 and mental health: challenges and first conclusions. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):4–10. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-4-10 (In Russ.).

12. 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 Mar 14;395(10227):912-20. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8. Epub 2020 Feb 26.
13. Ozamiz-Etxebarria N, Dosil-Santamaria M, Picaza-Gorrochategui M, et al. Stress, anxiety, and depression levels in the initial stage of the COVID-19 outbreak in a population sample in the northern Spain. *Cad Saude Publica*. 2020 Apr 30;36(4):e00054020. doi: 10.1590/0102-311X00054020. eCollection 2020.
14. Panchal N. The Implications of COVID-19 for Mental Health and Substance Use. KFF; 2020.
15. Dong L, Bouey J. Public Mental Health Crisis during COVID-19 Pandemic, China. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul;26(7):1616-8. doi: 10.3201/eid2607.200407. Epub 2020 Jun 21.
16. Choi EH, Hui BH, Wan EF. Depression and Anxiety in Hong Kong during COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 25;17(10):3740. doi: 10.3390/ijerph17103740
17. Stein MB. COVID-19 and Anxiety and Depression in 2020. *Depress Anxiety*. 2020 Apr;37(4):302. doi: 10.1002/da.23014
18. Yang Y, Li W, Zhang Q, et al. Mental health services for older adults in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr;7(4):e19. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30079-1. Epub 2020 Feb 19.
19. Novel coronavirus (2019-nCoV): strategic preparedness and response plan Feb 3, 2020. World Health Organization, 2019 [cited 2020 Feb 7]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/srp-04022020.pdf>
20. World Health Organization. Mental Health and Psychosocial Considerations During COVID-19 Outbreak. 2020: Available from: <https://who.sprinklr.com/>
21. Bueno-Notivol J, Gracia-Garcia P, Olaya B, et al. Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *Int J Clin Health Psychol*. 2020 Jan-Apr;21(1):100196. doi: 10.1016/j.ijchp.2020.07.007. Epub 2020 Aug 31.
22. Schwartz BJ. New APA survey on public anxiety over COVID-19. High Anxiety in America Over COVID-19. *Medscape*. Mar 28, 2020.
23. Yesilkaya UH, Balcioglu YH, Sahin S. Reissuing the sigma receptors for SARS-CoV-2. *J Clin Neurosci*. 2020 Oct;80:72-3. doi: 10.1016/j.jocn.2020.08.014. Epub 2020 Aug 11.
24. Петрова НН, Морозов ПВ, Маркин АВ и др. Пандемия COVID-19: актуальные вызовы времени, а также новейшие данные к вопросу рационального выбора психофармакотерапии у пациентов с SARS-CoV-2. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2020;(6):8-24.
- [Petrova NN, Morozov PV, Markin AV, et al. The COVID-19 pandemic: challenges of our times, with discussion on the latest data regarding an issue of rational psychopharmacotherapy choices in patients with SARS-CoV-2 infection. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2020;(6):8-24 (In Russ.)].
25. Мосолов СН. Актуальные задачи психиатрической службы в связи с пандемией COVID-19. *Современная терапия психических расстройств*. 2020;(2):26-32. doi: 10.21265/PSYPH.2020.53.59536 [Mosolov SN. Psychiatric Services Strategies During the COVID-19 Pandemic. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2020;(2):26-32. doi: 10.21265/PSYPH.2020.53.59536 (In Russ.)].
26. American Psychiatric Association (APA). Telepsychiatry Practice Guidelines. Epub April 23 2020. Available from: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/telepsychiatry/blog/apa-resources-on-telepsychiatry-and-covid-19>
27. Doarn CR. Telemedicine and psychiatry: a natural match. *mHealth*. 2018 Dec 19;4:60. doi: 10.21037/mhealth.2018.12.04. eCollection 2018.
28. Duan L, Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr;7(4):300-2. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30073-0. Epub 2020 Feb 19.
29. Liu S, Yang L, Zhang C, et al. Online mental health services in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr;7(4):e17-e18. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30077-8. Epub 2020 Feb 19.
30. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020 May 1;318(5):H1084-H1090. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2020. Epub 2020 Mar 31.
31. Медведев ВЭ. Лечение тревожных и тревожно-депрессивных расстройств фабомотизолом (афобазол) в кардиологической практике. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2015;(5-6):34-41. [Medvedev VE. Afobazol in treatment of anxiety and mixed anxiety and depressive disorders in patients with cardiovascular diseases. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2015;(5-6):34-41 (In Russ.)].
32. Медведев ВЭ. Прегабалин в психоневрологической практике: тревога, боль, эпилепсия. *Медицинский альманах*. 2017;5(50):62-4. [Medvedev VE. Pregabalin in neuropsychiatric practice: anxiety, pain, epilepsy. *Meditsinskiy almanakh*. 2017;5(50):62-4 (In Russ.)].
33. Медведев ВЭ. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(11):109-17. doi: 10.17116/jnevro201811811109
- [Medvedev VE. Efficacy and tolerability of contemporary antidepressants: results of network meta-analyses and Russian experience. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(11):109-17. doi: 10.17116/jnevro201811811109 (In Russ.)].
34. Медведев ВЭ, Тер-Исраелян АЮ, Фролова ВИ и др. Оптимизация терапии психических расстройств с мультисиндромальной клинической картиной. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2020;(1):23-7. [Medvedev VE, Ter-Israyelyan AYU, Frolova VI, et al. Optimization of the treatment of mental disorders with a multisyndromic clinical picture. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2020;(1):23-7 (In Russ.)].
35. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Тер-Исраелян АЮ и др. Терапия депрессивных расстройств, протекающих с циркануальными ритмами. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2018;20(5):38-43. [Medvedev VE, Frolova VI, Ter-Israyelyan AYU, et al. Treatment of depressive disorders with circannual rhythm. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2018;20(5):38-43 (In Russ.)].
36. Усов ГМ. Фармакотерапия обсессивно-компульсивного расстройства: фокус на флувоксамин (обзор литературы). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2020;(4):7-13. [Usov GM. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: a focus on fluvoxamine (literature review). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2020;(4):7-13 (In Russ.)].
37. Медведев ВЭ. Сигма-рецепторы: роль в лечении аффективных расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2012;4(2):105-7. doi: 10.14412/2074-2711-2012-395 [Medvedev VE. Sigma receptors: their role in the treatment of affective disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):105-7. doi: 10.14412/2074-2711-2012-395 (In Russ.)].
38. Narita N, Hashimoto K, Tomitaka S, Minabe Y. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of sigma receptors in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 1996 Jun 20;307(1):117-9. doi: 10.1016/0014-2999(96)00254-3
39. Albayrak Y, Hashimoto K. Sigma-1 Receptor Agonists and Their Clinical Implications in Neuropsychiatric Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2017;964:153-61. doi: 10.1007/978-3-319-50174-1_11
40. Rosen DA, Seki SM, Fernandez-Castaneda A, et al. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med*. 2019 Feb 6;11(478):eaau5266. doi: 10.1126/scitranslmed.aau5266
41. Schön MP, Berking C, Biedermann T, et al. COVID-19 and immunological regulations – from basic and translational aspects to clinical implications. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020 Aug;18(8):795-807. doi: 10.1111/ddg.14169. Epub 2020 Aug 6.

42. Anderson G, Reiter RJ. Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and otherviral infections. *Rev Med Virol.* 2020 May;30(3):e2109. doi: 10.1002/rmv.2109. Epub 2020 Apr 21.
43. Gimenez VM, Inserra F, Tajer CD, et al. Lungs as target of COVID-19 in-fec-tion: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci.* 2020 Aug 1;254:117808. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117808. Epub 2020 May 15.
44. Härtter S, Grözinger M, Weigmann H, et al. Increased bioavailability of oral melatonin after fluvoxamine coadministration. *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Jan;67(1):1-6. doi: 10.1067/mcp.2000.104071
45. Öztürk G, Akbulut KG, Güney S. Melatonin, aging, and COVID-19: Could melatonin be beneficial for COVID-19 treat-ment in the elderly? *Turk J Med Sci.* 2020 Oct 22;50(6):1504-12. doi: 10.3906/sag-2005-356
46. Медведев ВЭ. Флувоксамин (Феварин) в терапии расстройств обсессивно-компульсивного спектра. *Журнал психиатрии и психофармакотерапии.* 2015;(1):44-9. [Medvedev VE. Fluvoxamine (Luvox) in the treatment of disorders obsessive-compulsive spectrum. *Zhurnal psikiatrii i psikhofarmakoterapii.* 2015;(1):44-9 (In Russ.)].
47. Garcia IG, Rodriguez-Rubio M, Mariblanca AR, et al. A randomized multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of melatonin in the prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in high-risk contacts (MeCOVID Trial): Astructured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020 Jun 3;21(1):466. doi: 10.1186/s13063-020-04436-6
48. Härtter S, Wang X, Weigmann H, et al. Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. *J Clin Psychopharmacol.* 2001 Apr;21(2):167-74. doi: 10.1097/00004714-200104000-00008
49. Von Bahr C, Ursing C, Yasui N, et al. Fluvoxamine but not citalopram increases serum melatonin in healthy subjects — an indication that cytochrome P450 CYP1A2 and CYP2C19 hydroxylate melatonin. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 May;56(2):123-7. doi: 10.1007/s002280050729
50. Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2010 Apr;25(3):193-200. doi: 10.1002/hup.1106
51. Stahl StM. Stahl's Essential Psychopharmacology (Neuroscientific Basis and Practical Application). 4th ed. Cambridge University Press; 2013.
52. Zhang R, Wang X, Ni L, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* 2020 Jun 1;250:117583. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117583. Epub 2020 Mar 23.
53. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Епифанов АВ. Новые возможности фармакотерапии психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;(9):30-7. [Medvedev VE, Frolova VI, Yepifanov AV. New possibilities of pharmacotherapy in cardiovascular patients with mental disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2014;(9):30-7 (In Russ.)].
54. Медведев ВЭ, Чобану ИК, Фролова ВИ и др. Эффективность психофармакотерапии и психотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Архив в внутренней медицины.* 2013;(5):61-6. [Medvedev VE, Chobanu IK, Frolova VI, et al. Efficiency of psychopharmacotherapy and psychotherapy in patients with cardiovascular diseases. *Arkhiv vnutrenney meditsiny.* 2013;(5):61-6. (In Russ.)].
55. Lekakis J, Ikonomidis I, Papoutsis Z, et al. Selective serotonin re-uptake inhibitors decrease the cytokine-induced endothelial adhesion molecule expression, the endothelial adhesiveness to monocytes and the circulating levels of vascular adhesion molecules. *Int J Cardiol.* 2010 Mar 4;139(2):150-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.10.010. Epub 2008 Nov 11.
56. Медведев ВЭ. Терапия тревожно-депрессивных расстройств у больных терапевтического профиля. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2015;(1):21-30. [Medvedev VE. Therapy of anxiety-depressive disorders in patients with a therapeutic profile. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2015;(1):21-30 (In Russ.)].
57. Laird LK, Lydiard RB, Morton WA, et al. Cardiovascular effects of imipramine, fluvoxamine, and placebo in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry.* 1993 Jun;54(6):224-8.
58. Wakelin JS. Fluvoxamine in the treatment of the older depressed patient; double-blind, placebo-controlled data. *Int Clin Psychopharmacol.* 1986 Jul;1(3):221-30. doi: 10.1097/00004850-198607000-00005
59. Ohtani H, Odagiri Y, Sato H, et al. A Comparative Pharmacodynamic Study of the Arrhythmogenicity of Antidepressants, Fluvoxamine and Imipramine. *Biol Pharm Bull.* 2001 May;24(5):550-4. doi: 10.1248/bpb.24.550
60. Otsubo T, Akimoto Y, Yamada H, et al. A comparative study of the efficacy and safety profiles between fluvoxamine and nortriptyline in Japanese patients with major depression. *Pharmacopsychiatry.* 2005 Jan;38(1):30-5. doi: 10.1055/s-2005-837769
61. Rechlin T. The effect of amitriptyline, doxepin, fluvoxamine, and paroxetine treatment on heart rate variability. *J Clin Psychopharmacol.* 1994 Dec;14(6):392-5. doi: 10.1097/00004714-199412000-00004
62. Pragen J. The Cardiotropic Effect of Antidepressants. A Comparison with Fluvoxamine. *Adv Pharmacother.* 1986;2:133-50.
63. Nemeroff ChB, Ninan PhT, Ballenger J, et al. Double-blind multicenter comparison of fluvoxamine versus sertraline in the treatment of depressed outpatients. *J Depres.* 1995;3:163-9. doi: 10.1002/depr.3050030402

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.02.2020/23.03.2021/27.03.2021

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. 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 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 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.

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

Лекарственно-индуцированная гиперсомния

Остроумова Т.М.¹, Остроумова О.Д.^{1,2}, Филиппова А.В.², Гусева Т.Ф.³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Дневная сонливость может быть проявлением различных соматических, неврологических и психических заболеваний, а также развиваться при злоупотреблении и/или отмене различных лекарственных средств (ЛС). Вызванная приемом ЛС дневная сонливость расценивается как лекарственно-индуцированная гиперсомния (ЛИГ). ЛИГ относится к числу наиболее часто регистрируемых эффектов и/или побочных эффектов ЛС. Распространенность ЛИГ варьирует в широких пределах и может достигать 75% на фоне применения отдельных препаратов. Факторы риска ЛИГ, как и при многих других лекарственно-индуцированных заболеваниях и синдромах, включают пожилой и старческий возраст, нарушение метаболизма ЛС, концентрацию ЛС в сыворотке крови, способ и кратность введения ЛС, разовые и суточные дозы ЛС и др. ЛИГ могут возникать как на фоне приема ЛС, вызывающих седацию, так и на фоне отмены психостимуляторов и других активирующих психотропных ЛС. Наиболее часто развитие ЛИГ ассоциировано с приемом леводопы-карбидопы, антипсихотиков, антидепрессантов. Патогенез ЛИГ сложен, связан с многими факторами, механизмом действия отдельных ЛС и наличием сопутствующих заболеваний. В статье обсуждаются оценка риска развития ЛИГ на фоне различных ЛС, диагностика и тактика ведения подобных пациентов.

Ключевые слова: гиперсомния; лекарственно-индуцированная гиперсомния; лекарственные средства; нежелательные лекарственные реакции; побочные эффекты.

Контакты: Татьяна Максимовна Остроумова; t.ostroumova3@gmail.com

Для ссылки: Остроумова ТМ, Остроумова ОД, Филиппова АВ, Гусева ТФ. Лекарственно-индуцированная гиперсомния. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):117–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-117-122

Drug-induced hypersomnia

Ostroumova T.M.¹, Ostroumova O.D.^{1,2}, Filippova A.V.², Guseva T.F.³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow; ³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow
¹8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Str., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³20, Delegatskaya Str., Build. 1, Moscow 127473, Russia

Daytime somnolence may be a symptom of different somatic, neurological and psychiatric diseases and develop due to abuse and/or discontinuation of various medications. Drug-induced hypersomnia (DIH) is defined as hypersomnolence caused by the intake of multiple drugs. DIH is one of the most frequently reported effects and/or side effects of drugs. DIH prevalence varies widely and can be as high as 75% in patients receiving specific medications. DIH risk factors include elderly and senile age, impaired drug metabolism, serum drug concentration, method and frequency of drug administration, single and daily doses of drugs, etc., as in many other drug-induced diseases and syndromes. DIH can occur both due to sedative agents administration and withdrawal of psychostimulants and other activating psychotropic medications. Most often, the development of DIH is associated with the use of levodopa-carbidopa, antipsychotics, antidepressants. The pathogenesis of DIH is complex and multifactorial and is associated with the mechanism of action of individual drugs and the presence of concomitant diseases. The article discusses the risk assessment of DIH development due to various medications, diagnosis and management tactics of patients with DIH.

Keywords: hypersomnia; drug-induced hypersomnia; medication; adverse drug reaction; side effects.

Contacts: Tatiana Maksimovna Ostroumova; t.ostroumova3@gmail.com

For reference: Ostroumova TM, Ostroumova OD, Filippova AV, Guseva TF. Drug-induced hypersomnia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(2):117–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-117-122

Повышенная сонливость в течение дня — довольно частая жалоба среди пациентов любого возраста. Несмотря на то что недостаток ночного сна является основной и самой очевидной причиной подобных жалоб, необходимо помнить, что дневная сонливость может служить проявлением различных соматических, неврологических и психических

заболеваний, а также быть вызвана злоупотреблением различными лекарственными средствами (ЛС) и/или их отменой. Патологическую дневную сонливость принято обозначать термином «гиперсомния» [1, 2]. Лекарственно-индуцированные гиперсомнии (ЛИГ) относятся к числу наиболее часто регистрируемых эффектов и/или побочных эффектов

ЛС. Наличие ЛИГ имеет значительные негативные личные и социальные последствия для пациента, включая увеличение риска дорожно-транспортных происшествий [3]. Согласно Международной классификации нарушений сна 3-го пересмотра ЛИГ выделяют в отдельную группу — «Гиперсомния при приеме лекарственных или других препаратов» [1, 2]. ЛИГ характеризуются увеличением продолжительности ночного сна, сонливостью в дневное время или внезапными дневными засыпаниями [2].

Диагностические критерии ЛИГ следующие (необходимо наличие всех критериев) [2]:

1. Ежедневные периоды непреодолимой сонливости или дневного сна отмечаются в течение как минимум 3 мес.
2. Дневная сонливость развивается как следствие приема лекарственных или иных препаратов либо активирующих препаратов/субстанций.
3. Симптомы не объясняются наличием другого нелеченого расстройства сна, соматическим или неврологическим заболеванием либо психическим расстройством.

ЛИГ могут возникать как на фоне приема ЛС, вызывающих седацию, так и при отмене психостимуляторов и других активирующих психотропных ЛС. При этом если психостимуляторы применялись для терапии другого заболевания, сопровождающегося гиперсомнией (например, нарколепсии), то диагноз ЛИГ не устанавливается.

Существует большое количество групп ЛС, прием которых ассоциируется с развитием ЛИГ: бензодиазепины, трициклические и тетрациклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), антигистаминные препараты, нейролептики и др. (см. таблицу).

Распространенность и факторы риска

В общей популяции гиперсомнии встречаются у 4–6% людей, а среди лиц, имеющих другие нарушения сна, их распространенность может достигать 30%. Гиперсомнии чаще встречаются у мужчин, возможно, в связи с более частой распространенностью у них синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [8]. Распространенность ЛИГ неизвестна, имеются лишь данные о ее развитии на фоне приема различных ЛС (см. таблицу). Так, например, на фоне приема клонидина и метилдопы она может достигать 75%, а при приеме ламотриджина — всего 5% [8].

Факторы риска ЛИГ недостаточно изучены. Однако, как и при многих других лекарственно-индуцированных заболеваниях и синдромах, к ним можно отнести пожилой и старческий возраст, нарушение метаболизма ЛС в печени у пациентов с заболеваниями печени, нарушенное выведение ЛС у пациентов с болезнями почек, фармакокинетические свойства самих ЛС, позволяющие проникать через гематоэнцефалический барьер, концентрация ЛС в сыворотке крови, способ и кратность введения ЛС, разовые и суточные дозы ЛС [7].

ЛС, вызывающие ЛИГ, и механизмы развития гиперсомнии

ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИГ, а также механизмы развития последних суммированы в таблице. Перейдем к рассмотрению отдельных классов препаратов.

Снотворные ЛС

Бензодиазепиновые и, в меньшей степени, небензодиазепиновые снотворные средства (Z-препараты) могут приводить к развитию ЛИГ. Хотя Z-препараты обладают менее выраженным седативным эффектом по сравнению с бензодиазепинами, имеются данные о развитии ЛИГ на фоне их применения, особенно при приеме высоких доз золпидема (70–390 мг) [9].

Также следует учитывать, что бензодиазепиновые снотворные препараты могут усиливать симптомы различных расстройств движений во сне (например, синдрома периодических движений конечностей), приводя таким образом к сонливости в дневное время [10].

Антидепрессанты

Наиболее часто ЛИГ встречаются на фоне приема седативных антидепрессантов: трициклических (амитриптилин [11] и имипрамин [12]) и тетрациклических (тразодон [13] и мirtазапин [14]). Так, по данным Кокрейновского обзора [11], риск нарушений сна (включая ЛИГ) на фоне применения амитриптилина в 5,5 раза выше по сравнению с плацебо. В связи с седативным эффектом данных ЛС их довольно часто используют для лечения инсомнии, однако следует помнить, что они обладают достаточно длительным периодом полувыведения (около 7–30 ч) и, соответственно, могут приводить к ЛИГ в дневное время [15].

Реже ЛИГ вызывают СИОЗС (пароксетин, флуоксетин и др.) и СИОЗСН [14–16]. Подобные нежелательные лекарственные реакции (НЛР) чаще встречаются у пожилых пациентов [16].

Антипсихотики

Механизм развития ЛИГ на фоне применения антипсихотических препаратов наиболее вероятно связан не с влиянием на дофаминовые D2-рецепторы, а с антагонизмом к гистаминовым, α_1 -адренергическим или 5HT₂-рецепторам [15]. Среди антипсихотиков наибольшим седативным эффектом обладает клозапин. К ЛС с умеренной выраженностью седативного эффекта относят кветиапин, оланзапин и хлорпромазин, а наименьшим седативным эффектом обладают рисперидон, галоперидол, арипипразол и zipрасидон [17]. С другой стороны, в исследовании CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) [18] не было выявлено статистически значимых различий по частоте встречаемости ЛИГ среди пациентов, получавших оланзапин, кветиапин, рисперидон, перфеназин или zipрасидон.

Противоэпилептические ЛС

Дневная сонливость является одной из наиболее распространенных НЛР противоэпилептических препаратов [15].

Развитие ЛИГ на фоне применения противоэпилептических ЛС, вызывающих блокаду натриевых каналов (карбамазепин, фенитоин и др.), встречается не так часто, как при применении барбитуратов. Кроме того, многие противоэпилептические средства обладают несколькими механизмами действия, что может обуславливать развитие ЛИГ на фоне их применения. ЛИГ при применении противоэпилептических средств также может за-

ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИГ [4–6]
Medications associated with DIH [4–6]

Фармакологические группы и препараты	Частота, %	Механизмы основного действия	Уровень доказательности
Снотворные препараты (гипнотики)			
Бензодиазепиновые:			
триазолам	10–25	Агонизм	В
флуразепам	10–25	ГАМК-рецепторов	В
Небензодиазепиновые:			
золпидем	Не известна	Агонизм	В
залеплон		ГАМК-рецепторов	В
зопиклон			В
Антидепрессанты			
Трициклические:			
амитриптиллин	20–45	Антагонизм Н1-рецепторов, антихолинергическая активность	А
имипрамин	5–23		А
Тетрациклические:			
миртазапин	10–53	Антагонизм Н1-и 5НТ _{2а} -рецепторов	А
тразодон	8	Антагонизм 5НТ _{2а} -рецепторов	А
Ингибиторы МАО:			
фенелзин	Не известна	Снижение уровней норадреналина, серотонина и дофамина посредством подавления МАО	В
СИОЗС:			
эсциталопрам	4,9–36	Торможение обратного захвата серотонина	А
флувоксамин	14–26		А
флуоксетин	5–18		А
пароксетин	2–21		А
сертралин	7–13		В
СИОЗСН:			
венлафаксин	13–31	Торможение обратного захвата серотонина и норадреналина	А
дулоксетин	12,6		В
Другие:			
доксепин	Нет данных	Торможение обратного нейронального захвата биогенных аминов (норадреналина, серотонина), блокирование центральных Н1-рецепторов, холинолитическая и α1-адренолитическая активность	В
Антипсихотики (нейролептики)			
Галоперидол	25	Антагонизм Н1-рецепторов	А
Тиоридазин	Около 25		А
Хлорпромазин	33		А
Атипичные нейролептики			
Клозапин	52	Антагонизм Н1-рецепторов, агонизм серотониновых рецепторов	А
Рisperидон	17–22,6		А
Палиперидон	17,9		А
Арипипразол	В дозировке 15 мг – 42; различные данные – 18–25		А
Оланзапин	18–31		А
Азенапин	6–10		А
Кветиапин	16–31		А
Зипрасидон	16–24		А
Перфеназин	28		А

висеть от дозировки ЛС, скорости его титрации и количества применяемых препаратов. Так, ЛИГ встречалась статистически значимо чаще при применении руфинамида в дозе 1600 мг/сут [19], топирамата 400–1000 мг/сут [20]. При анализе шести рандомизированных клинических исследований [21] ЛИГ была вторым по частоте встречаемости нежелательным явлением при применении топирамата, а при добавлении к терапии второго противоэпилептического средства она выходила на первое место. В то же время при монотерапии топираматом, особенно при его низкой стартовой дозе (50 мг/сут) и медленной титрации (50 мг/нед), частота развития ЛИГ была ниже [22].

Также следует помнить о том, что дневная сонливость у пациентов с эпилепсией, получающих антиконвульсанты, может быть связана с ночными эпилептическими приступами, несоблюдением правил гигиены сна и наличием сопутствующих нарушений сна (например, СОАС или синдрома беспокойных ног).

Дофаминергические ЛС

Прием агонистов дофаминовых рецепторов рассматривается в качестве одной из причин развития гиперсомнии у пациентов с болезнью Паркинсона [23]. Однако следует помнить о том, что механизм развития дневной сонливости при болезни Паркинсона гораздо более сложен и включает в себя дегенерацию различных структур, необходимых для нормального поддержания цикла «сон–бодрствование», а также тот факт, что до 80% пациентов имеют различные сопутствующие нарушения сна [24].

ЛИГ при приеме дофаминергических ЛС, чаще проявляется в процессе титрования дозы, но может уменьшаться на фоне стабильной дозы. Агонисты дофаминовых рецепторов чаще вызывают приступы дневной сонливости при их комбинации с препаратом леводопы [24].

Другие ЛС

α - и β -адреноблокаторы. ЛИГ наиболее часто развиваются у пациентов, получающих агонисты α_2 -рецепторов центрального действия

Продолжение таблицы
Continuing of Table

(клонидин и метилдопа). Кроме того, β -адреноблокаторы, которые обладают дополнительным α_1 -блокирующим действием (карведилол и лабеталол, последний не зарегистрирован в России), также способны вызывать ЛИГ [25].

Дексаметазон. Имеются данные о развитии как ЛИГ, так и инсомнии у детей, получавших дексаметазон в высоких дозах [26].

Диагностика

Для скрининга дневной сонливости может быть использована Эпвортская шкала сонливости [27]. Объективным методом оценки дневной сонливости является множественный тест латентности сна (тест множественных засыпаний, множественный тест латенции сна). При подозрении на наличие сопутствующих нарушений сна (например, СОАС) показано проведение полисомнографии [28].

Специфических шкал для диагностики ЛИГ не существует, в связи с чем необходим тщательный сбор анамнеза пациента и анализ всех принимаемых им ЛС согласно специальному алгоритму [7, 29]. Для определения причинно-следственных связей между приемом ЛС и развитием гиперсомнии следует использовать Шкалу Наранжо [30].

Тактика ведения

При возникновении ЛИГ наиболее целесообразным действием является отмена вызвавшего ее ЛС. При отмене седативных ЛС (например, бензодиазепиновых гипнотиков, трициклических антидепрессантов) оптимальной стратегией будет постепенная контролируемая отмена. Для предотвращения или ослабления синдрома отмены возможна замена препарата, вызвавшего ЛИГ, на ЛС из другой группы с менее выраженным седативным эффектом [2]. У пациентов с эпилепсией, получающих антиконвульсанты, может быть целесообразным мониторирование концентрации препарата в крови. У пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, снижение дозы леводопы иногда позволяет устранять ЛИГ [24]. Необходимо помнить о том, что в случае выявления и отмены ЛС, вызвавшего ЛИГ, прогноз благоприятен.

Фармакологические группы и препараты	Частота, %	Механизмы основного действия	Уровень доказательности
Противоэпилептические средства (антиконвульсанты)			
Ламотриджин	5	Снижение нейрональной возбудимости по различным механизмам	A
Фенитоин	5–10		A
Топирамат	5–27		A
Леветирацетам	6,3–10		A
Карбамазепин	5–10		A
Габапентин	5–15		B
Прегабалин	5–15		B
Зонисамид	5–15		B
Руфинамид	12	A	
Дофаминергические препараты			
Леводопа-карбидопа	75	Агонизм дофаминовых рецепторов	B
Селегилин	10–32	Снижение нейрональной возбудимости по различным механизмам	B
Амантадин	14	Неизвестен	B
Другие ЛС			
Блокаторы β- и α1-рецепторов: карведилол лабеталол*	3–11	Антагонизм β- и α1-рецепторов, подавление выработки мелатонина	A
	1–4		A
Агонисты α2-рецепторов: клонидин метилдопа	30–75	Агонизм α2 рецепторов	B
	30–75		B
Глюкокортикоиды: дексаметазон	Не известно	Множественные эффекты на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему; снижение высвобождения кортикотропин-рилизинг гормона, который активирует голубое пятно и посредством него норадреналиновую систему, повышающую уровень бодрствования	B
Антигистаминные препараты: лоратадин	30 по сравнению с 20 в группе плацебо (при применении вместе с псевдо-эфедрином)	Блокатор H1-периферических гистаминовых рецепторов.	A

Примечание. ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; H1-рецептор – гистаминовый рецептор H1; 5HT_{2A} – подсемейство серотониновых рецепторов, т. е. рецепторов, которые связываются с эндогенным нейромедиатором серотином (5-гидрокситриптамин, 5-НТ); СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Уровни доказательности [7]: A – одно или несколько рандомизированных контролируемых клинических исследований, B – нерандомизированные клинические исследования, проспективные наблюдательные исследования, когортные исследования, ретроспективные исследования, исследования случай–контроль, метаанализы и/или постмаркетинговое наблюдение; C – наличие одного или нескольких опубликованных случаев или серии случаев.

Заключение

ЛИГ — малоизвестный практикующим врачам побочный эффект ряда ЛС. С возникновением ЛИГ ассоциировано применение большого количества ЛС. Повышение информированности врачей разных специальностей о данной

НЛР, своевременная коррекция дозы препарата и возможная отмена вызвавших ЛИГ ЛС, а также профилактика их развития имеют большое значение для качества жизни и безопасности пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sateia MJ. International classification of sleep disorders — third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014 Nov;146(5):1387-94. doi: 10.1378/chest.14-0970
2. Полуэктов МГ. Диагностика и лечение расстройств сна. Москва; 2016. С. 193-7. [Poluektov MG. *Diagnostika i lechenie rasstroystv sna* [Diagnosis and treatment of sleep disorders]. Moscow; 2016. P. 193-7 (In Russ.)].
3. Gupta R, Seithikurippu R, Almeneessier A, et al. Hypersomnolence and Traffic Safety. *Sleep Med Clin*. 2017 Sep;12(3):489-99. doi: 10.1016/j.jsmc.2017.03.018. Epub 2017 Jun 8.
4. Pagel JF. Drug-Induced Hypersomnolence. *Sleep Med Clin*. 2017 Sep;12(3):383-93. doi: 10.1016/j.jsmc.2017.03.011. Epub 2017 Jun 10.
5. Gastel AV. Drug-Induced Insomnia and Excessive Sleepiness. *Sleep Med Clin*. 2018 Jun;13(2):147-59. doi: 10.1016/j.jsmc.2018.02.001. Epub 2018 Mar 28.
6. Pagel JF, Pandi-Perumal SR, editors. Primary Care Sleep Medicine: A Practical Guide. New York: Springer; 2014. doi: 10.1007/978-1-4939-1185-1
7. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd ed. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. 1399 p.
8. Dauvilliers Y, Buguet A. Hypersomnia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005;7(4):347-56. doi: 10.31887/DCNS.2005.7.4/dauvilliers
9. Holm KJ, Goa KL. Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs*. 2000 Apr;59(4):865-89. doi: 10.2165/00003495-200059040-00014
10. Drakatos P, Marples L, Muza R, et al. NREM parasomnias: a treatment approach based upon a retrospective case series of 512 patients. *Sleep Med*. 2019 Jan;53:181-8. doi: 10.1016/j.sleep.2018.03.021. Epub 2018 Apr 10.
11. Leucht C, Huhn M, Leucht S. Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD009138. doi: 10.1002/14651858.CD009138.pub2
12. Katona CL, Hunter BN, Bray J. A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998 Feb;13(2):100-8. doi: 10.1002/(sici)1099-1166(199802)13:2<100::aid-gps738>3.0.co;2-j
13. Fagiolini A, Albert U, Ferrando L, et al. A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of trazodone once-a-day and venlafaxine extended-release for the treatment of patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2020 May;35(3):137-46. doi: 10.1097/YIC.0000000000000304
14. Rizo C, Deshpande A, Ing A, et al. A rapid, Web-based method for obtaining patient views on effects and side-effects of antidepressants. *J Affect Disord*. 2011 Apr;130(1-2):290-3. doi: 10.1016/j.jad.2010.07.027. Epub 2010 Aug 12.
15. Schweitzer PK, Griffin KS. Hypersomnia due to Medication or Substance. In: Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. Elsevier; 2017. doi: 10.1016/b978-0-12-809324-5.01065-8
16. Crocco EA, Cruz-Ortiz C, Camfield K. Pharmacological Management of Anxiety Disorders in the Elderly. *Curr Treat Options Psych*. 2017 Mar;4(1):33-46. doi: 10.1007/s40501-017-0102-4. Epub 2017 Feb 10.
17. Miller DD, Pharm D. Atypical Antipsychotics: Sleep, Sedation, and Efficacy. Prim Care Companion. *J Clin Psychiatry*. 2004;6(Suppl 2):3-7.
18. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22;353(12):1209-23. doi: 10.1056/NEJMoa051688. Epub 2005 Sep 19.
19. Elger CE, Stefan H, Mann A, et al. A 24-week multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, dose-ranging study of rufinamide in adults and adolescents with inadequately controlled partial seizures. *Epilepsy Res*. 2010 Feb;88(2-3):255-63. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.12.003. Epub 2010 Jan 12.
20. Bonanni E, Galli R, Maestri M, et al. Daytime Sleepiness in Epilepsy Patients Receiving Topiramate Monotherapy. *Epilepsia*. 2004 Apr;45(4):333-7. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.47803.x
21. Reife R, Pledger G, Wu S. Topiramate as Add-On Therapy: Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials in Adults. *Epilepsia*. 2000;41(S1):66-71. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb02175.x
22. Biton V, Krauss G, Vasquez-Santana B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of rufinamide as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2011 Feb;52(2):234-42. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02729.x. Epub 2010 Sep 30.
23. Нодель МР. Гиперсомния и циркадные нарушения при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):45-50. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-45-50 [Nodel MP. Hypersomnia and circadian disturbances in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2016;8(4):45-50. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-45-50 (In Russ.)].
24. Левин ОС, Ляшенко ЕА. Нарушения сна при болезни Паркинсона. *Фарматека*. 2014;10(3):12-9. [Levin OS, Lyashenko EA. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Farmateka* = *Pharmateka*. 2014;10(3):12-9 (In Russ.)].
25. Schweitzer PK, Randazzo AC. Drugs that disturb sleep and wakefulness. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. P. 480-98.
26. Rosen G, Harris AK, Liu M, et al. The effects of Dexamethasone on sleep in young children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Sleep Med*. 2015 Apr;16(4):503-9. doi: 10.1016/j.sleep.2014.11.002. Epub 2015 Feb 2.
27. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540
28. Gros P, Videnovic A. Overview of Sleep and Circadian Rhythm Disorders in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med*. 2020 Feb;36(1):119-30. doi: 10.1016/j.cger.2019.09.005. Epub 2019 Sep 6.
29. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП и др. Лекарственные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека*. 2020;(6):113-26. doi: 10.18565/pharmateca.2020.6.113-126 [Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Farmakonadzor. Farmateka* = *Pharmacovigilance. Pharmateca*. 2020;(6):113-26. doi: 10.18565/pharmateca.2020.6.113-126 (In Russ.)].
30. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Greenblatt Clin Pharmacol*. 1981 Aug;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
11.12.2020/5.02.2021/9.02.2021

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.

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247x>

Остроумова О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Филиппова А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3081-602X>

Гусева Т.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-1286-3968>

Когнитивные нарушения при COVID-19: взаимосвязь, патогенез и вопросы терапии

Головачева В.А.¹, Табеева Г.Р.¹, Кузнецов И.В.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и ²Университетская клиническая больница №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

^{1,2}Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Когнитивные нарушения (КН) могут быть неврологическими симптомами или осложнениями коронавирусной болезни 2019 (COVID-19). Среди патогенетических механизмов рассматриваются нейротропность вируса SARS-CoV-2, эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбообразование, системная воспалительная реакция, последствия искусственной вентиляции легких и медикаментозной седации. Стратегии лечения пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих КН, еще не разработаны. Целесообразна следующая тактика ведения пациентов: предупреждение повторного заражения, оценка и коррекция эмоционального состояния, лечение сердечно-сосудистых заболеваний. Обсуждаются возможности винпоцетина в лечении КН после COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; когнитивные нарушения; лечение; винпоцетин.

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

Для ссылки: Головачева ВА, Табеева ГР, Кузнецов ИВ. Когнитивные нарушения при COVID-19: взаимосвязь, патогенез и вопросы терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):123–129. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-123-129

Cognitive impairment in COVID-19: associations, pathogenesis and treatment questions

Golovacheva V.A.¹, Tabeeva G.R.¹, Kuznetsov I.V.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Clinical Medicine Institute and ²University Hospital №3, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

^{1,2}8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Cognitive impairment (CI) can be neurological symptoms or complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Among the pathogenetic mechanisms, the neurotropicity of the SARS-CoV-2 virus, endothelial dysfunction, coagulopathy, thrombus formation, systemic inflammatory reaction, the consequences of mechanical ventilation and drug sedation are considered. Treatment strategies for COVID-19 patients with CI have not yet been developed. The following tactics of patient management is advisable: prevention of re-infection, assessment and correction of the emotional state, treatment of cardiovascular diseases. The possibilities of vinpocetine in the treatment of CI after COVID-19 are discussed.

Keywords: COVID-19; cognitive impairment; treatment; vinpocetine.

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

For reference: Golovacheva VA, Tabeeva GR, Kuznetsov IV. Cognitive impairment in COVID-19: associations, pathogenesis and treatment questions. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika=Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(2):123–129. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-123-129

В декабре 2019 г. Китай сообщил о серии случаев инфекционных пневмоний, вызванных новым коронавирусом. Вирус назвали «коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром» (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), а заболевание — «коронавирусная болезнь 2019» (coronavirus disease 2019, COVID-19) [1]. В связи с быстрым распространением инфекции и смертельными случаями заболевания Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила о пандемии [2]. SARS-CoV-2 поражает преимущественно дыхательную систему, самые частые симптомы заболевания — кашель и лихорадка [3]. У 20% пациентов развиваются тяжелые, угрожающие жизни осложнения со стороны дыхательной системы [4]. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что COVID-19 — это системное заболевание, поражающее различные органы

и ткани, в частности центральную и периферическую нервную систему [5]. При COVID-19 часто наблюдаются головная боль, миалгия, гипосмия, гипогевзия, течение COVID-19 может осложняться развитием таких неврологических заболеваний и расстройств, как нейровоспалительный синдром, энцефалопатия, ишемический инсульт, когнитивные нарушения (КН), синдром Гийена–Барре [6]. Тяжелое течение COVID-19 повышает риск развития неврологических симптомов и осложнений [7]. Возраст пациентов старше 65 лет, мужской пол и наличие сочетанных заболеваний — факторы риска плохого восстановления и развития осложнений после COVID-19, а также смерти от COVID-19 [8, 9].

Пациенты старших возрастных групп подвержены не только риску тяжелого течения COVID-19, но и риску развития КН [10, 11]. КН — одна из распространенных при-

чин нетрудоспособности и инвалидизации людей старшего возраста [12]. В связи с этим возрастные пациенты, которые перенесли COVID-19 и выжили, нуждаются в медицинском наблюдении для своевременной диагностики и лечения КН.

КН и COVID-19:

наблюдаемые варианты взаимосвязей

Анализ информации из Биобанка Великобритании о 431 051 пациенте показал, что только один фактор риска инфицирования COVID-19 является статистически значимым — это сниженные когнитивные функции [13]. Однако причины и механизмы такой корреляции пока не ясны.

У возрастных пациентов с деменцией COVID-19 может дебютировать с нетипичных психопатологических симптомов — беспокойства, возбужденности, дезориентации, бреда, отказа от помощи, потери аппетита [14–16]. Атипичные симптомы у пациентов с деменцией могут замедлять процесс постановки правильного диагноза, а следовательно, увеличивать риск развития осложнений и смерти. Проведенное в Великобритании наблюдательное исследование, включившее 125 стационарных пациентов с COVID-19, продемонстрировало необычные симптомы инфекционного заболевания. У 6 пациентов после заражения COVID-19 развились неврологические симптомы в виде «когнитивного расстройства, сходного с деменцией» [17].

В Чикаго (США) было проведено ретроспективное исследование, включавшее 50 пациентов (средний возраст — $59,6 \pm 14,3$ года), госпитализированных с COVID-19 и неврологическими симптомами [18]. В 40% случаев были диагностированы цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ): ишемический инсульт (20%), внутримозговое кровоизлияние (8%), субарахноидальное кровоизлияние (8%), транзиторная ишемическая атака (4%). У 24% пациентов развивались эпилептические приступы, после чего появлялись головная боль и кратковременные нарушения памяти. Важно отметить, что среди пациентов, включенных в исследование, часто встречались такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия (АГ; 60% случаев), сахарный диабет 2-го типа (60%), ожирение (42%). Авторы сообщили, что неврологические симптомы у одних пациентов могут быть первыми проявлениями COVID-19, а у других — осложнениями COVID-19, развивающимися более чем через 24 ч после диагностирования инфекционного заболевания. По результатам исследования, проведенного в г. Ухане (Китай) и включившего 214 больных, неврологические симптомы наблюдались у 36,4% госпитализированных пациентов с COVID-19 [19]. В большинстве случаев неврологические симптомы были связаны с поражением центральной нервной системы (ЦНС). При тяжелой пневмонии неврологические симптомы и осложнения встречались чаще, чем при нетяжелой пневмонии (45,5% против 30,2%; $p=0,02$). По данным ряда исследований, у пациентов старшего возраста с COVID-19 поражение ЦНС встречалось чаще, чем у пациентов других возрастных групп [1]. Известно, что перенесенные инсульты могут быть причиной снижения когнитивных функций, фактором развития или ухудшения сосудистых, дегенеративных и смешанных КН [17].

Длительное пребывание пациентов в отделении реанимации, искусственная вентиляция легких, медикаментозная седация при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) являются факторами риска развития КН [20]. Так, во французском исследовании при выписке пациентов с COVID-19 из отделения реанимации в 15 из 45 случаев (33%) диагностировались КН в виде снижения концентрации внимания, зрительно-пространственных нарушений [21]. В серии клинических случаев тяжелого течения COVID-19 у четырех пациентов после выписки из реанимации были выявлены нарушения памяти, у трех — нарушения функций лобных долей, у одного — нарушение управляющих функций [22].

В качестве типичного проявления КН представляем собственное клиническое наблюдение пациента с COVID-19.

Пациент Н., 57 лет, заболел COVID-19, подтвержденным по результатам исследования посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазка из рта и носоглотки и компьютерной томографии (КТ) легких в декабре 2020 г. Симптомы заболевания — сухой кашель, температура тела до 39°C , боль в грудной клетке, выраженная общая слабость. Пациент был госпитализирован в отделение для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией Университетской клинической больницы №3 Сеченовского Университета. Общее состояние было средней тяжести, сатурация крови кислородом — 94–95%, кислородная поддержка не требовалась. В крови наблюдалось повышение уровня С-реактивного белка до $82,2\text{ мг/л}$ (при норме $0\text{--}5\text{ мг/л}$), интерлейкина 6 — до $240,5\text{ пг/мл}$ (при норме $0\text{--}7\text{ пг/мл}$), СОЭ — до 38 мм/ч . Коагулограмма — без существенных изменений. Пациент страдал АГ, однако не принимал антигипертензивную терапию на постоянной основе. В неврологическом статусе обнаружены хоботковый рефлекс, оживление нижнечелюстного рефлекса, оживление сухожильных рефлексов. На 12-й день заболевания по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) пациент набрал 24 балла (при норме ≥ 26 баллов). В тесте на запоминание пяти слов отсроченно пациент смог воспроизвести лишь два слова из пяти; в тесте на литеральные ассоциации смог назвать только семь слов за 1 мин (при норме ≥ 11 слов); в тесте на запоминание и воспроизведение предложений смог повторить только одно предложение из двух. В тестах прокладывания пути время выполнения задания было на верхней границе нормы. Выявлены легкая тревожность по тесту на генерализованное тревожное расстройство (Generalized Anxiety Disorder-7, GAD-7) и легкая депрессия по тесту Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). По субъективной шкале оценки астении у пациента отмечалась выраженная астения (72 балла при норме < 20 баллов).

Наблюдение за пациентами, которые перенесли другие коронавирусные инфекции, показало, что КН могут сохраняться длительное время [23]. У 20% пациентов, перенесших острый респираторный дистресс-синдром, КН сохранялись даже через 5 лет после выздоровления от коронавирусного заболевания. M.S. Woo и соавт. [24] провели исследование, в котором сравнили когнитивные функции группы пациентов, перенесших COVID-19 легкой или средней степени тяжести, с контрольной группой добро-

вольцев (n=10), не болевших COVID-19 и сопоставимых по полу и возрасту. По сравнению с контрольной группой у пациентов, перенесших COVID-19, средний показатель когнитивных функций был ниже (38,83 против 45,8; $p=0,0002$); в частности, были хуже показатели памяти, беглости речи и внимания. Между снижением когнитивных функций и такими факторами, как эмоциональные расстройства, утомляемость, длительность заболевания, длительность пребывания в стационаре, не было установлено взаимосвязи. Отсутствие статистической корреляции позволяет предположить, что КН развиваются после COVID-19 как неврологическое осложнение заболевания. Н. Zhou и соавт. [25] также показали, что у пациентов, перенесших COVID-19, когнитивные функции (особенно внимание) хуже, чем у людей, не болевших COVID-19. А. Hampshire и соавт. [26] получили похожие результаты. Особое внимание авторы обратили на снижение концентрации внимания и зрительно-пространственных функций у пациентов с COVID-19 в анамнезе.

Патогенетические механизмы КН, связанных с COVID-19

На сегодняшний день патогенез КН, связанных с COVID-19, неясен. Предполагают, что в развитии или ухудшении КН у пациентов, перенесших COVID-19, принимают участие множество факторов. К таким факторам относят прямое воздействие вирусной инфекции на нервную систему, системную воспалительную реакцию организма человека на вирус, цереброваскулярную ишемию вследствие эндотелиальной дисфункции или выраженной коагулопатии, ОРДС при тяжелом течении COVID-19, использование искусственной вентиляции легких, медикаментозную седацию при ОРДС, дисфункцию внутренних органов [20, 27].

Вирус SARS-CoV-2, как и другие коронавирусы, имеет тропность к нервной ткани. Предполагают, что существует два пути проникновения вируса: прямой гематогенный путь и ретроградный восходящий путь через периферические нервные волокна, идущие от верхних отделов дыхательных путей [28]. Вирус SARS-CoV-2 с помощью специальных spike-белков прикрепляется к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2), расположенных на клетках млекопитающих и человека [29]. Рецепторы АПФ2 имеют нейроны и клетки глии. Действие SARS-CoV-2 на нервную ткань продолжает изучаться, но уже доказано, что другой коронавирус, SARS-CoV-1, способен проникать через обонятельный нерв к головному мозгу и вызывать гибель нейронов [30]. Пока нет данных, что COVID-19 может напрямую вызывать инфекционное поражение головного мозга. С помощью ПЦР с обратной транскрипцией проводили исследование цереброспинальной жидкости у нескольких пациентов с неврологическими симптомами, связанными с COVID-19, и SARS-CoV-2 не был обнаружен [22].

Описано несколько клинических случаев COVID-19, когда у пациентов были обнаружены гипоксические повреждения и очаги демиелинизации в головном мозге [31]. У 22 пациентов, умерших от COVID-19, SARS-CoV-2 был обнаружен в органах дыхания (в большом количестве), а также в других органах (в меньшем количестве) — в головном мозге, почках, печени, сердце и крови. Авторы

предполагают, что тропность вируса к различным органам влияет на течение COVID-19 и, возможно, является причиной ухудшения сопутствующих заболеваний [32]. Данные нейровизуализации головного мозга изучались у 361 пациента с неврологическими симптомами в острой и подострой стадиях COVID-19 [33]. У 124 (34%) пациентов были обнаружены повреждения головного мозга, которые предположительно были связаны с COVID-19. В 76% случаев определялось диффузное повреждение субкортикального и глубокого белого вещества головного мозга по данным КТ или магнитно-резонансной томографии, в 13% случаев — микрокровоизлияния, в 10% случаев — инфаркт, в 6% случаев — внутримозговое кровоизлияние. По результатам исследования других коронавирусов было установлено, что повреждения головного мозга могут возникать не только за счет прямого действия вируса на нервную ткань, но и за счет нейровоспалительного ответа организма на тяжелую системную инфекцию [1]. При тяжелом течении инфекционного заболевания вирус может провоцировать развитие усиленной и нерегулируемой иммунной реакции, называемой цитокиновым штормом, при котором вырабатывается чрезмерное количество провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли, интерлейкина 6 и др. Если такая реакция в организме стабильно продолжается, то возникает системное воспаление, нарушается гематоэнцефалический барьер, повреждаются нейроны и глиальные клетки головного мозга. У выживших пациентов сохраняются осложнения заболевания со стороны ЦНС. При тяжелом течении COVID-19 также наблюдается чрезмерная выработка провоспалительных цитокинов [34, 35].

Как было показано в экспериментах с животными, гиппокамп особенно чувствителен к респираторным вирусным инфекциям. После заражения гриппом наблюдалось длительное ухудшение пространственной памяти [36]. Провоспалительные цитокины нарушают способность микроглиальных клеток фагоцитировать β -амилоид, при накоплении которого формируются амилоидные бляшки и развивается болезнь Альцгеймера [37].

К патогенетическим механизмам развития КН вследствие COVID-19 относятся и сосудистые факторы — эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбообразование [38, 39]. Предполагают, что сосудистые факторы могут ухудшать течение имеющихся ЦВЗ, что приведет к развитию или усилению КН [40].

Терапия КН у пациентов, перенесших COVID-19

Рациональное лечение пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих КН, включает предупреждение повторного инфицирования, коррекцию сердечно-сосудистых заболеваний, негативно влияющих на когнитивные функции, профилактику инсульта. У пациентов, перенесших COVID-19, часто развиваются такие психические заболевания, как депрессия, тревожные расстройства, посттравматическое стрессовое расстройство [1]. Наличие психических заболеваний отрицательно влияет на когнитивные функции пациентов, замедляет процесс восстановления организма после COVID-19.

Пациентам, страдавшим деменцией до заражения COVID-19, нужно продолжить прием противодементных

препаратов. Стратегии назначения фармакотерапии для лечения субъектных и умеренных КН у пациентов, перенесших COVID-19, пока не разработаны. Потенциально для данной категории пациентов целесообразно назначение препаратов, обладающих нейропротективным действием, улучшающих реологические свойства крови и уменьшающих повреждения эндотелия сосудов головного мозга. К препаратам с перечисленными свойствами относится винпоцетин (Кавинтон®). Данный препарат широко используется в российской и зарубежной неврологической практике для лечения КН при ЦВЗ.

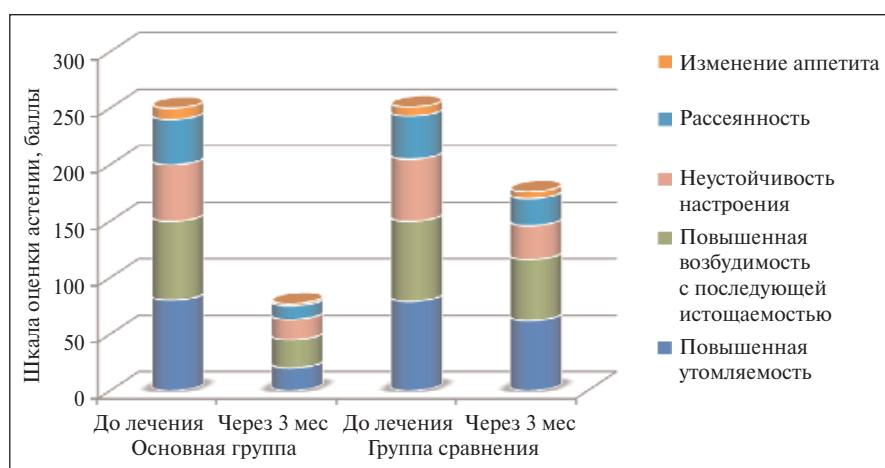
Авторы Кокрейновского обзора, опубликованного в 2003 г., сообщают о положительном влиянии винпоцетина (в дозах 30 и 60 мг/сут) на когнитивные функции у пациентов с сосудистой и дегенеративной деменцией [41]. Проведены крупные российские исследования, подтверждающие эффективность и безопасность винпоцетина в лечении КН у пациентов с ЦВЗ и АГ [42–44].

В исследовании Н.В. Вахниной и О.В. Миловановой [44] показано положительное влияние винпоцетина (Кавинтон®) не только на когнитивные функции, но и на астению. Исследование включало 80 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и АГ, средний возраст – $63 \pm 12,3$ года. Все пациенты были разделены на две группы: первая группа получала базисную терапию сердечно-сосудистых заболеваний, а вторая группа в дополнение к базисной терапии сердечно-сосудистых заболеваний получала винпоцетин в дозе 10 мг 3 раза в день в течение 3 мес. Через 3 мес была оценена эффективность лечения пациентов в обеих группах. Было показано, что повышение когнитивных функций (по результатам Краткой шкалы оценки когнитивного статуса, Батарей лобной дисфункции, МоСА-теста, Теста 12 слов, Теста Бентона и Струпа) и уменьшение астении (по данным Шкалы апатии и астении) наблюдалось в обеих группах, но в группе комбинированного лечения (винпоцетин и базисная терапия) средние показатели по улучшению состояния превосходили группу базисной терапии и были статистически значимыми. По Шкале апатии и астении в группе комбинированного лечения в сравнении с группой базисной терапии наблюдалось значимо большее уменьшение выраженности таких симптомов астении, как изменение аппетита, рассеянность, неустойчивость настроения, повышенная возбудимость с последующей истощаемостью, повышенная утомляемость (см. рисунок). У большинства пациентов среднего и пожилого возраста, перенесших COVID-19, наблюдается выраженная астения [1, 7]. Потенциально для лечения симптомов астении у данной категории пациентов может быть эффективно назначение винпоцетина.

Винпоцетин – препарат, который обладает нейропротективным действием, улучшает церебральную микроциркуляцию, реологические

свойства крови и препятствует повреждению эндотелия сосудов, поэтому он потенциально может быть эффективен у пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих КН. Винпоцетин воздействует на вазоконстрикцию за счет торможения Ca^{2+} -кальмодулинзависимой фосфодиэстеразы 1-го типа [45], что приводит к релаксации сосудов головного мозга, снижает агрегацию тромбоцитов [46] и уменьшает патологически увеличенную вязкость крови [47]. За счет ингибирования натрийзависимых кальциевых каналов на мембранах эритроцитов нормализуется деформируемость эритроцитов, улучшается их проходимость через микроциркуляторное русло, уменьшаются их хрупкость и высвобождение из них аденозиндифосфата (АДФ), снижается АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов [48, 49]. Винпоцетин избирательно повышает церебральный кровоток [50–52], снижает сопротивление церебральных сосудов без воздействия на системное кровообращение (не влияет на артериальное давление, минутный объем, частоту сердечных сокращений) [53, 54]. Он не вызывает феномен «обкрадывания», улучшает кровоснабжение поврежденного участка, при этом кровоток в интактном участке головного мозга остается неизменным [54–56]. Показано, что у пациентов пожилого и старческого возраста с выраженными КН на фоне терапии винпоцетином (в течение 3 нед в дозе 15–30 мг/сут) увеличивается концентрация аденозинтрифосфата (АТФ) в эритроцитах и повышаются сродство гемоглобина к кислороду и способность гемоглобина отдавать кислород [57]. Препарат улучшает метаболизм в головном мозге за счет активации процессов утилизации глюкозы, кислорода и синтеза АТФ. С помощью позитронно-эмиссионной томографии продемонстрировано увеличение доставки глюкозы (захвата и высвобождения) через гематоэнцефалический барьер [58, 59].

В последние годы возник особый интерес к изучению влияния винпоцетина на реологические свойства крови



Уменьшение выраженности симптомов астении на фоне лечения [44]
 Комбинированное лечение (винпоцетин и базисная терапия) превосходит применение только базисной терапии в лечении астенического синдрома ($p < 0,05$)
 Reduction of the fatigue severity during treatment [44].
 Combination therapy (vinpocetine and baseline therapy) is superior to the baseline treatment in fatigue therapy ($p < 0.05$)

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

и эндотелиальную дисфункцию церебральных сосудов у пациентов с ЦВЗ. Учитывая, что COVID-19 может провоцировать развитие и усиление эндотелиальной дисфункции, коагулопатии и тромбообразования, влияние винпоцетина на данные факторы представляется особенно актуальным в лечении пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих КН. В клиническом исследовании, включавшем 20 пациентов (средний возраст — 60 ± 7 лет) с ЦВЗ, продемонстрировано, что на фоне парентеральной терапии винпоцетином статистически значимо снижаются уровень фактора фон Виллебранда (показатель эндотелиальной дисфункции) и индуцированная арахидоновой кислотой агрегация тромбоцитов [60]. Данные эффекты наблюдались уже на 7-й день терапии и сохранялись через 30 дней после проведенного лечения. Через 30 дней наблюдалось статистически значимое улучшение деформируемости эритроцитов.

Известны и другие значимые механизмы действия винпоцетина на стенки артерий [61]. На моделях атеро-

склероза у животных показано, что винпоцетин уменьшает атеросклеротическое повреждение артериальных стенок за счет регулирования процессов накопления липидов в макрофагах, адипогенеза и липолиза в жировых клетках, остеобластной дифференцировки гладкомышечных клеток в сосудистой стенке. Винпоцетин препятствует патологическому ремоделированию сосудистой стенки за счет подавления пролиферации и миграции гладкомышечных клеток.

Заключение

Таким образом, патогенез КН, ассоциированных с COVID-19, является мультифакторным. Лечение пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих КН, включает профилактику повторного заражения, коррекцию эмоционального состояния, терапию сердечно-сосудистых заболеваний. Потенциально винпоцетин может применяться в лечении пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих КН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alonso-Lana S, Marquie M, Ruiz A, Boada M. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2020 Oct 26;12:588872. doi: 10.3389/fnagi.2020.588872
- World Health Organization (2020). Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Report-190. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200928-weekly-epi-update.pdf?sfvrsn=9e354665_6 (accessed Sep 28, 2020).
- Boutoleau-Bretonniere C, Pouclet-Courtemanche H, Gillet A, et al. The Effects of Confinement on Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease During the COVID-19 Crisis. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):41-7. doi: 10.3233/JAD-200604
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Apr 7;323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648
- Tsai ST, Lu MK, San S, Tsai CH. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review. *Front Neurol.* 2020 May 19;11:498. doi: 10.3389/fneur.2020.00498
- 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
- Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, et al. Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020 May 29;11:565. doi: 10.3389/fneur.2020.00565
- Martin-Sanchez FJ, Del Toro E, Cardassay E, et al. Clinical presentation and outcome across age categories among patients with COVID-19 admitted to a Spanish Emergency Department. *Eur Geriatr Med.* 2020 Oct;11(5):829-41. doi: 10.1007/s41999-020-00359-2. Epub 2020 Jul 16.
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using Open SAFELY. *Nature.* 2020 Aug;584(7821):430-6. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8.
- Lam MH, Wing YK, Yu MW, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med.* 2009 Dec 14;169(22):2142-7. doi: 10.1001/archinternmed.2009.384
- Dinakaran D, Manjunatha N, Naveen Kumar C, Suresh BM. Neuropsychiatric aspects of COVID-19 pandemic: A selective review. *Asian J Psychiatr.* 2020 Oct;53:102188. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102188
- Barberger-Gateau P, Fabrigoule C. Disability and cognitive impairment in the elderly. *Disabil Rehabil.* 1997 May;19(5):175-93. doi: 10.3109/09638289709166525
- Batty GD, Deary IJ, Luciano M, et al. Psychosocial factors and hospitalisations for COVID-19: Prospective cohort study based on a community sample. *Brain Behav Immun.* 2020 Oct;89:569-78. doi: 10.1016/j.bbi.2020.06.021
- Bianchetti A, Rozzini R, Guerini F, et al. Clinical Presentation of COVID19 in Dementia Patients. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(6):560-2. doi: 10.1007/s12603-020-1389-1
- Isaia G, Marinello R, Tibaldi V, et al. Atypical Presentation of Covid-19 in an Older Adult With Severe Alzheimer Disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020 Jul;28(7):790-1. doi: 10.1016/j.jagp.2020.04.018
- Ward CF, Figiel GS, McDonald WM. Altered Mental Status as a Novel Initial Clinical Presentation for COVID-19 Infection in the Elderly. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020 Aug;28(8):808-11. doi: 10.1016/j.jagp.2020.05.013
- Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. [Parfenov VA. *Distsirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistyye kognitivnyye rasstroystva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders.]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p. (In Russ.)].
- 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.
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
- 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 Nov 12;23(1):352. doi: 10.1186/s13054-019-2626-z
- 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.
- 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.

23. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jul;7(7):611-27. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0. Epub 2020 May 18.
24. 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.
25. 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.
26. 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
27. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020 Jun 4;12(1):69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3
28. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol*. 2020 Aug 1;77(8):1018-27. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065
29. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5.
30. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008 Aug;82(15):7264-75. doi: 10.1128/JVI.00737-08. Epub 2008 May 21.
31. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, et al. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol*. 2020 Jul;140(1):1-6. doi: 10.1007/s00401-020-02166-2. Epub 2020 May 24.
32. Puelles VG, Lütgehetmann 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
33. 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.
34. Yang Y, Shen C, Li J, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):119-127.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.027. Epub 2020 Apr 29.
35. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2620-9. doi: 10.1172/JCI137244
36. Hosseini S, Wilk E, Michaelsen-Preusse K, et al. Long-Term Neuroinflammation Induced by Influenza A Virus Infection and the Impact on Hippocampal Neuron Morphology and Function. *J Neurosci*. 2018 Mar 21;38(12):3060-80. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1740-17.2018. Epub 2018 Feb 27.
37. Koenigsknecht-Talboo J, Landreth GE. Microglial phagocytosis induced by fibrillar beta-amyloid and IgGs are differentially regulated by proinflammatory cytokines. *J Neurosci*. 2005 Sep 7;25(36):8240-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1808-05.2005
38. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(5):846-7. doi: 10.1111/bjh.16727. Epub 2020 May 4.
39. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020 Apr 15;22(2):95-7. Online ahead of print.
40. 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
41. 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, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):57-66. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-57-66 (In Russ.).
42. Чуканова ЕИ. Современные аспекты эпидемиологии и лечения хронической ишемии мозга на фоне артериальной гипертензии (результаты программы КАЛИПСО). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):123-129
43. Табеева ГР, Азимова ЮЭ. Мультиомальная стратегия нейропротекции при инсульте: результаты российской многоцентровой клинико-эпидемиологической программы СОКОЛ (Сравнительная Оценка эффективности Кавинтона и Общепринятых схем Лечение пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;(12):20-30.
44. Tabeyeva GR, Azimova YuE. The multimodal strategy for the neuroprotection in stroke: results of the Russian multicenter clinical-epidemiological program SOKOL. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(12):20-30 (In Russ.).
45. Вахнина НВ, Милованова ОВ. Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):32-7. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-32-37
46. Vakhnina NV, Milovanova OV. Neurological disorders in patients with hypertension and their correction. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):32-7. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-32-37 (In Russ.).
47. Kim D, Rybalkin SD, Pi X, et al. Upregulation of phosphodiesterase 1A1 expression is associated with the development of nitrate tolerance. *Circulation*. 2001 Nov 6;104(19):2338-43. doi: 10.1161/hc4401.098432
48. Chiu PJ, Tetzloff G, Ahn HS, Sybertz EJ. Comparative effects of vinpocetine and 8-Br-cyclic GMP on the contraction and 45Ca-fluxes in the rabbit aorta. *Am J Hypertens*. 1988 Jul;1(3 Pt 1):262-8. doi: 10.1093/ajh/1.3.262
49. Osawa M, Maruyama S. Effects of TCV-3B (vinpocetine) on blood viscosity in ischemic cerebrovascular diseases. *Ther Hung*. 1985;33(1):7-12.
50. Hayakawa M. Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients. *Arzneimittelforschung*. 1992 Apr;42(4):425-7.
51. Kuzuya F. Effects of vinpocetine on platelet aggregability and erythrocyte deformability. *Ther Hung*. 1985;33(1):22-34.
52. Imamoto T, Tanabe M, Shimamoto N, et al. Cerebral circulatory and cardiac effects of vinpocetine and its metabolite, apovincaminic acid, in anesthetized dogs. *Arzneimittelforschung*. 1984;34(2):161-9.

51. Miyazaki M. The effect of a cerebral vasodilator, vinpocetine, on cerebral vascular resistance evaluated by the Doppler ultrasonic technique in patients with cerebrovascular diseases. *Angiology*. 1995 Jan;46(1):53-8. doi: 10.1177/000331979504600107
52. Shibota M, Kakihana M, Nagaoka A. [The effect of vinpocetine on brain glucose uptake in mice]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1982 Sep;80(3):221-4 (In Japan.).
53. Solti F. Cavinton, a new cerebral vasodilator. *Ther Hung*. 1979;27(1):15-6.
54. Solti F, Iskum M, Czako E. Effect of ethyl apovincamate on the cerebral circulation. Studies in patients with obliterative cerebral arterial disease. *Arzneimittelforschung*. 1976;26(10a):1945-7.
55. Vora S, Gujar K. Vinpocetine: Hype, Hope and Hurdles towards Neuroprotection. *Asian J Pharm Res Devel*. 2013;1(4):17-23. Available from: <http://ajprd.com/index.php/journal/article/view/71>
56. Tamaki N, Kusunoki T, Matsumoto S. The effect of vinpocetine on cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disorders. *Ther Hung*. 1985;33(1):13-21.
57. Tohgi H, Sasaki K, Chiba K, Nozaki Y. Effect of vinpocetine on oxygen release of hemoglobin and erythrocyte organic polyphosphate concentrations in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Arzneimittelforschung*. 1990 Jun;40(6):640-3.
58. Szakall S, Boros I, Balkay L, et al. Cerebral effects of a single dose of intravenous vinpocetine in chronic stroke patients: a PET study. *J Neuroimaging*. 1998 Oct;8(4):197-204. doi: 10.1111/jon199884197
59. Szilagyi G, Nagy Z, Balkay L, et al. Effects of vinpocetine on the redistribution of cerebral blood flow and glucose metabolism in chronic ischemic stroke patients: a PET study. *J Neurol Sci*. 2005 Mar 15;229-30:275-84. doi: 10.1016/j.jns.2004.11.053. Epub 2005 Jan 8.
60. Feher G, Csecsei P, Papp J, et al. The Role of Adjuvant Vinpocetine Therapy in Aspirin-Treated Cerebrovascular Patients. *J Cardiol Ther*. 2020;7(1):942-5. Available from: <http://www.ghr-net.org/index.php/jct/article/view/3000>
61. Zhang C, Yan C. Updates of Recent Vinpocetine Research in Treating Cardiovascular Diseases. *J Cell Immunol*. 2020;2(5):211-219. doi: 10.33696/immunology.2.045

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.02.2021/13.03.2021/15.03.2021

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.

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

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>

Кузнецов И.В. <https://orcid.org/0000-0001-7915-3226>

Двигательные расстройства у пациентов пожилого возраста с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата (локомоторным синдромом)

Путилина М.В.¹, Теплова Н.В.¹, Громова О.А.^{2,3}, Торшин И.Ю.^{2,3}, Максимова М.Ю.⁴, Прокофьева Ю.С.⁵

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ³Центр хранения и анализа больших данных Национального центра цифровой экономики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России, Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 42, корп. 2;

³Россия, 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 1; ⁴Россия, 125367, Москва,

Волоколамское шоссе, 80; ⁵Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.

Локомоторный синдром (ЛС) определяется как неудовлетворительное состояние пациентов старше 60 лет, при котором им требуется или может потребоваться в ближайшем будущем посторонняя помощь из-за ухудшения функционального состояния опорно-двигательного аппарата, включающего патологию костной ткани, суставов, мышц и нервной системы. Проблема терапии ЛС у пожилых пациентов актуальна для всех стран мира. Наличие у большинства лиц пожилого возраста хронических соматических и неврологических заболеваний может затруднять оценку ЛС и снижать эффективность лечения. Функциональный статус пациента и его способность выполнять повседневную деятельность следует оценить при первом обращении к врачу для определения степени независимости, уровня потребности в лицах, осуществляющих уход, а также общего качества жизни. Лечение ЛС должно быть долговременным и включать кинезитерапию, психологические методы поддержки, а также комплексную медикаментозную терапию. Безопасность длительной медикаментозной терапии может быть обеспечена использованием жизненно необходимых микронутриентов, к которым относятся высокоочищенные формы хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата, обладающие широким спектром противовоспалительных и регенеративных эффектов.

Ключевые слова: локомоторный синдром; старческая астения; саркопения; остеоартрит; падения; нарушения равновесия; хондроитин сульфат.

Контакты: Марина Викторовна Путилина; profput@mail.ru

Для ссылки: Путилина МВ, Теплова НВ, Громова ОА и др. Двигательные расстройства у пациентов пожилого возраста с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата (локомоторным синдромом). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):130–136. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-130-136

Motor dysfunction in elderly patients with chronic musculoskeletal system diseases (locomotive syndrome)

Putilina M.V.¹, Teplova N.V.¹, Gromova O.A.^{2,3}, Torshin I.Yu.^{2,3}, Maksimova M.Yu.⁴, Prokofieva Yu.S.⁵

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow; ³Center for Big Data Storage and Analysis, National Center for Digital Economy, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow; ⁴Research Center of Neurology, Moscow;

⁵A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ²44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ³27, Lomonosovsky Prospect, Build. 1, Moscow 119192, Russia; ⁴80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ⁵20, Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Locomotive syndrome (LS) is defined as an unsatisfactory condition in patients after the age of 60 years, in which they require or may require physical assistance soon due to deterioration in the functional state of the musculoskeletal system, including pathology of bone tissue, joints, muscles, and the nervous system. The problem of LS treatment in elderly patients is relevant for all countries over the world. The presence of chronic somatic and neurological diseases in most older adults can complicate LS assessment and reduce treatment effectiveness. The patient's functional status and ability to continue activities of daily living should be assessed at the first visit to determine the degree of independence, the level of need for caregivers, and the overall quality of life. LS treatment should be permanent and include kinesiotherapy, professional psychological support, and complex drug therapy. The use of vital micronutrients, which include highly purified forms of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate, which have a wide range of anti-inflammatory and regenerative effects, can provide the safety of long-term drug therapy.

Keywords: locomotive syndrome; senile asthenia; sarcopenia; osteoarthritis; falls; imbalance; chondroitin sulfate.

Contacts: Marina Viktorovna Putilina; profput@mail.ru

For reference: Putilina MV, Teplova NV, Gromova OA, et al. Motor dysfunction in elderly patients with chronic musculoskeletal system diseases (locomotive syndrome). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):130–136. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-130-136

Старческая астения (хрупкость, немощность) — ключевой гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и нарушением функций органов и тканей, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов с высоким риском развития неблагоприятных исходов, инвалидизации и смерти [1, 2]. Старческая астения включает в себя более 85 различных гериатрических синдромов, основными из которых являются падения, недостаточность питания (мальнутриция), саркопения (уменьшение массы мышечной ткани и мышечной силы), недержание мочи, а также чувствительные, когнитивные (КН) и эмоционально-волевые нарушения [3]. Продолжительность жизни пожилых пациентов при возникновении синдрома хрупкости снижается в среднем на 2,5 года [3], а в группе лиц старше 60 лет, страдающих хронической болью в суставах, показатель смертности возрастает на 57% [5, 6]. Для описания состояний, характеризующихся нарушенным равновесием или затрудненной ходьбой у пожилых пациентов, Японской ортопедической ассоциацией (Japanese Orthopedic Association, JOA) было предложено определение «локомотивный синдром» [7, 8].

Локомотивный синдром (ЛС) — это неудовлетворительное состояние пациентов старше 60 лет, при котором им требуется или может потребоваться посторонняя помощь в ближайшем будущем по причине ухудшения функционального состояния опорно-двигательного аппарата, включая патологию костной ткани, суставов, мышц и нервной системы [7, 8]. ЛС является частью старческой астении, имеющей три основные взаимосвязанные составляющие: физическая хрупкость, социальная хрупкость и когнитивная хрупкость. Физическая хрупкость, включающая ЛС, может привести к развитию у пациентов остеоартрита (ОА), а также таких симптомов, как ограничение подвижности суставов, трудности при ходьбе, нарушение равновесия, падения, хроническая боль. Постепенно у пациентов формируется кинезофобия — страх движений, который провоцируется сразу несколькими факторами: болевым синдромом, мышечной слабостью, КН, депрессией [9–11].

ОА — гетерогенная группа заболеваний, различных по клинической картине и исходам, в основе которых лежит деструкция всех составляющих элементов сустава (хряща, субхондральной кости, связок, капсулы, периартикулярных мышц). ОА является распространенной причиной инвалидизации пациентов старше 60 лет [12–15] и характеризуется постоянной болью с ограничением или утратой подвижности. Для ОА любого типа характерна потеря мышечной силы (динапения) [16–19] с последующим развитием саркодинапии и саркопении.

Диагностика ЛС

В настоящее время для диагностики ЛС могут применяться тесты двух шагов и вставания со стула, а также Гериатрическая шкала оценки локомотивных функций (25-question Geriatric Locomotive Function Scale, GLFS-25).

Тест двух шагов. Пациент делает два последовательных шага вперед максимальной длины. Тест считается завершенным, если пациенту удастся сохранять равновесие и устойчивость в положении стоя >3 с. Тест двух шагов представляет собой отношение роста человека к максимальной длине двух шагов. Показатель <1,3 соответствует первой степени ЛС, <1,1 — второй степени [20, 21].

Тест вставания со стула. Пациента просят подниматься со стульев разной высоты на одну или обе ноги. Высота стульев колеблется от 10 до 40 см, постепенно увеличиваясь на 10 см. Тест сначала выполняется с опорой на две ноги, а затем на одну ногу. Тест считается завершенным, если пациенту удастся сохранять равновесие и устойчивость в положении стоя >3 с. Если тест со стулом высотой 40 см и опорой на одну ногу не завершен, то оценка соответствует ЛС 1-й степени. Если тест со стулом высотой 20 см и опорой на две ноги не завершен, то оценка соответствует ЛС 2-й степени [20, 21].

GLFS-25 — опросник, состоящий из 25 вопросов. Он включает оценку болевого синдрома, повседневной жизни, социальных функций и психического здоровья. Каждый ответ оценивается по шкале от 0 до 4 баллов и выражает тяжесть состояния. Баллы, набранные по каждому из четырех разделов, суммируются. Общий балл представляет собой количественное измерение трудностей и нарушений в повседневной жизнедеятельности, связанных с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Суммарная оценка ≥7 баллов соответствует ЛС 1-й степени, ≥16 баллов — ЛС 2-й степени [20, 21].

ЛС и контроль положения тела

Контроль положения тела необходим для обеспечения устойчивости в процессе принятия позы и перемещения. Обработка соматической, зрительной и вестибулярной сенсорной информации, а также использование сложных механизмов обратной связи позволяют центральной нервной системе реагировать на любые изменения условий окружающей среды. Расстройства сенсорных и когнитивных функций (зрительно-пространственного восприятия, памяти, внимания, мотиваций, суждений, представлений) у пациентов пожилого возраста препятствуют необходимой подготовке и произвольной модификации механизмов обеспечения положения тела и ходьбы [11].

Падения с переломами костей (наиболее тяжелое повреждение — перелом шейки бедра) — самое частое осложнение ЛС. Уровень восстановления двигательных функций, особенно ходьбы, после падения у лиц пожилого возраста

низкий из-за переломов, ушибов, возникшего страха перед самостоятельным передвижением.

ЛС и саркопения

Саркопения — это снижение массы и силы скелетных мышц, обусловленное возрастными нейрогуморальными изменениями, нарушениями питания или катаболизмом мышечной ткани [22, 23]. Саркопения является одним из наиболее значимых предикторов смерти у лиц старше 75 лет [24]. Для первичной скрининговой оценки саркопении используют шкалу SARC-F или проводят многоуровневый тест SARFRAIL [25, 26]. С помощью SARC-F оцениваются показатели физической активности пациентов, такие как подъем груза, ходьба по комнате, вставание со стула или с кровати, подъем по лестнице, непроизвольные падения. Диагноз устанавливается при наличии ≥ 4 баллов. Для определения мышечной силы в конечностях используют динамометрию кистей и измерение силы мышц ног (квадрицепсов). Критерием снижения мышечной силы является выжимание ручным динамометром < 30 кг для мужчин и < 20 кг для женщин. Значимым показателем физической выносливости является скорость ходьбы, для оценки которой проводят 4-метровый тест. Критерием саркопении как у мужчин, так и у женщин является скорость ходьбы $< 0,8$ м/с. В целях оптимального ведения пациентов с физической слабостью все лица старше 70 лет, а также лица со значительной потерей массы тела ($\geq 5\%$) вследствие хронического заболевания должны быть обследованы на предмет наличия саркопении как проявления синдрома старческой астении.

Падения являются одной из основных причин инвалидизации в группе населения пожилого возраста. Ежегодно падения регистрируются более чем у 1/3 мужчин и женщин в возрасте 65 лет и старше, в половине случаев падения повторяются [27]. К независимым факторам риска (ФР) падений относятся: возраст старше 80 лет, женский пол, предшествующие падения, головокружение, нарушение равновесия, нарушение походки, снижение мышечной силы, нарушение зрения, прием психоактивных, противосудорожных или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), полипрагмазия, сахарный диабет, ортостатическая гипотензия, недержание мочи, депрессия, КН, ОА, хронический болевой синдром [28–30]. При наличии у пациента любого из перечисленных факторов частота ежегодных падений увеличивается в 2 раза, далее удваивается с каждым дополнительным фактором и достигает 78% при наличии ≥ 4 ФР (против 8% — при их отсутствии) [31].

Частота нарушений равновесия и падений прямо пропорциональна выраженности хронической скелетно-мышечной боли, количеству пораженных групп суставов и, соответственно, степени нарушения мобильности пациента в повседневной деятельности. Нарушения равновесия и падения являются одним из ФР развития острых нарушений мозгового кровообращения [32]. Более 50% падений у лиц пожилого возраста заканчиваются травматизацией [33].

Заболевания опорно-двигательного аппарата, компрессионные переломы позвонков являются наиболее частой причиной формирования хронического болевого синдрома у пожилых пациентов [34], наличие которого

приводит к увеличению частоты неблагоприятных исходов ЛС, включая функциональные нарушения, падения, депрессию и нарушения сна. Хроническая боль является значимым ФР развития КН и преждевременной смерти. Наличие у пациента КН неблагоприятно влияет на его субъективное восприятие боли и затрудняет оценку характеристик болевого синдрома, для объективизации которых целесообразно применение специфических шкал и опросников: Опросника Мак Гилла, Шкалы оценки боли при прогрессирующей деменции (Pain Assessment in Advanced Dementia Scale, PAINAD), Контрольного списка невербальных индикаторов боли (Checklist of Nonverbal Pain Indicators, CNPI) [35].

Вопросы терапии ЛС

Проблема терапии ЛС у пожилых пациентов актуальна для всех стран мира. Наличие у большинства лиц пожилого возраста хронических соматических и неврологических заболеваний может затруднять оценку ЛС и снижать эффективность лечения [36–39]. Функциональный статус пациента и его способность выполнять повседневную деятельность должны быть оценены при первом обращении к врачу для определения степени независимости, уровня потребности в лицах, осуществляющих уход, а также общего качества жизни. Согласно ранее проведенным исследованиям, ежедневная фрагментированная физическая активность длительностью < 5 мин у нормально функционирующих пожилых людей связана с более высоким риском смерти. Даже непродолжительные силовые нагрузки повышают способность мышечной ткани синтезировать белок, в связи с чем основная роль в профилактических подходах отводится повышению физической активности пациентов [40]. У лиц с наличием патологии опорно-двигательного аппарата такие факторы, как гиподинамия, стресс, избыточное потребление легкоусвояемых углеводов, жировой гепатоз, сочетанный дефицит микронутриентов, курение и злоупотребление алкоголем, приводят к усиленному катаболизму мышечной ткани [41]. На сегодняшний день стратегии коррекции или замедления развития ЛС включают комплекс мероприятий, к которым относятся изменение двигательного режима и рациона питания: снижение потребления жиров, легкоусвояемых углеводов, добавление в рацион белка, витаминов D и C, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, тиоктовой кислоты, магния и других микронутриентов, глюкозамина сульфата (ГС) и хондроитина сульфата (ХС), — отказ от курения [42].

В последнее время активно проводятся исследования, посвященные оценке влияния ХС на структуры опорно-двигательного аппарата. Структура соединительной ткани зависит от метаболизма внеклеточного матрикса, состоящего из коллагенов, гликопротеинов, протеогликанов и гликозаминогликанов с различными паттернами сульфатирования. Развитие и регенерация скелетных мышц напрямую связаны с состоянием ХС, изменения молекул которого (сульфатирование, связывание с белками и др.) зависят от возраста и наличия сопутствующей патологии [42]. Дистрофические изменения мышц сопровождаются постепенным замещением мышечных волокон фиброзно-измененной тканью вследствие истощения резерва клеток-предшественников мышц

и чрезмерного накопления патологического внеклеточного матрикса, образованного ХС и дерматансульфатом с нарушенным сульфатированием. Потеря мышечной массы при атрофии скелетных мышц характеризуется хроническим воспалением, окислительным стрессом, митохондриальной депрессией миоцитов и активацией апоптоза миоцитов. При саркопении избыточная экспрессия фактора некроза опухоли α , интерлейкина 6 и других провоспалительных цитокинов приводит к дальнейшему усилению деградации скелетных мышц. Увеличивается экспрессия кальпаинов, убиквитинлигаз E3, каскада NF- κ B, подавляется функция инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1, снижается активность киназы Akt, которая является центральной точкой регуляции метаболизма углеводов, липидов и белков [28, 29]. Специфическое ингибирование NF- κ B молекулами ХС/ГС противодействует прогрессированию ЛС. ХС/ГС взаимодействуют с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности миоцитов. Связываясь с рецептором CD44, они ингибируют провоспалительный транскрипционный фактор NF- κ B, цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT и миграцию лейкоцитов. Таким образом, ХС/ГС не только являются «строительным материалом» хряща, но также оказывают противовоспалительный и антиоксидантный эффекты.

Согласно рекомендациям Международного общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) 2019 г., в которых впервые была выделена группа пациентов со старческой астенией, назначение НПВП этой категории больных возможно только коротким курсом и в минимальных дозах [43]. В гериатрической практике целесообразно использование местных форм НПВП в виде гелей или мазей, особенно при наличии у пациентов мультиморбидности [44]. Снижение риска сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений при лечении пациентов со старческой астенией может быть достигнуто путем совместного применения ХС и ГС [45–51]. Результаты метаанализов указывают на высокую эффективность ХС в лечении ОА и саркопении (в ряде случаев более выраженную, чем эффективность НПВП) [42, 49]. В ряде рандомизированных плацебоконтролируемых исследований была продемонстрирована эффективность ХС при болевом синдроме у пациентов с ОА коленного сустава.

Тем не менее следует отметить, что результаты исследований, посвященных оценке эффективности ХС, неоднозначны, это в первую очередь объясняется различиями в качестве препаратов и их разной терапевтической активности. Препараты фармацевтического класса обладают высокой стандартизованной чистотой, в отличие от препаратов нефармацевтического уровня [48]. Это объясняет рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) по назначению препаратов глюкозамина и хондроитина фармацевтического класса [47]. В отличие от ESCEO, OARSI [43] и Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) не дают подобных рекомендаций, прежде всего потому, что они не делают различий в оценке качества субстанций

ХС и ГС. Молекулярная масса ХС является ключевым фактором, связанным с его фармакологической активностью: высококачественными являются содержащие до 99% действующего вещества микрокристаллические субстанции с оптимальным индексом сульфатирования, например CS-Bioactive® (Биоиберика С.А.У., Испания) – эталонная субстанция ХС, соответствующая требованиям Европейской фармакопеи. В Российской Федерации эта субстанция используется для производства препарата Хондрогард. Эффективность и безопасность субстанции подтверждена в 25 международных клинических исследованиях с участием более 5 тыс. пациентов, результаты которых были представлены на международных ревматологических симпозиумах (Европейской антиревматической лиги – European League Against Rheumatism, EULAR; OARSI), других конгрессах и конференциях по изучению и лечению ОА. Хондрогард – препарат для внутрисуставного и внутримышечного введения. При приеме внутрь биодоступность ХС составляет 10–20%, в системный кровоток попадают преимущественно низкомолекулярные дериваты, обладающие меньшей фармакологической активностью по сравнению с нативными молекулами. Для повышения биодоступности и достижения более быстрого обезболивающего эффекта целесообразно применение ХС в инъекционной форме [50]. Через 30 мин после внутримышечного введения ХС в значительных концентрациях обнаруживается в крови, а спустя 15 мин – в синовиальной жидкости. Препарат накапливается главным образом в хрящевой ткани, при этом максимальная концентрация в суставном хряще достигается через 48 ч. Метаанализ восьми контролируемых исследований ($n=771$; средний возраст пациентов – $53,6 \pm 6,2$ года) применения препарата Хондрогард (внутримышечно, первые три инъекции – 100 мг, с 4-й инъекции – по 200 мг через день; курс – 20–30 инъекций) подтвердил эффективность препарата в комплексной терапии ОА [51, 52]. В частности, при применении препарата Хондрогард у пациентов значительно снижалась интенсивность болевого синдрома по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (8 исследований, $n=771$; основная группа – снижение боли на 28,3 мм, контрольная – на 11,6 мм; $p=0,042$); уменьшалась скованность и улучшалось функционирование суставов (5 исследований, $n=560$) по Индексу выраженности артрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера (The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index, WOMAC): WOMAC-функция (основная группа – на 247,8, контрольная – на 96; $p=0,0027$) и WOMAC-скованность (основная группа – на 25,4, контрольная – на 11,2; $p=0,0462$) [51].

Заключение

Лечение ЛС у пациентов пожилого возраста должно быть длительным и включать в себя мероприятия, направленные на укрепление костно-мышечной системы и тренировку равновесия. Безопасность длительной медикаментозной терапии может быть обеспечена использованием жизненно необходимых микронутриентов, к которым относятся высокоочищенные формы ХС и ГС, имеющие широкий спектр противовоспалительных и регенеративных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Отчет «Мировые демографические перспективы: пересмотренное издание 2017 года». Доступно по ссылке: https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf (дата обращения 20.12.2018). [World Demographic Prospects: Revised 2017 Edition Available from: https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf (accessed 12.20.2018)].
2. Путилина МВ. Факторы риска, особенности клинического исследования и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(5):90-5. [Putilina MV. Risk factors, features of clinical course and treatment approaches in aged patients with cerebral stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(5):90-5 (In Russ.)].
3. Macfarlane GJ, Barnish MS, Jones GT. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1815-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211476. Epub 2017 Jul 21.
4. Lee Y, Kim J, Chon D, et al. The effects of frailty and cognitive impairment on 3-year mortality in older adults. *Maturitas*. 2018 Jan;107:50-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.10.006. Epub 2017 Oct 9.
5. Domenichiello AF, Ramsden CE. The silent epidemic of chronic pain in older adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Jul 13;93:284-90. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.04.006. Epub 2019 Apr 17.
6. Matsumoto H, Hagino H, Wada T, Kobayashi E. Locomotive syndrome presents a risk for falls and fractures in the elderly Japanese population. *Osteoporos Sarcopenia*. 2016 Sep;2(3):156-63. doi: 10.1016/j.afos.2016.06.001. Epub 2016 Jul 1.
7. Ikemoto T, Arai YC. Locomotive syndrome: clinical perspectives. *Clin Interv Aging*. 2018 Apr 30;13:819-827. doi: 10.2147/CIA.S148683. eCollection 2018.
8. Tanimura C, Matsumoto H, Tokushima Y, et al. Self-care agency, lifestyle, and physical condition predict future frailty in community-dwelling older people. *Nurs Health Sci*. 2018 Mar;20(1):31-8. doi: 10.1111/nhs.12376. Epub 2017 Nov 8.
9. Castell MV, van der Pas S, Otero A, et al. Osteoarthritis and frailty in elderly individuals across six European countries: results from the European Project on Osteoarthritis (EPOSA). *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Nov 17;16:359. doi: 10.1186/s12891-015-0807-8
10. Ishak NA, Zahari Z, Justine M. Kinesiophobia, Pain, Muscle Functions, and Functional Performances among Older Persons with Low Back Pain. *Pain Res Treat*. 2017;2017:3489617. doi: 10.1155/2017/3489617. Epub 2017 May 29.
11. Ikemoto T, Arai YC. Locomotive syndrome: clinical perspectives. *Clin Interv Aging*. 2018 Apr 30;13:819-27. doi: 10.2147/CIA.S148683. eCollection 2018.
12. Путилина МВ. Коморбидность у пациентов пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):106-11. doi: 10.17116/jnevro201611651106-111 [Putilina MV. Comorbidity in elderly patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(5):106-11. doi: 10.17116/jnevro201611651106-111 (In Russ.)].
13. Yamada K, Kubota Y, Tabuchi T. A prospective study of knee pain, low back pain, and risk of dementia: the JAGES project. *Sci Rep*. 2019 Jul 23;9(1):10690. doi: 10.1038/s41598-019-47005-x
14. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, et al. Association between lower limb osteoarthritis and incidence of depressive symptoms: data from the osteoarthritis initiative. *Age Ageing*. 2017 May 1;46(3):470-6. doi: 10.1093/ageing/afw216
15. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1323-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763. Epub 2014 Feb 19.
16. Zambon S, Siv'ero P, Denking M, et al. Role of Osteoarthritis, Comorbidity, and Pain in Determining Functional Limitations in Older Populations: European Project on Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jun;68(6):801-10. doi: 10.1002/acr.22755
17. Наумов АВ, Ховасова НО, Деменок ДВ и др. Возрастные костно-мышечные заболевания как ведущий фактор риска падений. *Лечебное дело*. 2019;(1):28-39. [Naumov AV, Khovasova NO, Demenok DV, et al. Age-related musculoskeletal diseases as a leading risk factor for falls. *Lechebnoye delo*. 2019;(1):28-39 (In Russ.)].
18. Сафонова ЮА. Саркопения как фактор риска падений и переломов. *Клиницист*. 2019;13(3-4):22-8. doi: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-22-28 [Safonova YuA. Sarcopenia risk factor for falls and fractures. *Klinitsist = The Clinician*. 2019;13(3-4):22-8. doi: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-22-28 (In Russ.)].
19. Путилина МВ. Остеоартроз в практике невролога: «старые-новые возможности». *Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016;(1):66-9.
- [Putilina MV. Osteoarthritis in the practice of a neurologist: «old-new opportunities». *Supplement to the journal Consilium Medicum*. 2016;(1):66-9 (In Russ.)].
20. Nakamura K, Ogata T. Locomotive Syndrome: Definition and Management. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2016;14(2):56-67. doi: 10.1007/s12018-016-9208-2
21. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Association between new indices in the locomotive syndrome risk test and decline in mobility: third survey of the ROAD study. *J Orthop Sci*. 2015;20(5):896-905. doi: 10.1007/s00776-015-0741-5
22. Alexandre TDS, Duarte YAO, Santos JLF, Lebrão ML. Prevalence and associated factors of sarcopenia, dynapenia, and sarcodynapenia in community-dwelling elderly in Sao Paulo — SABE Study. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2018;21(Suppl. 2):e180009. doi: 10.1590/1980-549720180009.supl.2
23. Ethgen O, Beaudart C, Buckinx F, et al. The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe: A Claim for Public Health Action. *Calcif Tissue Int*. 2017 Mar;100(3):229-34. doi: 10.1007/s00223-016-0220-9. Epub 2016 Dec 24.
24. Yang M, Hu X, Wang H, et al. Sarcopenia predicts readmission and mortality in elderly patients in acute care wards: a prospective study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Apr;8(2):251-8. doi: 10.1002/jcsm.12163. Epub 2016 Nov 28.
25. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Aug;14(8):531-2. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.018. Epub 2013 Jun 25.
26. Livshits G, Kalinkovich A. Inflammation as a common ground for the development and maintenance of sarcopenia, obesity, cardiomyopathy and dysbiosis. *Ageing Res Rev*. 2019 Dec;56:100980. doi: 10.1016/j.arr.2019.100980. Epub 2019 Nov 11.
27. Malmstrom TK, McCarter RJ, Gutierrez Robledo LM, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Jun;14(6):392-7. doi: 10.1016/j.jamda.2013.03.022
28. Lo-Ciganic WH, Floden L, Lee JK, et al. Analgesic use and risk of recurrent falls in participants with or at risk of knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(9):1390-8. doi: 10.1016/j.joca.2017.03.017
29. Al-Aama T. Falls in the elderly: spectrum and prevention. *Can Fam Physician*. 2011 Jul;57(7):771-6. Erratum in: *Can Fam Physician*. 2014;60(3):225.

30. Путилина МВ, Баранова ОА. Результаты многоцентровой клинко-эпидемиологической наблюдательной программы «ГЛОБУС» (определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(5):33-8. [Putilina MV, Baranova OA. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program «GLOBUS» (determination of the prevalence of dizziness and assessment of therapy regimens at the outpatient level). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(5):33-8 (In Russ.).]
31. Li Y, Liu M, Sun X, et al. Independent and synergistic effects of pain, insomnia, and depression on falls among older adults: a longitudinal study. *BMC Geriatr*. 2020 Nov 23;20(1):491. doi: 10.1186/s12877-020-01887-z
32. Путилина МВ, Солдатов МА. Церебральные инсульты в старческом возрасте. Особенности клинической картины, течение, лечение. *Врач*. 2006;(5):29-34. [Putilina MV, Soldatov MA. Cerebral strokes in old age. Features of the clinical picture, course, treatment. *Vrach = Doctor*. 2006;(5):29-34 (In Russ.).]
33. Ali A, Arif AW, Bhan C, et al. Managing Chronic Pain in the Elderly: An Overview of the Recent Therapeutic Advancements. *Cureus*. 2018 Sep 13;10(9):e3293. doi: 10.7759/cureus.3293
34. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML. Acute non-specific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.).]
35. Lints-Martindale AC, Hadjistavropoulos T, Lix LM, Thorpe L. A comparative investigation of observational pain assessment tools for older adults with dementia. *Clin J Pain*. Mar-Apr 2012;28(3):226-37. doi: 10.1097/AJP.0b013e3182290d90
36. Клинические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией. «Российская ассоциация геронтологов и гериатров», 2018. Доступно по ссылке: http://uzrf.ru/userfiles/file/rokgvv/GeriatricCenter/01-1-astenia_recomend.pdf [Klinicheskiye rekomendatsii po vedeniyu patsiyentov so starchyey asteniye. «Rossiyskaya assotsiatsiya gerontologov i geriatrov», 2018 [Clinical guidelines for the management of patients with senile asthenia. Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, 2018]. Available from: http://uzrf.ru/userfiles/file/rokgvv/GeriatricCenter/01-1-astenia_recomend.pdf (In Russ.).]
37. Nishimura T, Imai A, Fujimoto M, et al. Adverse effects of the coexistence of locomotive syndrome and sarcopenia on the walking ability and performance of activities of daily living in Japanese elderly females: a cross-sectional study. *J Phys Ther Sci*. 2020 Mar;32(3):227-32. doi: 10.1589/jpts.32.227. Epub 2020 Mar 11.
38. Путилина МВ, Теплова НВ. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело*. 2020;(4):7-14. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12152 [Putilina MV, Teplova NV. Medicinal safety as a priority area of domestic medicine. *Lechebnoe delo = General Medicine*. 2020;(4):7-14. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12152 (In Russ.).]
39. Путилина МВ, Теплова НВ. Алгоритмы рациональной фармакотерапии хронической ишемии головного мозга. *Нервные болезни*. 2019;(1):11-6. doi: 10.24411/2071-5315-2018-12074 [Putilina MV, Teplova NV. Algorithms for rational pharmacotherapy of chronic cerebral ischemia. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases*. 2019;(1):11-16. doi: 10.24411/2071-5315-2018-12074 (In Russ.).]
40. Wanigatunga AA, Di J, Zipunnikov V, et al. Association of total daily physical activity and fragmented physical activity with mortality in older adults. *JAMA Netw Open*. 2019 Oct 2;2(10):e1912352. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12352
41. Verlaan S, Maier AB, Bauer JM, et al. Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults. The PROVIDE study. *Clin Nutr*. 2018 Apr;37(2):551-7. doi: 10.1016/j.clnu.2017.01.005. Epub 2017 Jan 17.
42. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):117-24. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):117-24. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124 (In Russ.).]
43. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
44. Bell GA, Kantor ED, Lampe JW, et al. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol*. 2012 Aug;27(8):593-603. doi: 10.1007/s10654-012-9714-6. Epub 2012 Jul 25.
45. Путилина МВ. Старение как процесс нейродегенерации. Стратегии безопасной терапии деменции у пожилых пациентов. *Consilium Medicum*. 2018;20(2):24-9. doi: 10.26442/2075-1753_2018.2.24-29 [Putilina MV. Aging as a degenerative process. Safe strategies for dementia treatment in elderly patients. *Consilium Medicum*. 2018;20(2):24-9. doi: 10.26442/2075-1753_2018.2.24-29 (In Russ.).]
46. Honvo G, Bruyere O, Geerinck A, et al. Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Meta-Analysis Exploring Inconsistencies in Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Adv Ther*. 2019 May;36(5):1085-99. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w. Epub 2019 Mar 16.
47. Railhac JJ, Zaim M, Saurel AS, et al. Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Clin Rheumatol*. 2012 Sep;31(9):1347-57. doi: 10.1007/s10067-012-2022-4. Epub 2012 Jun 23.
48. Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. *J Pharm Sci*. 2007 Dec;96(12):3168-80. doi: 10.1002/jps.20997
49. Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Таскина ЕА и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом коленных суставов и коморбидностью. *Фарматека*. 2017;(7):46-51. [Sharapova EP, Kashevarova NG, Taskina EA, et al. Study of the efficacy, tolerability and safety of the drug Chondrogard in patients with osteoarthritis of the knee joints and comorbidity. *Farmateka* 2017;(7):46-51 (In Russ.).]
50. Удовика М.И. Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов. *РМЖ*. 2017;(7):446-50. [Udovika MI. Comparative efficacy of injectable and oral symptomatic slow action drugs in the therapy of primary and posttraumatic osteoarthritis of the knee joints. *RMJ*. 2017;(4):446-50 (In Russ.).]
51. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):388-99. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066

[Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoeconomic. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):388-99.

doi: 0.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066 (In Russ.)].

52. Наумов АВ, Шаров МН, Ховасова НО, Прокофьева ЮС. Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных

пациентов. *РМЖ*. 2018;4(2):47-54.

[Naumov AV, Sharov MN, Khovasova NO, Prokof'yeva YuS. The results of the use of the intermittent scheme of parenteral administration of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in the initial therapy of chronic pain in joints and back in comorbid patients. *RMJ*. 2018;4(2):47-54 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.01.2021/15.03.2021/18.03.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». 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.

Conflict of Interest Statement Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. 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.

Путилина М.В. <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>

Теплова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Максимова М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Прокофьева Ю.С. <https://orcid.org/0000-0003-4454-7174>

Недостаточность питания и перспективы нутритивной терапии при психических расстройствах

Романов Д.В.^{1,2}, Дмитренко К.Ю.¹

¹Кафедра 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; ²отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва
¹Россия, 119021, ул. Россолимо, 11, стр.1; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Обменные нарушения, связанные с дефицитом/дисбалансом питания, в психиатрической практике характерны для ряда расстройств, таких как депрессия, патология шизофренического спектра, деменция, нарушения пищевого поведения. Степень недостаточности питания варьирует в широком диапазоне — от пограничного дефицита/дисбаланса минералов, витаминов, микроэлементов до выраженных метаболических нарушений и кахексии. Представлен анализ современных публикаций, метаанализов и систематических обзоров по данной тематике. Обсуждается вопрос необходимости введения дополнительного питания в качестве вспомогательного компонента терапевтической стратегии при различных психических нарушениях. Подробно проанализирован в данном аспекте потенциал применения продукции линейки Фрезубин.

Ключевые слова: недостаточность питания; метаболические нарушения; психические расстройства; нутритивная терапия.

Контакты: Дмитрий Владимирович Романов; dm.v.romanov@mail.ru

Для ссылки: Романов ДВ, Дмитренко КЮ. Недостаточность питания и перспективы нутритивной терапии при психических расстройствах. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):137–143. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-137-143

Malnutrition and perspectives of nutritional therapy for mental disorders

Romanov D.V.^{1,2}, Dmitrenko K.Yu.¹

¹Department of Psychiatry and Psychosomatic, N.V. Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department for the Study of Borderline Mental Disease and Psychosomatic Disorders, Mental Health Research Center, Moscow
¹1, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Metabolic disorders associated with nutritional deficiency/imbalance are common in various psychiatric disorders, including depression, schizophrenia spectrum disorders, dementia, and eating disorders. Malnutrition degrees vary in a wide range — from borderline minerals, vitamins, micronutrients deficiency/imbalance to severe metabolic disorders and cachexia. We present a review of up-to-date publications, meta-analyses, and systematic reviews on the subject. The need to introduce supplemental nutrition as an additional component of a therapeutic strategy for various mental disorders is discussed. The potential of using the products of the Fresubin line is analyzed in detail.

Keywords: malnutrition; metabolic disorders; mental disorders; nutritional therapy.

Contacts: Dmitriy Vladimirovich Romanov; dm.v.romanov@mail.ru

For reference: Romanov DV, Dmitrenko KYu. Malnutrition and perspectives of nutritional therapy for mental disorders. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(2):137–143. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-137-143

Среди психических расстройств, сопровождающихся дефицитом тех или иных питательных веществ, стоит отметить несколько категорий: депрессия, расстройства шизофренического спектра, деменции, патологии пищевого поведения. Перечисленные состояния в разной степени представляют риск для процесса приема пищи и полноценного питания, вызывая широкий спектр физиологических нарушений, начиная от незначительного дефицита витамина D и заканчивая выраженной кахексией и жизнеугрожающими состояниями.

Цель исследования — проанализировать перечисленные выше расстройства, сфокусировавшись на ответе на вопрос, за счет какого психопатологического феномена в структуре того или иного синдрома либо сопутствующих

соматических факторов происходит инициация дефицита питания.

Депрессивные расстройства

Депрессия — психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением (гипотимией), падением общей активности за счет апатии и астении, негативной, пессимистической переоценкой прошлого, обесцениванием настоящего, осознанием бесперспективности будущего [1].

По оценке ряда авторов, распространенность депрессии разной степени выраженности в населении составляет около 6% [2], однако данный показатель может варьировать в диапазоне от 4,2 до 9,3% [3].

Наиболее важными для рассмотрения в плане недостаточности питания аспектами депрессии являются симптомы соматического комплекса аффективного расстройства, прежде всего нарушения аппетита (как правило, снижение). Частота снижения аппетита при униполярной депрессии достигает 80% [4]. К. Yoshimura и соавт. [5] в кросс-секционном исследовании взаимосвязи риска депрессии и недостаточности питания пришли к выводу, что эти явления значимо ассоциированы [отношение правдоподобия $v=6,26$; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,91–20,49].

В результате нарушения аппетита при депрессии происходит изменение характера питания, его калорийности, состава. Как следствие, в зависимости от первоначального вида нарушения аппетита (повышение/понижение), может развиться ожирение либо, напротив, потеря массы тела [6]. Таким образом, депрессии свойственно развитие дефицита или дисбаланса питательных веществ.

Так, K.N. Saraswathy и соавт. [7] сообщают о более высоком риске при депрессивных расстройствах недостатка витамина B_{12} и фолатов и избытке гомоцистеина (гипергомоцистеинемия). Среди 93 обследованных пациентов с верифицированным диагнозом «депрессия» недостаток витамина B_{12} и фолатов был обнаружен у 66,7 и 31,2% соответственно, повышенный уровень гомоцистеина — у 96,8%. А. Bender и соавт. [8] в метаанализе также указывают, что для пациентов с депрессией характерен низкий уровень фолиевой кислоты, Hedge's $g=-0,24$ (95% ДИ от -0,31 до -0,16; $p<0,001$). В метаанализе F. Moradi и соавт. [9] также подчеркивается факт более высокого уровня гомоцистеина у пациентов с депрессивной симптоматикой (различие взвешенных средних — 2,53 мкмоль/л; 95% ДИ 1,77–3,30).

По данным R.E.S. Anglin и соавт., авторов систематического обзора [10], недостаточность витамина D наблюдается у пациентов с депрессивной симптоматикой: стандартизированная разность средних (CPC) — 0,60 (95% ДИ 0,23–0,97). Также когортные исследования показали значительно повышенный коэффициент риска депрессии для категорий с самым низким и самым высоким содержанием витамина D: отношение рисков (OR) — 2,21 (95% ДИ 1,40–3,49).

Существует ряд исследований, посвященных восполнению соответствующих дефицитов (восстановлению дисбаланса питания) при депрессии, например с использованием бактериесодержащих пробиотиков.

Согласно результатам публикации G. Akkasheh и соавт. [11], которые провели рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффекта пробиотиков в лечении депрессивных расстройств, добавление пробиотиков приводит к улучшению показателя по Шкале депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) у пациентов с большим депрессивным расстройством.

В свою очередь, А. Kazemi и соавт. [12] обнаружили, что пробиотики не оказывают положительного влияния на депрессию, сообщив, что в данном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) положительная динамика депрессивных симптомов (по оценке BDI) наблюдалась только у группы пациентов, принимавших плацебо.

Существующее противоречие обсуждается в публикации Q.X. Ng и соавт. [13]. Авторы в метаанализе 10 РКИ со-

общают о несущественном влиянии пробиотиков для комбинированной выборки из группы контроля и группы пациентов с депрессией, однако подчеркивают, что для групп пациентов с депрессивными симптомами легкой и средней тяжести отдельно эффект был статистически значимым (CPC -0,684; 95% ДИ от -1,296 до -0,0712; $p=0,029$). Авторы добавляют, что невозможно рассматривать пробиотики в качестве замены антидепрессантов, но считают возможным дополнить ими комплекс терапии, подчеркивая, что, помимо всего прочего, данные средства абсолютно безопасны. Таким образом, авторы приходят к выводу, что для уточнения эффективности дополнительных добавок/питания при аффективных расстройствах необходимо проведение новых исследований.

Расстройства шизофренического спектра

Шизофрения — психическое заболевание, характеризующееся дисгармоничностью и утратой единства психических функций (мышления, эмоций, моторики), длительным непрерывным или приступообразным течением и разной выраженностью продуктивных (позитивных) и негативных расстройств, приводящих к изменениям личности в виде аутизма (асоциальности), снижения энергетического потенциала, эмоционального обеднения и нарастающей интровертированности [14–16].

Распространенность дефицита массы тела у пациентов с шизофренией, по оценке ряда авторов, составляет 4,6–19,9% [17, 18]. J. Firth и соавт. [19] в метаанализе сообщают о статистически значимых показателях недостаточности фолатов (827 наблюдений; $g = -0,624$; 95% ДИ от -1,176 до -0,072; $p=0,027$) и витамина D (906 наблюдений; $g = -1,055$; 95% ДИ от -1,99 до -0,119; $p=0,027$) как среди пациентов с хроническим течением шизофрении, так и у больных с первым психотическим эпизодом по сравнению с общей популяцией. Дефицит витамина D подтверждается и в исследованиях других авторов [20, 21].

Рассматривая проблему недостаточности питания при шизофрении, обратимся к обсуждению кататонического синдрома, как наиболее значимого в данном аспекте. Распространенность кататонии составляет около 9,2–10% среди стационарных пациентов с острой психиатрической патологией [22, 23].

Для кататонии характерна преимущественно моторная симптоматика. Так, в соответствии с критериями Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition, DSM-5) [15], для постановки диагноза необходимо наличие трех или более из числа следующих симптомов: ступор, каталепсия, восковая гибкость, мутизм, негативизм, застывание, манерность, стереотипии, ажитация, гримасничанье, эхолоалия, эхопраксия.

Обозначенные выше проявления синдрома, прежде всего ступор и негативизм, сопряженные с отказом от еды, значительным образом влияют на адаптацию пациента, в первую очередь — на самообслуживание. Такие больные порой не имеют возможности полноценно соблюдать не только гигиену, но и режим питания. Ограниченное потребление пищи и жидкости увеличивает риск обезвоживания, электролитных нарушений и потери массы тела при кататонии [24–26].

В ряде работ изучен вопрос недостаточности микроэлементов при кататонии. Так, сообщается о недостаточности витамина B₁₂ [27–29]. A.R. Brunoni и соавт. [30] и A. Sumari и соавт. [31] также предоставляют описания недостаточности витамина D, коморбидной кататоническим проявлениям.

Таким образом, в силу перечисленных выше особенностей кататонии и данных об обменных нарушениях актуальным может быть использование дополнительного питания, которое, по мнению некоторых авторов, в данной ситуации необходимо, в том числе в зондовом виде [32].

Расстройства пищевого поведения

Расстройства пищевого поведения характеризуются стойким нарушением режима приема пищи или связанного с пищей поведения, которое приводит к изменению потребления или усвоения пищи и значительно ухудшает физическое здоровье и/или психосоциальное функционирование [15].

Рассмотрим две наиболее значимые в аспекте обсуждаемой проблемы диагностические категории: нервную анорексию и булимию.

Распространенность данных расстройств невысока и варьирует в достаточно узком диапазоне: нервная анорексия – 0,21–4,3%, нервная булимия – 0,1–4,2% [33–43]. Однако значимость соматических (в том числе метаболических) нарушений, обусловленных погрешностями приема пищи, при этой группе расстройств крайне высока, поскольку ассоциирована с риском летального исхода в связи с крайними степенями истощения.

Нервная анорексия представляет собой сочетание ограничительного пищевого поведения, страха набора массы тела, нарушения восприятия и ощущения собственных объема и формы тела, что приводит в конечном счете к значительной потере массы тела, порой настолько выраженной, что больные достигают состояния кахексии [15]. При **булимии** для пациентов характерны эпизоды переедания, связанные с неадекватным поведением после данных приемов пищи (например, самостоятельно вызванная рвота). Такие больные озабочены своим телом, однако, в отличие от страдающих нервной анорексией, поддерживают массу тела на минимальной границе нормы или более [15].

Затрагивая проблему недостаточности питания, важно отметить, что оба расстройства в той или иной степени требуют включения в схему терапии опций, корригирующих обменные нарушения. Психофармакологическое вмешательство положительным образом влияет на данную категорию расстройств, однако оно долговременно, и в промежутки накопления препаратов, до достижения терапевтического эффекта, требуется ряд вспомогательных техник, как минимум для того, чтобы поддержать соматическое состояние пациента.

По мнению ряда исследователей, вследствие данных расстройств развивается недостаточность, например, цинка, витамина D, витаминов B₁, B₉, B₁₂, меди, селена [44, 45]. H. Suzuki и соавт. [46] сообщают о значительной роли цинка в стимуляции аппетита и предполагают его положительный терапевтический потенциал в качестве дополнительного элемента медикаментозной стратегии лечения нервной анорексии. В более раннем исследовании C.L. Birmingham

и соавт. [47] было отмечено увеличение индекса массы тела (ИМТ) в группе пациентов с нервной анорексией и дополнительным использованием цинка в питании. Ряд исследователей связывают недостаток витамина D при анорексии со снижением минеральной плотности кости, что, в свою очередь, потенциально увеличивает риск переломов, трещин, отдаленных неблагоприятных исходов [45, 48]. По оценке J. Franques и соавт. [45], недостаток витаминов группы В при нервной анорексии может привести к сенсорной невропатии.

Для предотвращения развития данных нежелательных отсроченных эффектов и нивелировки кахексии и ее последствий необходимо введение дополнительного питания. Это положение подтверждают как отдельные исследования и обзорные статьи, так и систематические обзоры [49–51]. Например, S.M. Rizzo и соавт. [52] представили систематический обзор проблемы зондового питания при нервной анорексии, согласно которому подобная методика эффективна, а скорость набора массы тела может увеличиться практически в два раза (от 1,06 до 2,12 кг в неделю).

Органические психические расстройства (деменция)

Среди множества органических психических расстройств наиболее актуальным для рассмотрения с точки зрения вопроса недостаточности питания является деменция.

Распространенность деменции в мире, в соответствии с данными метаанализа M. Prince и соавт., варьирует в диапазоне от 5 до 7% [53, 54].

Деменция, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, представляет собой «синдром, обусловленный поражением головного мозга (обычно хронического или прогрессирующего характера), при котором нарушаются многие высшие корковые функции, включая память, мышление, ориентировку, понимание, счет, способность к обучению, а также речь и суждения» [16].

В силу многогранности данного синдрома, а также из-за специфической этиологии и возрастного контингента среди пациентов с деменцией наблюдается множество факторов риска недостаточного питания. N.C. Favaro-Moreira и соавт. в систематическом обзоре [55] условно объединили их в несколько групп:

- 1) физические факторы (большое количество медикаментов, хронические заболевания, ограничения в нормальном функционировании и т. д.);
- 2) психологические факторы (потеря интереса к жизни, симптомы депрессии, тревога, одиночество и т. д.);
- 3) факторы, связанные со здоровьем ротовой полости (ежедневная гигиена ротовой полости, нарушенная возможность жевания и т. д.);
- 4) факторы, связанные с потреблением пищи (потеря аппетита, его обеднение, пищевые привычки и т. д.);
- 5) социальные факторы (размещение в специализированных учреждениях, домах престарелых, низкий уровень образования и т. д.).

Перечисленные факторы включены в рекомендации по питанию при деменции, подготовленные Европейской

ассоциацией клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) [56].

В результате воздействия (часто комплексного) этих факторов развивается ряд патологических состояний, в первую очередь — недостаточность микроэлементов и витаминов.

М. Roque и соавт. [57] сообщают о 5,2% случаев с подтвержденной недостаточностью питания среди 940 человек с деменцией, при этом еще 42,6% пациентов были оценены как подверженные высокому риску недостаточности питания. D. Yildiz и соавт. [58] сообщают, что недостаточное потребление жидкости, выраженная степень деменции и женский пол были независимо связаны с недостаточностью питания, которая также сопряжена с нарушениями сна, психологическими факторами, неподвижностью, падениями и повышенным риском госпитализации у этих пациентов. А. Kimura и соавт. [59] обнаружили значительную связь между статусом питания и поведенческими и психическими симптомами деменции, особенно отметив вербальную агрессию, эмоциональную расторможенность, апатию и ухудшение памяти.

Кроме названных последствий при деменции стоит отметить, что в результате развития недостаточности питания могут обостриться и стать причиной значительного ухудшения состояния (кахексии, летального исхода) некоторые соматические хронические заболевания, которые прежде представляли собой факторы риска нарушений питания [60].

В соответствии с этим актуальной представляется проблема — как влиять на характер питания пациентов с деменцией, используя дополнительные стратегии. Авторы рекомендаций ESPEN по питанию при деменции отмечают, что неотъемлемой частью лечения деменции должна быть нутритивная помощь и поддержка, особенно использование искусственного питания (энтеральное питание, парентеральное питание и парентеральные жидкости) [56].

Одним из вариантов дополнительного питания, потенциально применимого при недостаточности питания в связи с перечисленными психическими расстройствами, является линейка средств Фрезубин, которая включает смеси для энтерального питания (Фрезубин ВП 2 ккал), напиток (Фрезубин напиток 2 ккал), крем (Фрезубин Крем 2 ккал).

Смеси для энтерального питания содержат все необходимые группы витаминов, недостаточность которых может потенциально развиваться вследствие психических расстройств: витамины группы В, витамин D, витамин К, витамин А, витамин С. Также Фрезубин содержит β-каротин, ниацин, пантотеновую кислоту, биотин, фолиевую кислоту, холин. Смеси имеют в своем составе широкий спектр микроэлементов и минералов (натрий, калий, хлорид, кальций, магний, фосфор, железо, цинк, медь, марганец, йодид, фторид, хром, молибден, селен). Кроме того, данные смеси обладают высокой энергетической ценностью — включают высокое содержание белка в виде олигопептидов (на основе пептидов белка молочной сыворотки) до 10 г на 100 мл, а также содержат волокна (в части препаратов).

Положительная роль Фрезубина в динамике состояния пациентов была отмечена в исследованиях вне психиатрической практики. Так, К. Norman и соавт. [61] проде-

монстрировали эффективность препарата на выборке из 80 больных с доброкачественными заболеваниями пищеварительной системы (цирроз печени, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, гастрит и т. д.). Пациенты были рандомизированы в две группы, одна из которых получала ежедневно высокобелковый гиперкалорийный Фрезубин напиток (питательная ценность 150 ккал, 10 г белка в 100 мл) в течение 3 мес. Группа контроля ограничивалась консультацией диетолога с рекомендациями по режиму и составу питания. Прирост показателей функциональности мышечной системы за 3 мес в группе контроля составил по показателю «сила сжатия кисти» $1,0 \pm 4,5$, «пиковая скорость выдоха» — $15,0 \pm 72,4$ (в группе пациентов, принимавших Фрезубин напиток, — $5,4 \pm 6,9$ и $57,6 \pm 105,7$ соответственно). Прирост клеточной массы организма в экспериментальной группе составил $1,4 \pm 2,1$, в группе контроля — $0,9 \pm 1,7$. В группе пациентов, получавших дополнительное питание, также была обнаружена положительная динамика по восьми подгруппам краткого опросника состояния здоровья (SF-36), в группе контроля улучшения наблюдались только по трем подгруппам. Авторы делают вывод о том, что при приеме Фрезубина улучшаются функциональный статус и качество жизни у истощенных пациентов с заболеваниями органов пищеварения.

М.Е.Т. McMurdo и соавт. в своем исследовании [62] изучали роль дополнительного перорального энтерального питания в гериатрических отделениях (пациенты, проживавшие в семьях, 70 лет и старше, госпитализированные в соматический стационар с острым заболеванием). Авторы обследовали 253 пациента, часть из которых принимали Фрезубин напиток (400 мл/сут; 600 ккал, 2520 кДж, 40 г белка), другая — специально созданный аналог, содержащий меньшее количество калорий (200 ккал), в течение 4 мес. В результате в группе пациентов, принимавших Фрезубин напиток, было обнаружено улучшение силы сжатия рук и умеренное увеличение объективно измеренных уровней физической активности.

Эти исследования были включены в систематические обзоры и метаанализы, авторы которых лишь подчеркивают состоятельность полученных результатов и квалифицируют их как значимые [63, 64].

В качестве примера исследований продуктов Фрезубин в психиатрической практике можно привести работу С. Born и L. de la Fontaine [65], которые ретроспективно проанализировали данные 53 пациентов с нервной анорексией в период с 2000 по 2010 г., в комплекс терапии которых входило зондовое энтеральное питание препаратом Фрезубин Энергия. Результаты исследования показали, что средний ИМТ при поступлении был 12,3, а средний ИМТ при выписке — 16,6; среднее увеличение массы тела составило 11,4 кг, что квалифицировалось авторами как успешный результат.

Таким образом, для коррекции недостаточности/дисбаланса питания при различных формах психических расстройств могут применяться разные формы дополнительного питания, выбор которых определяется психопатологическими особенностями состояний, приводящих к нарушению приема пищи. Так, с одной стороны, речь идет об отказе/невозможности приема пищи при таких расстройствах, как деменция, кататония, анорексия, что

может потребовать зондового питания, а с другой — о необходимости быстрого восстановления массы тела, к примеру, при депрессии со значительной ее потерей, когда дополнительное питание показано в форме, например, сипинга. В качестве решения обеих указанных проблем могут использоваться разные варианты Фрезубина. В первом случае актуально применение Фрезубина ВП 2 ккал, представляющего собой специализированный продукт для энтерального зондового питания. Преимуществом данной формы является высокое содержание белка, мононасыщенных жирных кислот, триглицеридов средней цепи. Это позволяет использовать препарат в качестве полноценной альтернативы приему пищи, что особенно применимо в условиях обозначенной выше группы проблем, требующих зондового питания. Также стоит отметить потенциал использования препарата Фрезубин Крем 2 ккал при наличии факторов, связанных с обусловленными очаговой неврологической симптоматикой нарушениями жевания и глотания (например, при деменции). Консистенция этого продукта позволяет, несмотря на присутствующие сложности с приемом пищи, удовлетворять энергетические потребности, как дополнительно, так и в качестве полноценного альтернативного питания. В случае депрессий со значительной потерей массы те-

ла можно использовать Фрезубин напиток 2 ккал как дополнение к основному питанию, поскольку его энергетическая ценность (840 кДж/200 ккал в 100 мл) представляется адекватной для пополнения ежедневного рациона, стимулирования ускорения набора массы тела, увеличения ИМТ.

Заключение

Описанные выше категории психических расстройств в некоторых случаях требуют назначения дополнительного энтерального питания, в том числе зондового, выступающего альтернативой полноценного приема пищи. Состав смесей для такого питания должен включать высокое содержание белка, а энергетическая ценность его — быть высокой. Кроме того, для поддержки нормального функционирования желудочно-кишечного тракта необходимо наличие пищевых волокон. Для исключения возможного развития недостаточности витаминов и микроэлементов они также должны содержаться в дополнительном питании. Вышеописанным характеристикам соответствует линейка препаратов под названием «Фрезубин», которые могут использоваться дифференцированно в соответствии с психопатологическими/неврологическими механизмами, лежащими в основе нарушений питания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Смулевич АБ. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. Москва: Медицинское информационное агентство; 2015.
2. [Smulevich AB. *Depressii pri psikhicheskikh i somaticheskikh zabolevaniyakh* [Depression in mental and somatic diseases]. Moscow: Medical Information Agency; 2015 (In Russ.)].
3. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:119-38. doi: 10.1146/annurev-publichealth-031912-114409
4. Sjöberg L, Karlsson B, Atti AR, et al. Prevalence of depression: Comparisons of different depression definitions in population-based samples of older adults. *J Affect Disord*. 2017 Oct 15;221:123-31. doi: 10.1016/j.jad.2017.06.011. Epub 2017 Jun 13.
5. Papadimitriou GN, Dikeos DG, Daskalopoulou EG, Soldatos CR. Co-occurrence of disturbed sleep and appetite loss differentiates between unipolar and bipolar depressive episodes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002 Oct;26(6):1041-5. doi: 10.1016/s0278-5846(02)00213-0
6. Yoshimura K, Yamada M, Kajiwara Y, et al. Relationship between depression and risk of malnutrition among community-dwelling young-old and old-old elderly people. *Aging Mental Health*. 2013;17(4):456-60. doi: 10.1080/13607863.2012.743961. Epub 2012 Nov 26.
7. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Mar;67(3):220-9. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2
8. Saraswathy KN, Ansari SN, Kaur G, et al. Association of vitamin B₁₂ mediated hyperhomocysteinemia with depression and anxiety disorder: A cross-sectional study among Bhil indigenous population of India. *Clin Nutr ESPEN*. 2019 Apr;30:199-203. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.01.009. Epub 2019 Feb 12.
9. Bender A, Hagan KE, Kingston N. The association of folate and depression: A meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2017 Dec;95:9-18. doi: 10.1016/j.jpsy- chires.2017.07.019. Epub 2017 Jul 22.
10. Moradi F, Lotfi K, Armin M, et al. The association between serum homocysteine and depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Invest*. 2021 Jan 10;e13486. doi: 10.1111/eci.13486. Online ahead of print.
11. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. 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
12. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2016 Mar;32(3):315-20. doi: 10.1016/j.nut.2015.09.003. Epub 2015 Sep 28.
13. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, et al. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2019 Apr;38(2):522-8. doi: 10.1016/j.clnu.2018.04.010. Epub 2018 Apr 24.
14. Ng QX, Peters C, Ho CYX, et al. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J Affect Dis*. 2018 Mar 1;228:13-9. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.063. Epub 2017 Nov 16.
15. Тиганов АС, ред. Психиатрия: руководство для врачей. В 2-х т. Москва: Медицина; 2012.
16. [Tiganov AS, ed. *Psikhiatriya: rukovodstvo dlya vrachey* [Psychiatry: A Guide for Physicians]. In 2 vol. Moscow: Meditsina; 2012 (In Russ.)].
17. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). Washington — London: American Psychiatric Publishing; 2013.
18. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
19. Sugawara N, Maruo K, Sugai T, et al. Prevalence of underweight in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 2018 May;195:67-73. doi: 10.1016/j.schres.2017.10.017. Epub 2017 Oct 17.

18. Onu JU, Osuji PN. Double burden of malnutrition amongst patients with first-episode schizophrenia in a psychiatric hospital: A 1-year follow-up study. *S Afr J Psychiatr*. 2020 Nov 10;26:1564. doi: 10.4102/sajpsy.2020.1564. eCollection 2020.
19. Firth J, Carney R, Stubbs B, et al. Nutritional deficiencies and clinical correlates in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2018 Oct 17;44(6):1275-92. doi: 10.1093/schbul/sbx162
20. Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3863-72. doi: 10.1210/jc.2014-1887. Epub 2014 Jul 22.
21. Zhu JL, Luo WW, Cheng X, et al. Vitamin D deficiency and Schizophrenia in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Psychiatry Res*. 2020 Jun;288:112959. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112959. Epub 2020 Apr 18.
22. Solmi M, Pigato GG, Roiter B, et al. Prevalence of catatonia and its moderators in clinical samples: results from a meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr Bull*. 2018 Aug 20;44(5):1133-50. doi: 10.1093/schbul/sbx157
23. Grover S, Chakrabarti S, Ghormode D, et al. Catatonia in inpatients with psychiatric disorders: a comparison of schizophrenia and mood disorders. *Psychiatry Res*. 2015 Oct 30;229(3):919-25. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.020. Epub 2015 Jul 15.
24. Beach SR, Gomez-Bernal F, Huffman JC, Fricchione GL. Alternative treatment strategies for catatonia: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017 Sep;48:1-19. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2017.06.011. Epub 2017 Jun 24.
25. Unal A, Altindag A, Demir B, Aksoy I. The Use of Lorazepam and Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Catatonia. *J ECT*. 2017 Dec;33(4):290-3. doi: 10.1097/YCT.0000000000000433
26. Zaman H, Gibson RC, Walcott G. Benzodiazepines for catatonia in people with schizophrenia or other serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Aug 5;8(8):CD006570. doi: 10.1002/14651858.CD006570.pub3
27. Berry N, Sagar R, Tripathi BM. Catatonia and other psychiatric symptoms with vitamin B₁₂ deficiency. *Acta Psychiatr Scand*. 2003 Aug;108(2):156-9. doi: 10.1034/j.1600-0447.2003.00089.x
28. Catalano G, Catalano MC, Rosenberg EI, et al. Catatonia: another neuropsychiatric presentation of vitamin B₁₂ deficiency? *Psychosomatics*. Sep-Oct 1998;39(5):456-60. doi: 10.1016/S0033-3182(98)71307-6
29. Bram D, Bubrovsky M, Durand J-P, et al. Pernicious anemia presenting as catatonia: correlating vitamin B₁₂ levels and catatonic symptoms. *Gen Hosp Psychiatry*. May-Jun 2015;37(3):273.e5-7. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2015.02.003. Epub 2015 Feb 23.
30. Brunoni AR, Nakata ACG, Tung TC, Busatto GF. Vitamin D-Resistant Rickets Type II-A, Basal Ganglia Calcification, and Catatonia: A Casual or Causal Relationship? *Psychosomatics*. 2009;50(4):420-4. doi: 10.1176/appi.psy.50.4.420
31. Suman A, Shouan A, Grover S. Catatonia in a young woman with intellectual disability and vitamin D deficiency managed with electroconvulsive therapy. *J Mental Health Hum Behav*. 2020;25(1):60.
32. Levenson JL, Pandurangi AK. Prognosis and complications. Catatonia: From Psychopathology to Neurobiology. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2004. P. 161-72.
33. Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Susser ES, et al. Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *Am J Psychiatry*. 2007 Aug;164(8):1259-65. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06081388
34. Wade TD, Bergin JL, Tiggemann M, et al. Prevalence and long-term course of lifetime eating disorders in an adult Australian twin cohort. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006 Feb;40(2):121-8. doi: 10.1080/j.1440-1614.2006.01758.x
35. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, et al. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Mar;63(3):305-12. doi: 10.1001/archpsyc.63.3.305
36. Keel PK, Heatherton TF, Dorner DJ, et al. Point prevalence of bulimia nervosa in 1982, 1992, and 2002. *Psychol Med*. 2006 Jan;36(1):119-27. doi: 10.1017/S0033291705006148. Epub 2005 Oct 5.
37. Hudson JI, Hiripi E, Pope Jr HG, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*. 2007 Feb 1;61(3):348-58. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.040. Epub 2006 Jul 3.
38. Preti A, de Girolamo G, Vilagut G, et al; ESEMeD-WMH Investigators. The epidemiology of eating disorders in six European countries: results of the ESEMeD-WMH project. *J Psychiatr Res*. 2009 Sep;43(14):1125-32. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.04.003. Epub 2009 May 8.
39. Swanson SA, Crow SJ, Le Grange D, et al. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents: Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Jul;68(7):714-23. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.22. Epub 2011 Mar 7.
40. Marques L, Alegria M, Becker AE, et al. Comparative prevalence, correlates of impairment, and service utilization for eating disorders across US ethnic groups: Implications for reducing ethnic disparities in health care access for eating disorders. *Int J Eating Disord*. 2011 Jul;44(5):412-20. doi: 10.1002/eat.20787. Epub 2010 Jul 27.
41. Trace SE, Thornton LM, Root TL, et al. Effects of reducing the frequency and duration criteria for binge eating on lifetime prevalence of bulimia nervosa and binge eating disorder: Implications for DSM-5. *Int J Eating Disord*. 2012 May;45(4):531-6. doi: 10.1002/eat.20955. Epub 2011 Aug 31.
42. Crowther JH, Armey M, Luce KH, et al. The point prevalence of bulimic disorders from 1990 to 2004. *Int J Eating Disord*. 2008 Sep;41(6):491-7. doi: 10.1002/eat.20537
43. Qian J, Hu Q, Wan Y, et al. Prevalence of eating disorders in the general population: a systematic review. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2013 Aug;25(4):212-23. doi: 10.3969/j.issn.1002-0829.2013.04.003
44. Hanachi M, Dicembre M, Rives-Lange C, et al. Micronutrients deficiencies in 374 severely malnourished anorexia nervosa inpatients. *Nutrients*. 2019 Apr 5;11(4):792. doi: 10.3390/nu11040792
45. Franques J, Chiche L, Mathis S. Sensory neuronopathy revealing severe vitamin B₁₂ deficiency in a patient with anorexia nervosa: an often-forgotten reversible cause. *Nutrients*. 2017 Mar 15;9(3):281. doi: 10.3390/nu9030281
46. Suzuki H, Asakawa A, Li JB, et al. Zinc as an appetite stimulator-the possible role of zinc in the progression of diseases such as cachexia and sarcopenia. *Recent Pat Food Nutr Agric*. 2011 Sep;3(3):226-31. doi: 10.2174/2212798411103030226
47. Birmingham CL, Goldner EM, Bakan R. Controlled trial of zinc supplementation in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 1994;15:251-5.
48. Gatti D, El Ghoch M, Viapiana O, et al. Strong relationship between vitamin D status and bone mineral density in anorexia nervosa. *Bone*. 2015 Sep;78:212-5. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.014. Epub 2015 May 14.
49. Diaz-Marsa M, Alberdi-Paramo I, Niell-Galmes L. Suplementos nutricionales en trastornos de la conducta alimentaria. *Actas Esp Psiquiatr*. 2017 Sep;45(Suppl):26-36. Epub 2017 Sep 1.
50. Garber AK, Sawyer SM, Golden NH, et al. A systematic review of approaches to refeeding in patients with anorexia nervosa. *Int J Eating Disord*. 2016 Mar;49(3):293-310. doi: 10.1002/eat.22482. Epub 2015 Dec 12.
51. Mattar L, Godart N, Melchior JC, Pichard C. Anorexia nervosa and nutritional assessment: contribution of body composition measurements. *Nutr Res Rev*. 2011 Jun;24(1):39-45. doi: 10.1017/S0954422410000284. Epub 2011 Mar 8.

52. Rizzo SM, Douglas JW, Lawrence JC. Enteral nutrition via nasogastric tube for refeeding patients with anorexia nervosa: a systematic review. *Nutr Clin Pract*. 2019 Jun;34(3):359-70. doi: 10.1002/ncp.10187. Epub 2018 Aug 2.
53. Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2013 Jan;9(1):63-75.e2. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007
54. Fiest KM, Jette N, Roberts JI, et al. The prevalence and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Canad J Neurol Sci*. 2016 Apr;43 Suppl 1:S3-S50. doi: 10.1017/cjn.2016.18
55. Favaro-Moreira NC, Krausch-Hofmann S, Matthys C, et al. Risk factors for malnutrition in older adults: a systematic review of the literature based on longitudinal data. *Adv Nutr*. 2016 May 16;7(3):507-22. doi: 10.3945/an.115.011254. Print 2016 May.
56. Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, et al. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr*. 2015 Dec;34(6):1052-73. doi: 10.1016/j.clnu.2015.09.004. Epub 2015 Sep 25.
57. Roque M, Salva A, Vellas B. Malnutrition in community-dwelling adults with dementia (NutriAlz Trial). *J Nutr Health Aging*. 2013 Apr;17(4):295-9. doi: 10.1007/s12603-012-0401-9
58. Yildiz D, Pekel NB, Kilic AK, et al. Malnutrition is associated with dementia severity and geriatricsyndromes in patients with Alzheimer disease. *Turk J Med Sci*. 2015;45(5):1078-81. doi: 10.3906/sag-1406-76
59. Kimura A, Sugimoto T, Kitamori K, et al. Malnutrition is associated with behavioral and psychiatric symptoms of dementia in older women with mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease. *Nutrients*. 2019 Aug 20;11(8):1951. doi: 10.3390/nul1081951
60. Minaglia C, Giannotti C, Boccardi V, et al. Cachexia and advanced dementia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Apr;10(2):263-77. doi: 10.1002/jcsm.12380. Epub 2019 Feb 22.
61. Norman K, Kirchner H, Freudenreich M, et al. Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease — A randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2008 Feb;27(1):48-56. doi: 10.1016/j.clnu.2007.08.011. Epub 2007 Oct 25.
62. McMurdo MET, Price RJG, Shields M, et al. Should Oral Nutritional Supplementation Be Given to Undernourished Older People upon Hospital Discharge? A Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Dec;57(12):2239-45. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02568.x. Epub 2009 Nov 17.
63. Cawood AL, Elia M, Stratton RJ. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements. *Ageing Res Rev*. 2012 Apr;11(2):278-96. doi: 10.1016/j.arr.2011.12.008. Epub 2011 Dec 22.
64. Stratton RJ, Hebuterne X, Elia M. A systematic review and meta-analysis of the impact of oral nutritional supplements on hospital readmissions. *Ageing Res Rev*. 2013 Sep;12(4):884-97. doi: 10.1016/j.arr.2013.07.002. Epub 2013 Jul 24.
65. Born C, de la Fontaine L. P02-117 — Preliminary retrospective analysis of a refeeding program in a psychiatric intensive care unit for patients suffering from extreme severe anorexia nervosa. *Eur Psychiatry*. 2011;26:713. doi: 10.1016/s0924-9338(11)72418-x

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.02.2021/24.03.2021/26.03.2021

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

Романов Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>;

Дмитренко К.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-3390-5047>

Хемореактомный анализ цитидилдифосфохолина указывает на синергидные комбинации нейропротекторов

Торшин И.Ю.^{1,2}, Громова О.А.^{1,2}, Майорова Л.А.³,
Гришина Т.Р.⁴, Федотова Л.Э.⁴, Громов А.Н.¹, Сардарян И.С.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 «Ивановский государственный химико-технологический университет», Иваново;

⁴ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 42, корп. 2;

²Россия, 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 1;

³Россия, 153000, Иваново, Шереметевский проспект, 7;

⁴Россия, 153000, Иваново, Шереметевский проспект, 8;

⁵Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Цель исследования — установление молекулярных механизмов взаимодействия цитидилдифосфохолина (ЦДФ-холина) с другими средствами, используемыми в терапии хронической ишемии головного мозга.

Материал и методы. Проведен хемореактомный анализ ЦДФ-холина, бетагистина, этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС), ницерголина и винпоцетина методами теории топологического анализа хемографов.

Результаты и обсуждение. Описаны профили фармакологического действия молекул, в том числе накопление в тканях, фармакокинетические и фармакодинамические параметры, воздействие на метаболизм и протеом, выживание нейронов в условиях глутаматного стресса. Выявлены механизмы синергидного действия ЦДФ-холина и ЭМГПС, включающие: 1) ингибирование активации провоспалительного фактора NF-κB; 2) снижение прокоагулянтного профиля крови; 3) снижение глутаматной эксайтотоксичности на фоне улучшения обмена кислорода. Эти эффекты реализуются при участии по меньшей мере 25 белков протеома человека.

Заключение. В терапии сосудистых патологий головного мозга применяется ЦДФ-холин, поддерживающий холинергическую нейротрансмиссию. Холинергический эффект ЦДФ-холина усиливается противовоспалительным, антикоагулянтным и нейропротекторным действием как самой молекулы, так и молекул-синергистов (в частности, ЭМГПС).

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; интеллектуальный анализ данных; синергизм препаратов; цитидилдифосфохолин; этилметилгидроксипиридина сукцинат; бетагистин; винпоцетин; ницерголин.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Майорова ЛА и др. Хемореактомный анализ цитидилдифосфохолина указывает на синергидные комбинации нейропротекторов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):144–156. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-144-156

Chemoreactom analysis of cytidyldiphosphocholine indicates synergistic combinations of neuroprotective agents

Torshin I.Yu.^{1,2}, Gromova O.A.^{1,2}, Mayorova L.A.³,
Grishina T.R.⁴, Fedotova L.E.⁴, Gromov A.N.¹, Sardaryan I.S.⁵

¹Federal Research Center «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;

³Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo; ⁴Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo;

⁵Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

¹44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²27, Lomonosovsky Prospect, Build. 1, Moscow 117997, Russia;

³7, Sheremetevsky Passage, Ivanovo 153000, Russia; ⁴8, Sheremetevsky Passage, Ivanovo 153300, Russia;

⁵2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

Objective: to establish the molecular mechanisms of interaction of cytidine-diphosphocholine choline (CDP-choline) with other agents used to treat chronic cerebral ischemia (CCI) to increase the effectiveness of the therapy.

Material and methods. A chemoreactom analysis of CDP-choline, betahistine, ethyl-methyl-hydroxypyridine succinate (EMHPS), vinpocetine, and nicergoline was conducted using the computational methods of the theory of topological analysis of chemographs.

Results and discussion. The profiles of the pharmacological action of molecules are described, including the accumulation in tissues, pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, the effect on the metabolome and proteome, the survival of neurons during glutamate stress. The mechanisms of the synergistic action of CDP-choline and EMHPS were discovered, including: 1) inhibition of the activation of the pro-inflammatory factor NF- κ B; 2) decrease in the procoagulant profile; 3) decrease in glutamate excitotoxicity secondary to improved oxygen metabolism. These effects result in conjunction with at least 25 proteins of the human proteome.

Conclusion. CDP-choline supports cholinergic neurotransmission and is used in the treatment of vascular pathologies of the brain. The cholinergic effect of CDP-choline is enhanced by the anti-inflammatory, anticoagulant, and neuroprotective action of both the molecule itself and synergistic molecules (in particular, EMHPS).

Keywords: chronic cerebral ischemia; data mining; drug synergism; cytidyldiphosphocholine; ethyl-methyl-hydroxypyridine succinate; betahistine; vinpocetine; nicergoline.

Contacts: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Mayorova LA, et al. Chemoreactom analysis of cytidyldiphosphocholine indicates synergistic combinations of neuroprotective agents. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):144–156. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-144-156

Цитидилдифосфохолин (ЦДФ-холин, цитиколин) — производное холина, используемое в терапии ишемических и нейродегенеративных поражений головного мозга, при которых имеется недостаточная холинергическая нейротрансмиссия [1]. ЦДФ-холин поддерживает активность $\alpha 7$ -никотиновых рецепторов [2], увеличивает количество мускариновых рецепторов ацетилхолина [3], способствует эндорфинергической и дофаминергической нейротрансмиссии, инсулинзависимому транспорту глюкозы, обмену фосфолипидов в печени, снижению хронического воспаления. Эти эффекты важны для увеличения дендритной сложности сетей нейронов и торможения патофизиологии ишемических и нейродегенеративных заболеваний [4].

Помимо ЦДФ-холина, в терапии хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) используется широкий круг препаратов, проявляющих различные спектры фармакологического действия: бетажистин, этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), ницерголин, винпоцетин и др. Для повышения эффективности комплексной фармакотерапии ХИГМ важно детальное понимание механизмов взаимодействия ЦДФ-холина с другими лекарственными средствами.

Бетагистин — гистамин-модулирующий препарат, который назначают при нарушениях равновесия и головокружении. Во-первых, бетажистин, как слабый агонист H1-рецепторов на кровеносных сосудах внутреннего уха, приводит к локальному расширению сосудов и снижению отека. Во-вторых, бетажистин, являясь антагонистом H3-рецепторов гистамина, повышает уровни ацетилхолина, серотонина и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [5].

ЭМГПС — антигипоксанта и антиоксиданта, который также может являться: 1) слабым агонистом ацетилхолиновых и ГАМК-А-рецепторов; 2) противовоспалительным средством, модулирующим метаболизм простагландинов; 3) нейропротектором с нейротрофическими свойствами; 4) слабым сахароснижающим и гиполлипидемическим средством [6].

Ницерголин, исходно полученный из алкалоидов спорыньи, является селективным антагонистом $\alpha 1a$ -адренергических рецепторов, увеличивает артериальный кровоток в головном мозге, улучшает усвоение кислорода и глюкозы нейронами. Ницерголин используется для лечения когни-

тивных, аффективных и поведенческих расстройств у пожилых пациентов, а также в терапии мигреней сосудистого происхождения [7].

Винпоцетин — синтетическое производное алкалоида барвинка винкамина, используется для лечения цереброваскулярных заболеваний, в том числе инсульта и сосудистой деменции. Механизм действия включает: 1) блокирование натриевых каналов и снижение притока кальция в клетки; 2) ингибирование фосфодиэстеразы-1; 3) ингибирование I κ B-киназы (IKK), что предотвращает деградацию белка I κ B и активацию NF- κ B; 4) увеличение концентрации 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты (продукта метаболизма дофамина) [8].

Очевидно, что столь широкий круг механизмов воздействия не предоставляет однозначного способа сравнения эффективности и взаимодополняемости используемых препаратов. Клинические и доказательные данные в отношении парных комбинаций препаратов практически отсутствуют, не говоря об эффектах более сложных комбинаций. Поэтому одним из возможных решений для проведения комплексного сравнительного анализа различных препаратов является использование хемоинформационного подхода [9–11]. В настоящей работе представлены результаты сравнительного хемореактомного анализа эффектов препаратов Нейпилепт [действующее вещество (ДВ) ЦДФ-холин], Бетасерк (ДВ — бетажистин), Нейрокс (ДВ — ЭМГПС), Сермион (ДВ — ницерголин) и винпоцетин (ДВ — винпоцетин).

Цель исследования — установление молекулярных механизмов взаимодействия ЦДФ-холина с другими средствами, используемыми в терапии ХИГМ.

Материал и методы. Хемореактомный подход к анализу фундаментальной проблемы «структура—свойство» молекул — один из новейших трендов применения систем искусственного интеллекта (ИИ) в постгеномной фармакологии. При этом анализ фармакологического «потенциала» исследуемых молекул (рис. 1) проводится в рамках хемоинформационной парадигмы путем сопоставления химической структуры изучаемой молекулы со структурами миллионов других молекул, фармакологические свойства которых были изучены ранее. «Обучение» алгоритмов ИИ осуществляется на основе «больших данных», собранных

в таких ресурсах, как PubChem/PHARMGKB, HMDB [12], STRING [13] и др., и реализуется с использованием многоуровневого контроля качества обучения в рамках топологического подхода к распознаванию информативных паттернов [9].

Теория топологического распознавания является полезным инструментом изучения описаний признаков объектов. В случае хемореактивного анализа объектами исследования являются *хемографы* (χ -графы) — особые типы графов, т. е. математических конструкций, каждая из которых состоит из группы вершин и группы ребер — связей между вершинами. В рамках теории топологического распознавания вводится функция расстояния d_χ , отражающая «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами [11].

Для обработки собранных данных используются новейшие методы топологической теории машинного обучения [14]. На первом этапе, используя способ вычисления d_χ , устанавливают список молекул, наиболее близких к исследуемому веществу (например, D-хироинозитолу). На втором этапе для каждой молекулы из базы данных извлекают все измеренные фармакологические свойства. Затем строится эмпирическая функция распределения (э. ф. р.) значений оцениваемого свойства. Оценки значений различных свойств вычисляются как математическое ожидание и дисперсия соответствующих э. ф. р. [12].

Кроме того, для исследованных молекул был проведен хемонейроцитологический анализ, данные для которого были получены на основе результатов нейроцитологических исследований культур клеток зернистых нейронов мозжечка (более 300 исследований). Также были использованы результаты оригинальных нейроцитологических исследований, полученных в рабочей группе проф. О.А. Громовой и в Научном центре неврологии. В результате хемонейроцитологического анализа для изученных молекул были получены оценки выживаемости нейронов в культуре в условиях глутаматного стресса.

Результаты. Хемореактивный анализ позволил оценить воздействие исследованных молекул на протеом (совокупность белков), метаболом (совокупность метаболитов) и реактом (совокупность химических реакций, т. е. метаболизм) человека. Были получены оценки различий биораспределения, фармакокинетических и фармакодинамических параметров, оценки воздействия исследованных молекул на метаболом и на протеом человека. Также получены хемонейроцитологические оценки воздействия исследованных молекул на нейроны в условиях глутаматного стресса.

Хемореактивные оценки биораспределения исследованных молекул в различных клетках и тканях человека. В среднем по тканям все пять исследованных молекул характеризовались сопоставимыми оценками накопления: ЦДФ-холин, беттагистин, винпоцетин — несколько большим (0,6–0,65 у. е.), ЭМГПС и ницерголин — несколько меньшим накоплением (0,5 у. е.; рис. 2). Наибольшими оценками накопления в мозге (в том числе в миелине), в сердце и в легких характеризовался ЦДФ-холин (0,6–0,7 у. е.), в кишечнике и в жировой ткани — беттагистин и ЭМГПС (см. рис. 2, а). В эритроцитах лучше всего накапливался ЦДФ-холин, а в лимфоцитах и нейтрофилах — беттагистин (см. рис. 2, б). Оценки вероятностей взаимосвязей с патофизиологией различных заболеваний показали, что изученные молекулы могут тормозить развитие ожирения, инсульта и последствий черепно-мозговой травмы (см. рис. 2, в). Среди исследованных молекул ЦДФ-холин в наибольшей степени поддерживал выживаемость нейронов (см. рис. 2, г).

Хемореактивные оценки фармакокинетических и фармакодинамических параметров. Моделирование параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity, т. е. адсорбция, распределение, метаболизм, экскреция, токсичность) у человека показало, что для ЦДФ-холина были характерны самые высокие

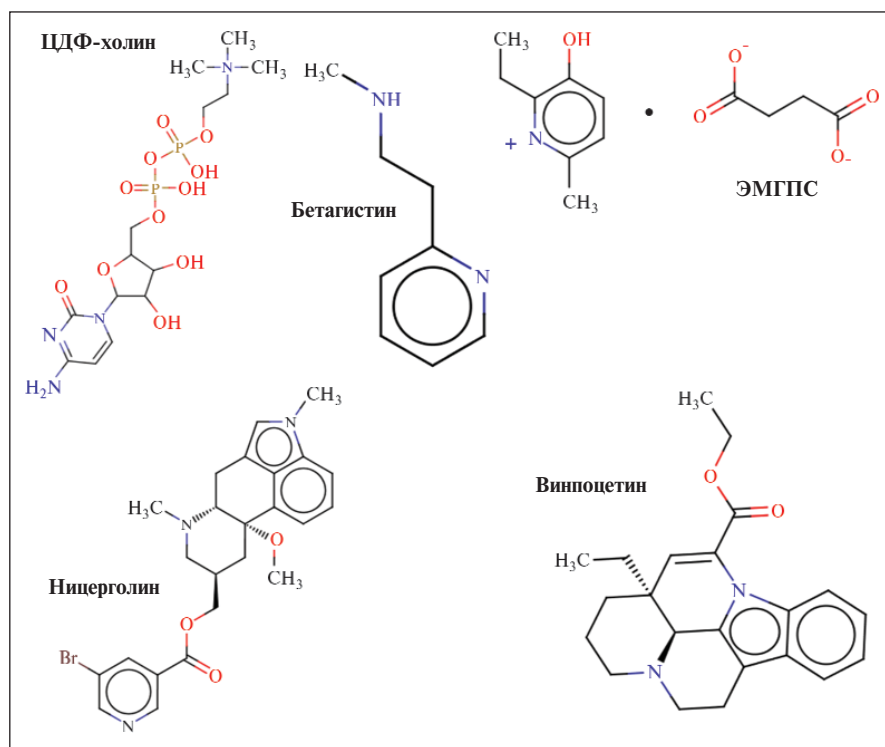


Рис. 1. Химические структуры исследованных молекул действующего вещества. Сплошные треугольные стрелки обозначают связи, направленные из условной плоскости рисунка к читателю, штрих-пунктирные — из плоскости рисунка от читателя¹

Fig. 1. Chemical structures of the studied molecules of the active substance. Solid triangular arrows indicate connections directed from the conventional plane of the figure to the reader, dash-dotted lines — from the figure plane away from the reader

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

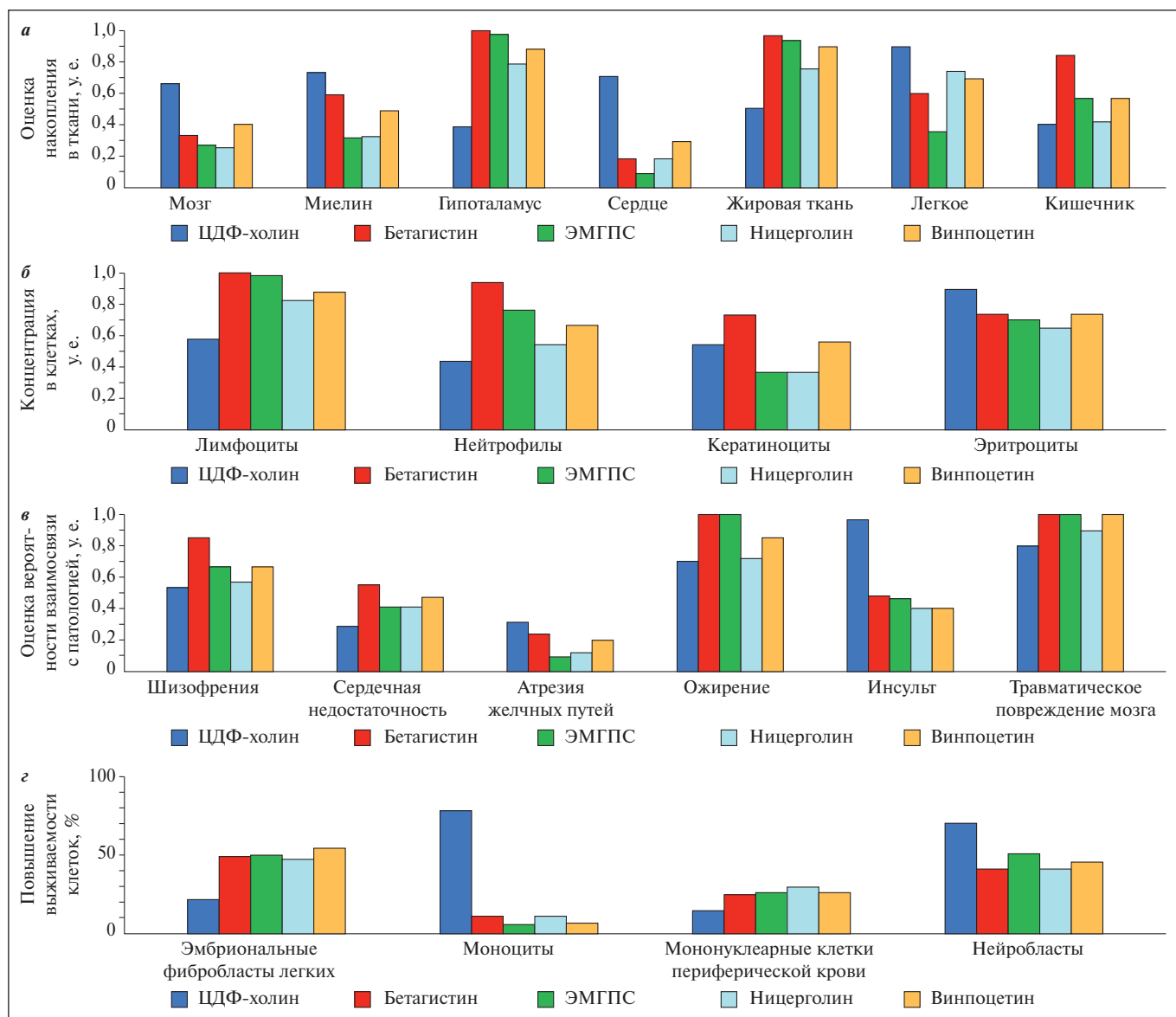


Рис. 2. Оценка вероятностей накопления исследованных молекул в различных клетках и тканях человека (по результатам хемореактомного анализа).

а — оценки вероятностей накопления в тканях и органах; *б* — оценки вероятностей накопления в различных типах клеток; *в* — оценка вероятности взаимосвязей с патофизиологией различных заболеваний; *г* — оценки влияния на выживаемость различных клеток *in vitro* (процент от контроля)

Fig. 2. Probability assessment of the studied molecules accumulation in various human cells and tissues (chemoreactom analysis results).

а — probability assessment of accumulation in tissues and organs; *б* — probability assessment of accumulation in different cell types; *в* — probability assessment of associations with various diseases pathophysiology; *д* — assessment of the impact on cells survival *in vitro* (percentage of control)

оценки биодоступности пероральной формы (*per os*; 63,4%; остальные молекулы — 30–52%), стабильности в печени (55%; остальные вещества — 10–24%) и время полувыведения из гепатоцитов (4,0 ч; остальные — 1,2–2,1 ч). Соответственно, для ЦДФ-холина *per os* было получено самое большое значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация — время» (292,7 мг·мин/л; остальные — 30–134 мг·мин/л) и одно из самых высоких значений объема распределения (*Vd*, гипотетический объем жидкостей организма, необходи-

мый для равномерного распределения введенной дозы лекарственного препарата в концентрации, равной его концентрации в сыворотке крови). Для внутривенной (в/в) формы ЦДФ-холина было получено одно из самых низких значений клиренса (показателя скорости выведения вещества из биологических жидкостей или тканей организма; табл. 1).

Оценка отдельных фармакодинамических параметров для клеточных культур (см. табл. 1) показала, что все исследованные молекулы характеризовались низкой цито-

Таблица 1. Оценка фармакокинетических и фармакодинамических параметров, для которых в результате хемореактомного анализа были найдены значимые (по тесту Колмогорова–Смирнова) различия между исследованными веществами

Table 1. Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters for which, as a result of chemoreactom analysis, significant (according to the Kolmogorov–Smirnov test) differences between the studied substances were found

Показатель	Конст.	ЦДФ-холин	Бетагистин	ЭМГПС	Ницерголин	Винпоцетин
Биодоступность <i>per os</i> , %	—	63,4	29,7	32,4	43,6	52,1
Объем распределения <i>per os</i> , л/кг	Vdss	2,7	1,3	1,2	1,1	3,5
Площадь под кривой (<i>per os</i>), мг • мин/л	AUC	292,7	29,6	35,0	133,6	84,7
Клиренс (в/в), мл/мин	CL	5,2	6,3	3,3	14,5	7,4
Период полувыведения (в/в), ч	T1/2	4,2	3,3	3,0	2,6	8,5
Время полувыведения из гепатоцитов <i>in vitro</i> , ч	T1/2	4,0	1,9	1,8	1,2	2,1
Стабильность в печени (100 мкМ, 1 ч), %	—	55,2	10,0	14,1	23,6	11,5
Цитотоксичность <i>in vitro</i> (эндотелиоциты линии HUVEC), нМ	IC ₅₀	33 903	29 780	28 737	62 640	38 181
Ингибирование секреции ФНОα в моноцитах, нМ	IC ₅₀	378,6	743,0	730,6	694,3	694,3
Ингибирование секреции ИЛ1β из мононуклеарных клеток периферической крови, нМ	IC ₅₀	1369,0	275,4	319,3	284,0	276,5

Примечание. IC₅₀ — концентрация полумаксимального ингибирования; ФНОα — фактор некроза опухоли α; ИЛ1β — интерлейкин 1β.

токсичностью *in vitro* (IC₅₀ = 28 737 – 62 640 нМ, что существенно превышает порог биологической значимости константы — 10 000 нМ). Наименьшим значением константы ингибирования секреции ФНОα в моноцитах отличался ЦДФ-холин (IC₅₀=378,6 нМ; остальные — 694–743 нМ), что соответствует более выраженному эффекту ЦДФ-холина на ингибирование секреции ФНОα. В то же время остальные молекулы были более эффективны в ингибировании секреции ИЛ1β (значения IC₅₀ — 275–319 нМ, ЦДФ-холин — 1369 нМ).

Анализ полученных значений другой группы фармакодинамических параметров (константы активации полумаксимальной эффективной концентрации — EC₅₀ — для различных типов клеток) позволил установить значимые различия между молекулами (рис. 3). Константа активации клеток EC₅₀ подразумевает концентрацию вещества,

необходимую для увеличения всасывания глюкозы на 50%. Обратим внимание, что для мононуклеарных клеток периферической крови (РВМС), нейробластов (SH-SY5Y) и эндотелиоцитов капилляров (НМЕС) значения констант EC₅₀ были наименьшими для ЦДФ-холина по сравнению со всеми остальными молекулами. Иначе говоря, для активации всасывания глюкозы клетками требуются гораздо меньшие количества ЦДФ-холина, чем других молекул.

Хемореактомный анализ позволил оценить воздействие молекул на различные типы опухолевых клеток в культуре. Были получены значения констант ингибирования IC₅₀, соответствующие количеству вещества, необходимого для ингибирования роста клеток на 50%. В среднем по исследованным разновидностям опухолевых клеток изученные молекулы могут ингибировать пролиферацию на

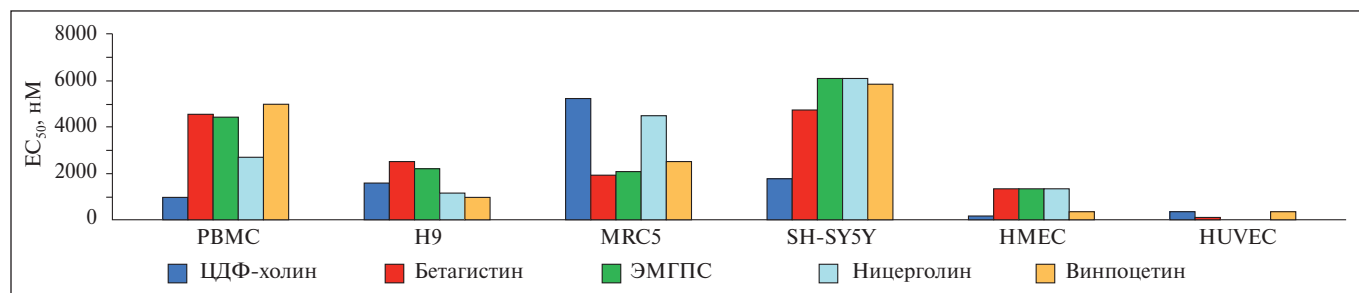


Рис. 3. Значения констант активации EC₅₀ различных типов клеток.
H9 — Т-лимфоидные клетки; MRC5 — эмбриональные клетки фибробластов легких;
HUVEC — эндотелиальные клетки пупочной вены

Fig. 3. Activation constant EC₅₀ values for different cell types.
H9 — T-cells; MRC5 — fetal lung fibroblasts; HUVEC — human umbilical vein endothelial cells

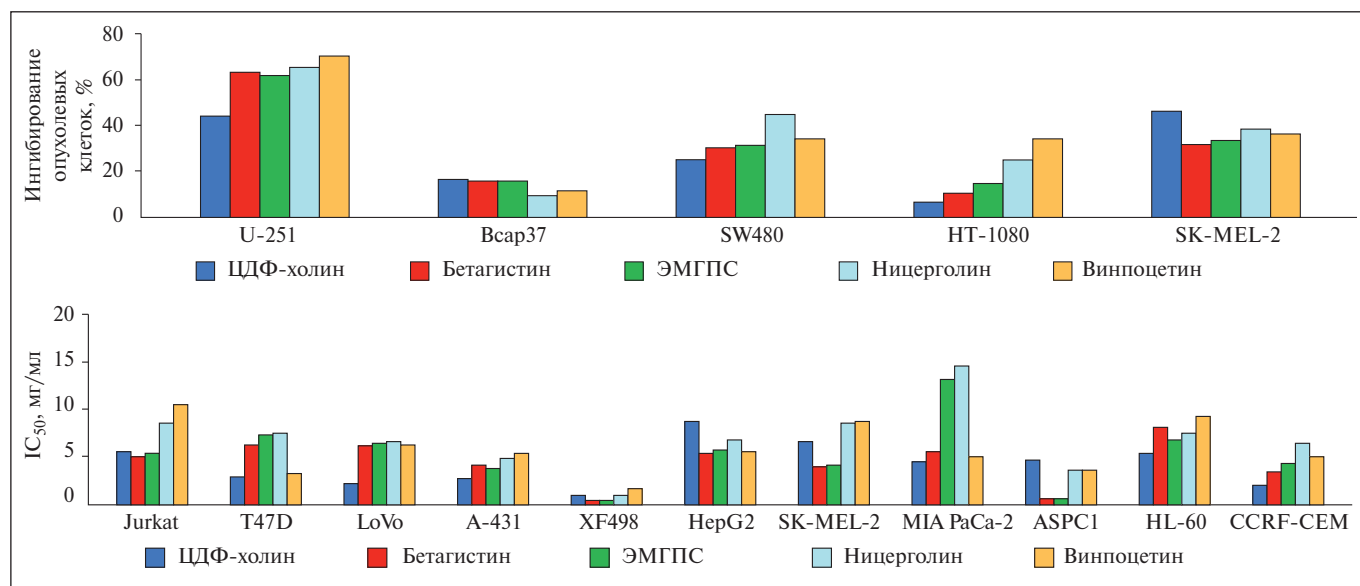


Рис. 4. Воздействие исследованных молекул на различные типы опухолевых клеток.

Обозначения линий клеток: U-251, XF498 – глиома головного мозга; Bcap37, T47D – карцинома молочной железы; SW480, LoVo – аденокарцинома толстой кишки; HT-1080 – фибросаркома; SK-MEL-2 – меланома; Jurkat, CCRF-CEM – T-клеточный лейкоз; A-431 – эпидермоидная карцинома; HepG2 – гепатобластома; MIA PaCa-2 – карцинома поджелудочной железы; ASPC1 – опухоль поджелудочной железы; HL-60 – промиелобластная лейкемия

Fig. 4. Impact of the investigated molecules on various types of tumor cells.

Cell line: U-251, XF498 – cerebral glioma; Bcap37, T47D – breast carcinoma; SW480, LoVo – colon adenocarcinoma; HT-1080 – fibrosarcoma; SK-MEL-2 – melanoma; Jurkat, CCRF-CEM – T-cell leukemia; A-431 – epidermoid carcinoma; HepG2 – hepatoblastoma; MIA PaCa-2 – pancreatic carcinoma; ASPC1 – pancreatic tumor; HL-60 – promyeloblastic leukemia

14–33% при значении констант ингибирования IC_{50} порядка 1–9 мкг/мл (рис. 4). Эти значения указывают на слабый противоопухолевый эффект каждой из исследованных молекул.

Хемореактомные оценки воздействия исследованных молекул на метаболизм человека. Проведены оценки влияния исследуемых молекул на 1322 фермента, участвующих в формировании метаболизма человека, и найдены достоверные отличия для 1121 фермента. На наш взгляд, наиболее интересными были отличия в метаболических эффектах ЦДФ-холина и ЭМГПС. Эти молекулы расположены на двух фундаментальных «осях» фармакологического действия (см. следующий раздел). Применение метода функциональных связей [15] позволило выделить 44 функциональные категории белков по Международной номенклатуре ГО, отличающих метаболические эффекты ЦДФ-холина и ЭМГПС (рис. 5).

Так, для метаболических эффектов ЦДФ-холина по сравнению с ЭМГПС более характерны связывание АТФ, биосинтез ЦТФ, улучшение липидного профиля (биосинтез холестерина, удаление липопротеинов низкой плотности, бета-окисление жирных кислот, биосинтез фосфатидилинозитолов и, соответственно, фосфолипидов), улучшение обмена сахаров (воздействие на гликолиз, ответ на инсулин, функция пероксисом, связывание Mn^{2+}) и противовирусные эффекты (выработка интерферона I, метаболизм биотина). Эти эффекты ЦДФ-холина важны для снижения апоптоза нейронов, в первую очередь, за счет нормализации энергетического обмена (АТФ/ЦТФ, поддержка метаболизма липидов и сахаров).

В то же время для метаболических эффектов ЭМГПС были более характерны ответ на окислительный стресс (транспорт электронов в митохондриях НАДН/убихинон, цитохромы-эпоксигеназы P450), антигипоксанта́нный эффект (биосинтез глутатиона, связывание кислорода, биосинтез гема, поддержка биосинтеза оксида азота), противовоспалительное действие (за счет модуляции метаболизма лейкотриенов и простагландинов), метаболизм нейротрансмиттеров (холинергический синапс, снижение уровня норэпинефрина, транспорт и биосинтез дофамина) и прямой ноотропный эффект за счет поддержки синаптической пластичности (потенциал действия нейронов, рост нейрона, обучение, память). Для ЭМГПС также характерен фармакодинамический синергизм с многими микронутриентами: связывание пиридоксальфосфата (витамин B_6), связывание L-аскорбата (витамин C), связывание ФМН-кофактора (витамин B_2), ответ на витамин D, метаболизм ретиноидов (витамин A), поддержка активности Zn/НАД-алкогольдегидрогеназы (цинк, витамин PP; см. рис. 5).

Хемореактомные оценки воздействия на протеом человека. Описанные выше различия метаболических эффектов ЦДФ-холина и ЭМГПС сопровождалось существенными различиями в воздействии на активацию и ингибирование белков протеома человека. Напомним, что именно из воздействий молекул действующих веществ на протеом и складываются фармакологические эффекты препаратов. С целью проведения систематического анализа характерных отличий воздействия на протеом для каждой из пяти молекул был построен профиль взаимодействий с 450 белками протеома.

Метрическая диаграмма на рис. 6, а наглядно обобщает различия в протеомных (и, следовательно, фармакологических) свойствах исследуемых молекул. Наиболее близкими были протеомные профили производных алкалоидов ницерголина и винпоцетина. Расшифровка осей метрической диаграммы методом принципиальных компонент показала, что горизонтальная ось диаграммы характеризует различия между молекулами в терминах снижения воспаления и коагуляции крови, а вертикальная ось — различия в воздействии на оксигенацию и выживание нейронов. На рис. 6, б, в представлены отдельные примеры белков-рецепторов, на которые дифференцированно воздействуют исследованные молекулы. Особенно интересны примеры молекул ЦДФ-холин и ЭМГПС, так как эти молекулы лежат на двух фундаментальных «осях» фармакологического действия (см. рис. 6, а).

Сравнение протеомных профилей ЦДФ-холина и ЭМГПС позволило выделить 23 функциональные категории по номенклатуре GO (Gene Ontology), для которых были установлены статистически значимые отличия (см. рис. 6, г). Для ЦДФ-холина было более характерно воздействие на ангиогенез, коагуляцию крови, снижение воспаления (хемокиновый рецептор C-C, дифференцировка пенных клеток из макрофагов, дифференцировка Т-клеток, сигнальный путь цитокинов, удаление сигнальных пептидов, транспорт в системе Гольджи, экзоцитоз) и эффекты гормонов (сигналы гормональных рецепторов, активация биосинтеза рецепторов, миграция эндотелиоцитов). Для ЭМГПС было характерно воздействие на другие функциональные категории белков: кислородный обмен (реакция на H_2O_2 , синтаза оксида азота, регуляция синтазы оксида азота, ответ на гипероксию, снижение апоптоза в ответ на активные формы кислорода), эксайтотоксичность и апоптоз (секреция глутамата, организация хроматина, убиквитин-зависимый протеолиз, рецептор инсулиноподобного фактора роста). Перечисленным выше функциональным категориям соответствовали по меньшей мере 25 белков протеома человека (табл. 2).

Хемонейроцитологический анализ исследованных молекул. Были получены оценки выживаемости нейронов в культуре в условиях глутаматного стресса средней тяжести (100 мкмоль/л глутамата, при которой выживает в среднем 50% клеток). Диапазон моделируемых концентраций веществ

составил 0,1–1 ммоль/л. Хемонейроцитологический анализ показал, что все исследованные молекулы характеризовались сопоставимым действием на выживание нейронов в условиях глутаматного стресса: при повышении концентрации этих веществ на 1 ммоль/л выживаемость нейронов повышалась в среднем на 20% (рис. 7). Ницерголин и винпоцетин могут быть несколько более эффективными при концентрациях порядка 0,1–0,2 ммоль/л. Однако при возрастании концентраций до 0,7–1,0 ммоль/л хемонейроци-

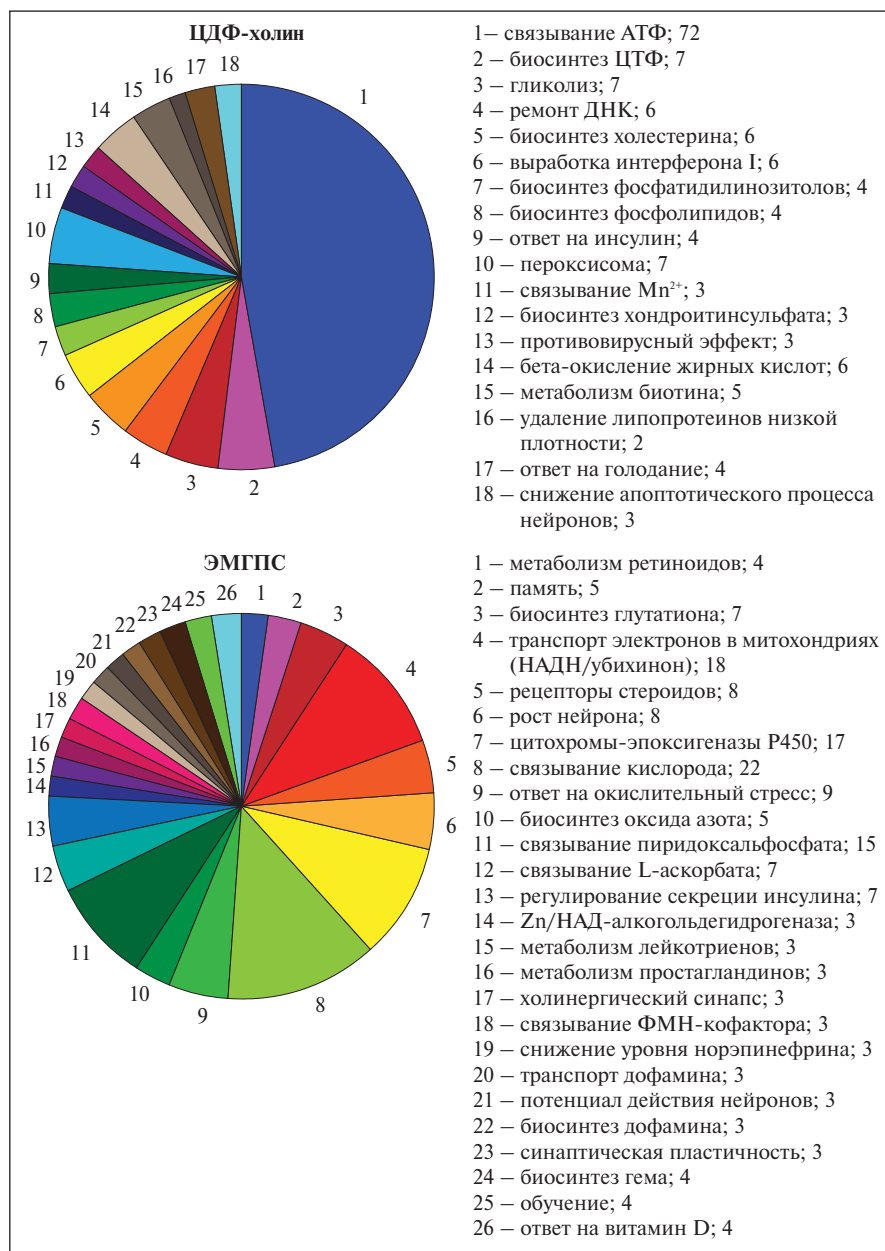


Рис. 5. Значимые различия между ЦДФ-холином и ЭМГПС в профилях воздействия на метаболизм человека. Приведены числа метаболических ферментов, относящихся к 44 указанным функциональным категориям белков по Международной номенклатуре GO

Fig. 5. Significant differences in human metabolome influence profiles between CDP-choline and EMHPS. The numbers of metabolic enzymes belonging to the 44 indicated functional categories of proteins according to the International GO nomenclature are given

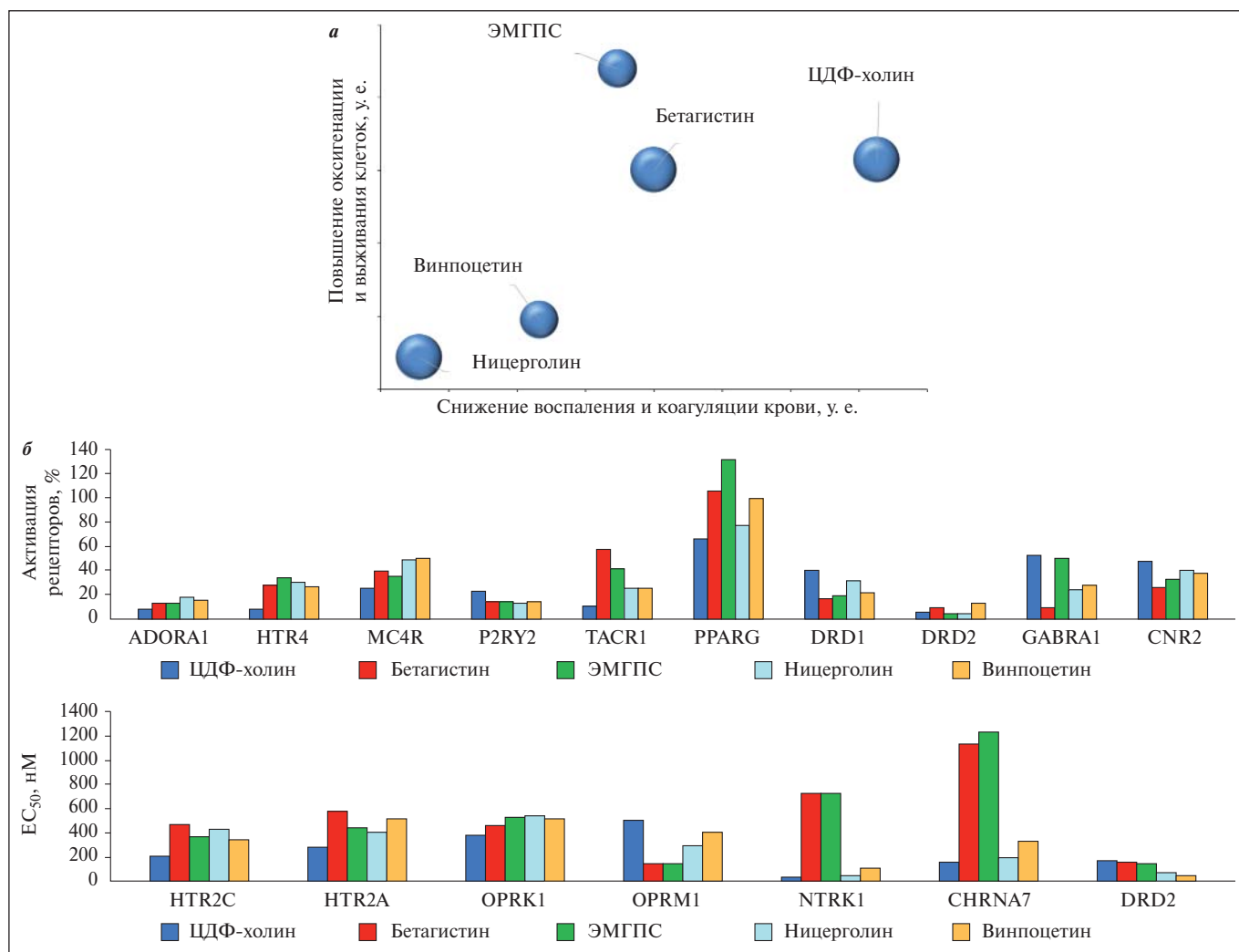
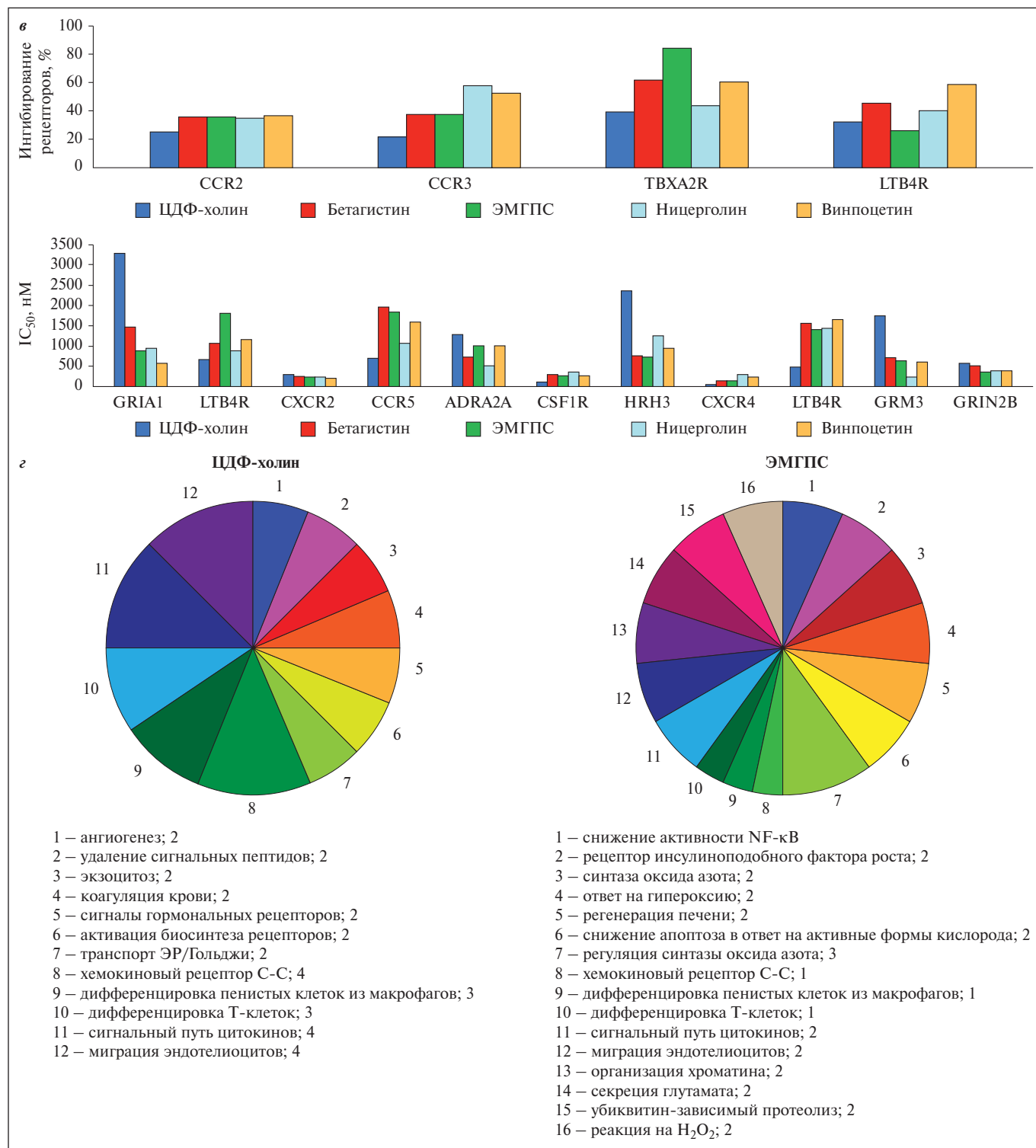


Рис. 6. Результаты хемореактомного анализа взаимодействий исследуемых молекул с протеомом человека. *а* – метрическая диаграмма, обобщающая различия в фармакологических свойствах исследуемых молекул, оцененных как расстояния между профилями взаимодействий молекул с 450 белками протеома человека. Расстояния между протеомными профилями оценивались по метрике Колмогорова: чем ближе точки на диаграмме, тем ближе протеомные профили соответствующих препаратов; *б* – константы активации некоторых белков-рецепторов (EC₅₀): ADORA1 – аденозиновый рецептор A1; HTR4, HTR2C, HTR2A – рецепторы серотонина; MC4R – рецептор меланокортина 4; P2RY2 – пуринергический рецептор; TACR1 – рецептор нейрокина-1; PPARG – рецептор пролифераторов пероксисом; DRD1, DRD2 – рецепторы дофамина; GABRA1 – рецептор ГАМК-A1; CNR2 – каннабиноидный рецептор CB2; OPRK1, OPRM1 – опиоидные рецепторы; NTRK1 – рецептор фактора роста нервов (Trk-A); CHRNA7 – никотиновый рецептор ацетилхолина α7; *в* – константы ингибирования некоторых белков-рецепторов (IC₅₀): CCR2, CCR3, CCR5, CXCR4 – хемокиновые рецепторы; TBXA2R – рецептор тромбксана A2; LTB4R – рецептор-1 лейкотриена B4; GRIA1, GRM3, GRIN2B – рецепторы глутамата; CXCR2 – рецептор ИЛ8; ADRA2A – адренорецептор альфа-2а; CSF1R – рецептор колониестимулирующего фактора макрофагов; HRH3 – рецептор гистамина H3; *г* – различия в функциональных аннотациях ЦДФ-холина и ЭМГПС

Fig. 6. Chemoreactom analysis results of interactions of the studied molecules with the human proteome. *a* – metric diagram summarizing the differences in the pharmacological properties of the studied molecules, estimated as the distance between the profiles of the interactions of molecules with 450 proteins of the human proteome. Distances between proteomic profiles were assessed using the Kolmogorov metric: the closer the points were on the diagram, the closer the proteomic profiles of the corresponding preparations were situated; *b* – activation constants of some receptor proteins (EC₅₀): ADORA1 – A1 adenosine receptor; HTR4, HTR2C, HTR2A – serotonin receptors; MC4R – melanocortin 4 receptor; P2RY2 – purinergic receptor; TACR1 – neurokinin-1 receptor; PPARG – peroxisome proliferator receptor; DRD1, DRD2 – dopamine receptors; GABRA1 – GABA-A1 receptor; CNR2 – cannabinoid receptor CB2; OPRK1, OPRM1 – opioid receptors; NTRK1 – nerve growth factor receptor (Trk-A); CHRNA7 – nicotinic acetylcholine receptor α7; *c* – inhibition constants of some receptor proteins (IC₅₀): CCR2, CCR3, CCR5, CXCR4 – chemokine receptors; TBXA2R – thromboxane A2 receptor; LTB4R – leukotriene B4 receptor-1; GRIA1, GRM3, GRIN2B – glutamate receptors; CXCR2 – interleukin-8 receptor; ADRA2A – alpha-2a adrenergic receptor; CSF1R – macrophage colony stimulating factor receptor; HRH3 – histamine H3 receptor; *d* – differences in functional annotations of CDP-choline and EMHPS

Продолжение рис. 6.
Continuing of fig. 6.



тологические оценки эффектов пяти исследованных молекул не отличаются друг от друга. Заметим, что применение в клинической практике ЦДФ-холина и остальных четырех препаратов соответствует формированию концентраций в крови порядка 0,5–1 ммоль/л.

Обсуждение. Суммированные на рис. 6 и в табл. 2 результаты системно-биологического анализа протеомных эффектов ЦДФ-холина и ЭМГПС позволяют описать следующие молекулярные механизмы синергизма этих двух молекул: 1) сигнальный путь АКТ1/NF-κB;

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. *Примеры белков протеома, активность которых по-разному регулируется ЦДФ-холином и ЭМГПС. Белки расположены по убыванию значимости эффектов ЦДФ-холина (и, соответственно, по возрастанию значимости эффектов ЭМГПС)*

Table 2. *Examples of proteome proteins, which activity is differently regulated by CDP-choline and EMHPS. Proteins are ranked in descending order for the effects of CDP-choline (and, accordingly, in ascending order for the effects of EMHPS)*

Ген	Белок	Функция белка
<i>Белки, участвующие в реализации эффектов ЦДФ-холина в большей степени, чем в реализации эффектов ЭМГПС</i>		
<i>CYP1B1</i>	Цитохром P450 1B1	Активность NF-κB, ангиогенез
<i>THRA</i>	α-Рецептор гормонов щитовидной железы	Слабый ингибитор гормонов щитовидной железы
<i>KIT</i>	Рецептор фактора роста стволовых клеток	Активирует сигнальный путь AKT1, который активирует NF-κB
<i>NR1H3</i>	LXR-альфа	Регулирует всасывание холестерина, биосинтез триглицеридов и NO
<i>F7</i>	Фактор свертывания крови VII	Иницирует свертывание крови
<i>GCGR</i>	Рецептор глюкагона	Гидролиз гликогена и глюконеогенез
<i>CCR8</i>	C-C хемокиновый рецептор типа 8	Регулирует хемотаксис моноцитов, эозинофилов и нейтрофилов
<i>PRKCH</i>	Протеинкиназа C (η)	Активирует IKKB и NF-κB
<i>CCR5</i>	C-C хемокиновый рецептор типа 5	Рецептор провоспалительных хемокинов MIP-1 и RANTES
<i>F9</i>	Фактор коагуляции IX	Участвует в свертывании крови
<i>CCR1</i>	C-C хемокиновый рецептор типа 1	Рецептор провоспалительных хемокинов
<i>PIK3CA</i>	PI3-киназа субъединица p110-альфа	Активирует сигнальный путь AKT1, активирующий NF-κB
<i>MAPK9</i>	c-Jun N-киназа 2	Реализует эффекты провоспалительных цитокинов, способствует апоптозу клеток при стрессе
<i>HDAC6</i>	Гистоновая деацетилаза 6	Деацетирует остатки лизина в ДНК-связывающих гистонах, способствует развитию воспаления
<i>GSK3B</i>	Гликоген-синтаза киназа-3 бета	Опосредует развитие инсулинорезистентности, активирует NF-κB в ответ на ФНОα, стимулирует апоптоз
<i>Белки, участвующие в реализации эффектов ЭМГПС в большей степени, чем эффектов ЦДФ-холина</i>		
<i>GHSR</i>	Рецептор грелина	Регуляция аппетита, нейропептида Y
<i>KCNA5</i>	K-канал Kv1.5, регулируемый напряжением	Участвует в гибели нейронов при ишемии, регулирует секрецию инсулина
<i>AKT1</i>	Серин/треонин-протеинкиназа AKT	Активирует передачу сигналов через mTORC1, активирует NF-κB
<i>IGF1R</i>	Рецептор инсулиноподобного фактора роста I	Фосфорилирует IRS1, AKT/PKB, mTOR и NF-κB.
<i>SRC</i>	Тирозинкиназа SRC	Контролирует транскрипцию, апоптоз нейронов
<i>ADA</i>	Аденозиндеаминаза	Активирует глутаматергическую нейротрансмиссию
<i>GRM2</i>	Метаботропный рецептор глутамата 2	Активирует глутаматергическую нейротрансмиссию
<i>CYP1A1</i>	Цитохром P450 1A1	Окисляет стероиды, жирные кислоты и ксенобиотики
<i>SIRT1</i>	НАД-зависимая деацетилаза сиртуин-1	Усиливает апоптоз в ответ на ФНОα
<i>HDAC10</i>	Гистоновая деацетилаза 10	Регулирует транскрипцию, деление клеток и эпигенетику
<i>CPB2</i>	Карбоксипептидаза B2 изоформа A	Осуществляет протеолиз нейропептидов

2) коагуляция крови; 3) глутаминергическая нейротрансмиссия и обмен кислорода.

И ЦДФ-холин, и ЭМГПС способствуют снижению активности сигнального пути AKT1, активирующего про-

воспалительный фактор NF-κB, реализующего эффекты ФНОα и других провоспалительных цитокинов. Ингибирование ЭМГПС киназы AKT1 ($IC_{50}=743$ нМ) не будет индуцировать активацию NF-κB [16]. ЦДФ-холин ингибирует:

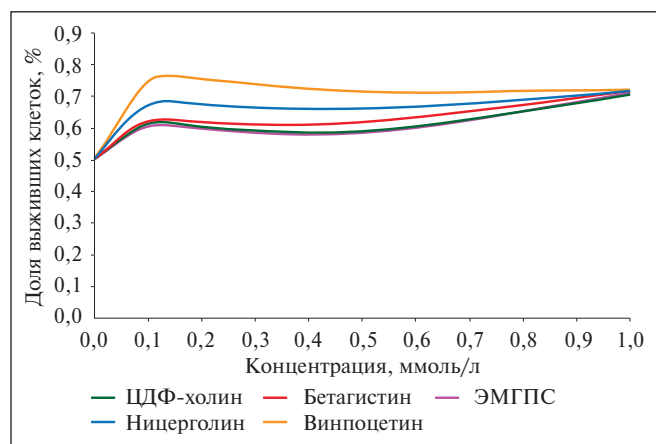


Рис. 7. Результаты хемонейроцитологического анализа
Fig. 7. Chemoneurocytological analysis results

1) *цитохром P450 1B1* (который повышает экспрессию NF-κB [17]); 2) *рецептор фактора роста стволовых клеток KIT* (активирует AKT1); 3) *протеинкиназа Cη* (активирует IKKβ и, следовательно, NF-κB); 4) *киназу PIK3CA* (активирует AKT1) и киназу *PTK2* (активирует AKT1); 5) *гликоген-синтазы киназы-3β GSK3B* (активирует ответ NF-κB в ответ на ФНОα и стимулирует апоптоз); 6) *c-Jun N-киназа-2 MAPK9* (реализует эффекты провоспалительных цитокинов). Кроме того, ЦДФ-холин ингибирует и другие провоспалительные пути: C-C хемокиновые рецепторы CCR8, CCR5, CCR1 (реализуют эффекты провоспалительных цитокинов MIP-1, MCP-3 и RANTES [18]) и *гистоновую деацетилазу HDAC6* (повышает воспаление, стимулирует развитие полиневропатии). Иными словами, ЦДФ-холин проявляет мультитаргетное противовоспалительное действие, преимущественно реализуемое в тканях мозга, миелина периферических нервов, сердца и легких (см. рис. 2, а). Избыточная активность AKT1 по время ишемии ускоряет апоптоз и некроз нейронов.

ЦДФ-холин непосредственно ингибирует белки, вовлеченные в коагуляцию крови: *фактор свертывания крови VII* (инициирует свертывание крови, превращаясь в фактор VIIa посредством факторов Ха/XIIa/IXa или тромбина) и *фактор IX* (активирует фактор X). ЦДФ-холин влияет на коагуляцию опосредованно, через ингибирование рецептора LXR-альфа (NR1H3), который регулирует обмен липидов. Ингибирование LXR-альфа увеличивает продукцию NO, повышает вазодилатацию и снижает экспрессию генов, участвующих в накоплении триглицеридов [19]. Таким образом, ЦДФ-холин может улучшать профиль свертывания и липидный состав крови.

В отличие от ЦДФ-холина, ЭМГПС в большей степени способствует снижению глутаминергической нейротрансмиссии и улучшению обмена кислорода. В частности, ЭМГПС ингибирует G-белок-зависимый *метаботропный рецептор глутамата 2* ($IC_{50}=448$ нМ), что снижает глутаматергическую нейротрансмиссию. ЭМГПС также ингибирует *аденозиндеаминазу ADA* ($IC_{50}=448$ нМ), которая деактивирует аденозин. Ингибирование аденозиндеаминазы увеличивает транспорт аденозина в нейроны, что снижает глутаматергическую эксайтотоксичность. ЭМГПС также ингибирует *карбоксипептидазу B2A*, которая отщепляет C-кон-

цевые остатки аргинина/лизина от биологически активных пептидов. Ингибирование карбоксипептидазы сохраняет активность эндогенного опиоидного пептида *динорфина-A*, обеспечивающего нейропротекцию в условиях глутаматного стресса.

Нейропротекторное действие ЭМГПС тесно связано с антигипоксическим и антиоксидантным эффектами. ЭМГПС ингибирует *калиевый канал Kv1.5, регулируемый напряжением* ($IC_{50}=820$ нМ). Kv1.5 обеспечивает выпрямление тока ионов K^+ , который повышается при ишемической гибели нейронов. Жизнеспособность нейронов после ишемии увеличивается при ингибировании/делеции Kv1.5 [20].

ЭМГПС ингибирует SRC ($IC_{50}=1156$ нМ). *Тирозиновая протеинкиназа SRC* контролирует транскрипцию генов и апоптоз, фосфорилируя, в частности, β-катенин. В эксперименте ингибирование SRC защищает нейроны в условиях ишемии и улучшает когнитивные функции после черепно-мозговой травмы [21].

Следует отметить воздействие ЭМГПС на деацетилазы SIRT1 и HDAC10, участвующие в апоптозе нейронов. ЭМГПС ингибирует *НАД-зависимую деацетилазу сиртуин-1* ($IC_{50}=758$ нМ). Повышение активности сиртуина-1 соответствует усилению апоптоза в ответ на ФНОα [22]. Ингибиторы сиртуина-1 способствуют дифференцировке плюрипотентных клеток P19 в функциональные нейроны и снижают передачу сигналов по каскаду IGF-1/IRS-2/Ras/ERK1/2, оказывая тем самым нейропротекцию.

ЭМГПС ингибирует *гистоновую деацетилазу HDAC10* ($IC_{50}=187$ нМ), осуществляющую деацетилирование остатков лизина ДНК-связывающих гистонов. Ингибиторы гистоновой деацетилазы играют роль в нейрональной памяти, обучении, синаптической пластичности и регенерации нейронов.

Таким образом, в реализации вышеописанных эффектов ЭМГПС принимают участие ряд, казалось бы, не связанных друг с другом белков. Ингибируя эти белки, ЭМГПС повышает выживаемость нейронов в условиях ишемии, снижая гибель нейронов вследствие апоптоза или некроза.

Заключение. ЦДФ-холин применяется в терапии ХИГМ, сопровождающейся угнетением холинергической нейротрансмиссии. Повышение эффективности и безопасности терапии ХИГМ с использованием ЦДФ-холина возможно только при условии понимания молекулярных механизмов взаимодействия ЦДФ-холина с другими препаратами. Хемореактомный анализ ЦДФ-холина, бетагистина, ЭМГПС, ницерголина и винпоцетина, позволивший описать профили фармакологического действия каждого из препаратов, показал, что комбинирование ЦДФ-холина и ЭМГПС наиболее перспективно с точки зрения синергизма в реализации противовоспалительного, антикоагулянтного и антиглутаматергического/антигипоксического эффектов. Такой синергизм ЦДФ-холина и ЭМГПС реализуется при участии по меньшей мере 25 белков протеома человека. Комбинирование ЦДФ-холина и ЭМГПС с бетагистином у пациентов с головокружением не противоречит синергизму ЦДФ-холина и ЭМГПС, так как бетагистин действует через другие таргетные белки протеома.

Результаты хемореактомного анализа являются фундаментальной основой для поиска новых фармакологических эффектов ЦДФ-холина (препарат Нейпилепт). Например, воздействие ЦДФ-холина на сигнальный путь AKT1 подразумевает ингибирование процессов роста опухолей, что подтверждается результатами хемореактомного анализа различных культур опухолевых клеток (глиома,

меланома, Т-клеточный лейкоз, гепатобластома, карцинома поджелудочной железы, аденокарцинома толстой кишки и др.). Ингибирование ЦДФ-холином каскадов AKT1/NF-κB и рецепторов провоспалительных цитокинов указывает на возможности снижения хронического воспаления, встречающегося при многих возраст-зависимых патологиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА. Вопросы совершенствования ведения пациентов с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга». *Медицинский Совет*. 2020;(8):11-7. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-11-17 [Parfenov VA. Improving the management of patients with a diagnosis of chronic cerebral ischemia. *Meditinskiy Sovet = Medical Council*. 2020;(8):11-7. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-11-17 (In Russ.)].
2. Choueiry J, Blais CM, Shah D, et al. Combining CDP-choline and galantamine, an optimized α7 nicotinic strategy, to ameliorate sensory gating to speech stimuli in schizophrenia. *Int J Psychophysiol*. 2019 Nov;145:70-82. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2019.02.005. Epub 2019 Feb 18.
3. Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ и др. Хемотранскриптомный анализ указывает на нейротрофические и нейромодулирующие эффекты молекулы цитиколина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):91-9. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-91-99 [Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, et al. Chemotranscriptome analysis indicates the neurotrophic and neuromodulator effects of a citicoline molecule. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):91-9. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-91-99 (In Russ.)].
4. Громова ОА, Торшин ИЮ, Путилина МВ и др. Выбор нейропротективной терапии у пациентов с хронической ишемией головного мозга с учетом синергизма лекарственных взаимодействий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):42-50. doi: 10.17116/jnevro202012008142 [Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, et al. Choice of neuroprotective therapy regimens in patients with chronic cerebral ischemia, taking into account the synergy of drug interactions. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(8):42-50. doi: 10.17116/jnevro202012008142 (In Russ.)].
5. Dickenson A. *Drugs in Neurology*. Oxford University Press; 2017. P. 408-9. ISBN 978-0-19-966436-8.
6. Торшин ИЮ, Громова ОА, Сардарян ИС, Федотова ЛЭ. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1-2):75-83. [Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, Fedotova LE. A comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(1-2):75-83 (In Russ.)].
7. Zajdel P, Bednarski M, Sapa J, Nowak G. Ergotamine and nicergoline — facts and myths. *Pharmacol Rep*. 2015 Apr;67(2):360-3. doi: 10.1016/j.pharep.2014.10.010. Epub 2014 Oct 30.
8. Cohen PA. Vinpocetine: An Unapproved Drug Sold as a Dietary Supplement. *Mayo Clin Proc*. 2015 Oct;90(10):1455. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.07.008
9. Torshin IY. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Patt Rec Image Analysis*. 2011;21(4):652-62.
10. Torshin IY, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Patt Rec Image Analysis*. 2014;24(1):11-23.
11. Torshin IY, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs: Part 2. Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Patt Rec Image Analysis*. 2014;24(2):196-208.
12. Wishart DS, Tzur D, Knox C, Eisner R. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007 Jan;35(Database issue):D521-6. doi: 10.1093/nar/gkl923
13. Mering C, Jensen L, Snel B, et al. STRING: known and predicted protein-protein associations, integrated and transferred across organisms. *Nucleic Acids Res*. 2005 Jan 1;33(Database issue):D433-7. doi: 10.1093/nar/gki005
14. Torshin IYu, Rudakov KV. On the Procedures of Generation of Numerical Features over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Patt Rec Image Analysis*. 2019;29(4):654-67. doi: 10.1134/S1054661819040175
15. Torshin IYu (ed. Gromova OA). Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. NY, USA: Nova Biomedical Books; 2009, In «Bioinformatics in the Post-Genomic Era» series, ISBN 1-60692-217-0.
16. Bai D, Ueno L, Vogt PK. Akt-mediated regulation of NFκB and the essentialness of NFκB for the oncogenicity of PI3K and Akt. *Int J Cancer*. 2009 Dec 15;125(12):2863-70. doi: 10.1002/ijc.24748
17. Shimada T, Watanabe J, Kawajiri K, et al. Catalytic properties of polymorphic human cytochrome P450 1B1 variants. *Carcinogenesis*. 1999 Aug;20(8):1607-13. doi: 10.1093/carcin/20.8.1607
18. Bernardini G, Hedrick J, Sozzani S, et al. Identification of the CC chemokines TARC and macrophage inflammatory protein-1 beta as novel functional ligands for the CCR8 receptor. *Eur J Immunol*. 1998 Feb;28(2):582-8. doi: 10.1002/(SICI)1521-4141(199802)28:02<582::AID-IMMU582>3.0.CO;2-A
19. Costet P, Lalanne F, Gerbod-Giannone MC, et al. Retinoic acid receptor-mediated induction of ABCA1 in macrophages. *Mol Cell Biol*. 2003 Nov;23(21):7756-66. doi: 10.1128/mcb.23.21.7756-7766.2003
20. Stapels M, Piper C, Yang T, et al. Polycomb group proteins as epigenetic mediators of neuroprotection in ischemic tolerance. *Sci Signal*. 2010 Mar 2;3(111):ra15. doi: 10.1126/scisignal.2000502
21. Liu DZ, Sharp FR, Van KC, et al. Inhibition of SRC family kinases protects hippocampal neurons and improves cognitive function after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2014 Jul 15;31(14):1268-76. doi: 10.1089/neu.2013.3250
22. Dai JM, Wang ZY, Sun DC, et al. SIRT1 interacts with p73 and suppresses p73-dependent transcriptional activity. *J Cell Physiol*. 2007 Jan;210(1):161-6. doi: 10.1002/jcp.20831

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
9.12.2020/27.01.2021/7.02.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 20-12-00175) ИГХТУ.

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

This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 20-12-00175) ISUCT.

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>
Майорова Л.А. <https://orcid.org/0000-0003-3172-5621>,
Гришина Т.Р. <https://orcid.org/0000-0002-1665-1188>
Федотова Л.Э. <https://orcid.org/0000-0002-0778-1562>
Громов А.Н. <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>
Сардарян И.С. <https://orcid.org/0000-0002-1528-411X>

Рекомендации по вакцинации пациентов с рассеянным склерозом от COVID-19

Хачанова Н.В.¹, Тотолян Н.А.², Власов Я.В.^{3,4}, Сиверцева С.А.^{5,6}, Давыдовская М.В.^{1,7},
Евдошенко Е.П.⁸, Продеус А.П.⁹, Захарова М.Н.¹⁰, Спирин Н.Н.^{6,11}, Бойко А.Н.^{1,6,12}

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ⁴Общероссийская общественная организация инвалидов-больных рассеянным склерозом (ОИИБРС), Москва; ⁵Тюменский областной центр рассеянного склероза, Тюмень; ⁶Общероссийская общественная организация «Российский комитет исследователей рассеянного склероза» (РОКИРС), Москва; ⁷Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (МАВРС), Санкт-Петербург; ⁸Санкт-Петербургский городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург; ⁹ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ¹⁰6-е неврологическое отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии» РАН, Москва; ¹¹кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ¹²Институт клинической неврологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8;
³Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁴Россия, 125167, Москва, Нарышкинская аллея, 5, стр. 2;
⁵Россия, 625032, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1; ⁶Россия, 123104, Москва, ул. М. Бронная, 16;
⁷Россия, 190000, Санкт-Петербург, ул. Галерная, 20-22, лит. А; ⁸Россия, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
⁹Россия, 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29; ¹⁰Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80;
¹¹Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ¹²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Представлено мнение российских экспертов о возможности проведения вакцинации против COVID-19 больным рассеянным склерозом (РС). Авторы консенсуса на основе анализа большого числа отечественных и зарубежных рекомендаций делают вывод о возможности проведения вакцинации убитыми и инактивированными вакцинами. Даются предварительные рекомендации по проведению прививок против COVID-19 с учетом принимаемых пациентами препаратов, изменяющих течение РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; вакцинация против COVID-19; инфекции.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Хачанова НВ, Тотолян НА, Власов ЯВ и др. Рекомендации по вакцинации пациентов с рассеянным склерозом от COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):157–161. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-157-161

COVID-19 vaccination guidelines for patients with multiple sclerosis

Khachanova N.V.¹, Totolyan N.A.², Vlasov Ya.V.^{3,4}, Sivertseva S.A.^{5,6}, Davydovskaya M.V.^{1,7},
Evdoshenko E.P.⁸, Prodeus A.P.⁹, Zakhharova M.N.¹⁰, Spirin N.N.^{6,11}, Boyko A.N.^{1,6,12}

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neurology, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ³Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; ⁴All-Russian Public Organization of Disabled People with Multiple Sclerosis (PwMS RPO), Moscow; ⁵Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, Tyumen; ⁶All-Russian Public Organization «Russian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (RUCTRIMS)», Moscow; ⁷Medical Association of Physicians and Centers for Multiple Sclerosis and Other Neuroimmunological Diseases (MAPMS), Saint Petersburg; ⁸City Clinical Hospital Thirty-One, City Center for Multiple Sclerosis Treatment, Saint Petersburg; ⁹G.N. Speranskiy Children Hospital №9, Moscow Healthcare Department, Moscow; ¹⁰6th neurology unit, Research Center of Neurology, Ministry of Education and Science of Russia, Moscow; ¹¹Department of Neurology, Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ¹²Institute of Clinical Neurology, Federal Center for Brain and Neurotechnology, FMBA of Russia, Moscow
¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ²6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia; ³89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia; ⁴5, Naryshkinskaya Alley, Build. 2, Moscow 125167, Russia; ⁵8/1, Yuriya Semovskikh St., Tyumen 625032, Russia; ⁶16, M. Bronnaya St., Moscow 123104, Russia; ⁷20-22, Galernaya St., Lit. A, Saint Petersburg 190000, Russia; ⁸11, Dynamo Pr., Saint Petersburg 197110, Russia; ⁹29, Shmitovskiy Proezd, Moscow 123317, Russia; ¹⁰80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ¹¹5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia 150000; ¹²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

The opinion of Russian experts on the possibility of COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis (MS) is presented. The authors of the consensus, based on an analysis of a large number of domestic and foreign guidelines, conclude that it is possible to use killed and inactivated vaccines. Preliminary recommendations are given for COVID-19 vaccination, taking into account the MS disease modifying therapies.

Keywords: multiple sclerosis; disease modifying therapies; COVID-19 vaccination; infections.

Contacts: Alexey Nicolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Khachanova NV, Totolyan NA, Vlasov YaV, et al. COVID-19 vaccination guidelines for patients with multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):157–161. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-157-161

COVID-19 (новая коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2) является респираторной инфекцией, характеризующейся высокой контагиозностью и частым развитием осложнений. Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и своевременным оказанием больным медицинской помощи. В настоящее время продолжаются интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его профилактики и лечения. Наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), у 3–4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). У части больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбозмболиями, поражаются также другие органы и системы (центральная нервная система [1, 2], миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы), возможно развитие сепсиса и септического шока. В связи с высокой контагиозностью новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, включена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих (постановление Правительства Российской Федерации от 31.01.2020 г. № 66).

Важно понимать, что любой человек может быть заражен SARS-CoV-2. Однако уже определены группы населения, которые имеют более высокий риск заражения и особенно риск развития тяжелых форм протекания инфекционного процесса. Важно подчеркнуть, что пациенты с рассеянным склерозом (РС) в целом в настоящий момент не рассматриваются как группа риска развития тяжелых форм COVID-19. При этом отмечена связь развития более тяжелых форм инфекционного заболевания у пациентов с РС при увеличении возраста пациента, наличии более выраженной инвалидизации, прогрессирующего течения РС, коморбидных состояний, таких как заболевания сердечно-сосудистой системы, хронические заболевания легких, сахарный диабет, артериальная гипертензия, болезни почек, ожирение [3–6]. Влияние различных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), на тяжесть течения COVID-19 у пациентов с РС в настоящий момент оценивается неоднозначно, что требует дальнейшего мониторинга за пациентами, особенно за получающими ПИТРС с иммуносупрессивным эффектом (алемтузумаб, окрелизумаб, кладрибин в таблетках) [4, 7–11].

Методические рекомендации Минздрава России по профилактике распространения COVID-19 включают в себя

неспецифические мероприятия (соблюдение режима самоизоляции, соблюдение дистанции от 1,5 до 2 м, правила личной гигиены и т. д.) и специфическую профилактику путем вакцинации. С 18.01.2021 г. в Российской Федерации проводится массовая вакцинация населения против COVID-19. Разработка вакцин против коронавирусной инфекции и начало массовой вакцинации, кроме надежд на прекращение пандемии, вызвали у пациентов массу вопросов относительно безопасности применения вакцин при различных хронических состояниях [12–16].

Существует несколько типов вакцин против COVID-19, используемых в разных странах мира, причем перечень разрешенных вакцин регулярно обновляется. По состоянию на март 2021 г. одобрены хотя бы одним национальным регулятором 12 вакцин: две РНК-вакцины (вакцина Pfizer-BioNTech и вакцина Moderna), четыре обычные инактивированные вакцины (BBIBP-CorV, CoronaVac, Covaxin и КовиВак), четыре векторные вакцины (Спутник V, вакцина Oxford-AstraZeneca, Convidicea и вакцина Johnson & Johnson), две пептидные вакцины (ЭпиВакКорона и RBD-Dimer).

В настоящее время в России зарегистрированы три вакцины против COVID-19: Гам-КОВИД-Вак, или Спутник V (Центр им. Н.Ф. Гамалеи), ЭпиВакКорона (Центр Вектор) и КовиВак (Центр им. М.П. Чумакова).

Хотя современные данные позволяют считать, что наличие РС не делает пациента более склонным к развитию COVID-19, тяжелому течению коронавирусной инфекции или смерти от нее по сравнению с населением в целом, тем не менее, поскольку риски заболевания COVID-19 перевешивают любые потенциальные риски, связанные с самой вакциной, экспертные сообщества разных стран рекомендуют пациентам с РС и членам их семей пройти вакцинацию как можно скорее, чтобы обеспечить максимально высокий уровень защиты от COVID-19. Опубликованные научные данные свидетельствуют о том, что вакцины от COVID-19 безопасны и эффективны [12–16]. Ни одна из этих вакцин не является живой или аттенуированной, следовательно, они не способны вызывать инфекцию и могут применяться у пациентов с РС, в том числе получающих иммуносупрессивные ПИТРС. Маловероятно, что указанные типы вакцин могут вызывать обострение РС или усугублять имеющиеся симптомы этого заболевания. К настоящему времени доказательств того, что люди с РС подвергаются более высокому риску осложнений от подобных вакцин по сравнению с общей популяцией, не опубликовано. Доступной информации о том, сколько пациентов с РС приняли участие в клинических исследованиях вакцин против SARS-CoV-2, пока нет, по-

этому данные о безопасности и эффективности вакцин от COVID-19 специально для пациентов с РС к настоящему времени отсутствуют.

Приведенные ниже рекомендации по вакцинации пациентов с РС от COVID-19 разработаны практикующими

неврологами, специализирующимися в области демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, экспертами в области клинических исследований. Они основаны на проанализированных данных о том, как протекает коронавирусная инфекция на фоне РС, данных общей

популяции участников клинических исследований вакцин от COVID-19 и данных исследований других вакцин, вводимых пациентам с РС, а также понимании влияния ПИТРС на возможность развития иммунного ответа у пациентов с РС при проведении вакцинации против вируса SARS-CoV-2 [17–30]. По мере поступления новых данных о COVID-19, об эффективности и безопасности вакцинации против SARS-CoV-2 эти рекомендации могут обновляться.

Врачам и людям с РС сложно принимать решение о вакцинации, особенно в условиях продолжения, назначения или смены терапии ПИТРС, когда доступная информация все еще ограничена. Решение о вакцинации должно приниматься совместно пациентом и лечащим врачом на основе тщательной оценки соотношения польза/риск. Любая вакцина должна быть введена в соответствии с утвержденной/разрешенной инструкцией к ее применению и официальным руководством по иммунизации на территории Российской Федерации.

Терапия некоторыми ПИТРС может повлиять на эффективность вакцины от COVID-19, поскольку под действием ряда препаратов меняется система иммунного ответа, включая развитие селективной иммуносупрессии как ожидаемого эффекта терапии. Поэтому решение о том, в какие сроки проводить вакцинацию от COVID-19, должно включать оценку риска развития COVID-19 и текущее состояние пациента. Во время обострения и в течение 30 дней после него вакцинацию проводить не следует.

Большинство ПИТРС не влияют на формирование иммунного ответа, и проводить вакцинацию против COVID-19 можно в любое время. Однако даже сниженный иммунный ответ может обеспечить защиту в той или иной степени, поэтому не следует прерывать или откладывать терапию ради проведения вакцинации. Следует по возможности выбрать оптимальное время вакцинации в зависимости от характера терапии ПИТРС (см. таблицу) [17–25].

Рекомендации по вакцинации от COVID-19 пациентов с РС в зависимости от терапии ПИТРС
COVID-19 vaccination guidelines for patients with multiple sclerosis depending on DMTs

ПИТРС	Вакцинация	
	до начала терапии ПИТРС	во время терапии ПИТРС
Интерферон бета-1a, пег-интерферон бета-1a, интерферон бета-1b, глатирамера ацетат, терифлуномид, диметилфумарат	Начало терапии возможно в любое время. Терапия не влияет на эффективность вакцинации	Терапию продолжить, не меняя режима дозирования
Финголимод	Терапию можно начинать не ранее чем через 4 нед после введения последней дозы вакцины	Временно приостанавливать терапию на период вакцинации не рекомендуется. При этом необходимо учитывать, что иммунный ответ на вакцину может быть снижен
Сипонимод	Терапию можно начинать не ранее чем через 4 нед после введения последней дозы вакцины	Временно приостанавливать терапию на период вакцинации не рекомендуется. При этом необходимо учитывать, что иммунный ответ на вакцину может быть снижен
Натализумаб	Начало терапии возможно в любое время. Терапия не влияет на эффективность вакцинации	Терапию продолжить, не меняя режима дозирования
Окрелизумаб Ритуксимаб	Терапию можно начинать не ранее чем через 4 нед после введения последней дозы вакцины	Введение первой дозы вакцины рекомендовано через 12 нед после последней инфузии окрелизумаба. При этом необходимо учитывать, что иммунный ответ на вакцину может быть снижен, но тем не менее присутствует (проект VELOCE NCT02545868). Проведение очередной инфузии окрелизумаба возможно не ранее чем через 4 нед после введения последней дозы вакцины
Алемтузумаб	Терапию можно начинать не ранее чем через 4 нед после введения последней дозы вакцины	Вакцинацию следует проводить спустя 6 мес и более после лечебного курса алемтузумаба. При этом необходимо учитывать, что иммунный ответ на вакцину может быть снижен. Начало следующего курса алемтузумаба возможно не ранее чем через 4 нед после введения последней дозы вакцины
Кладрибин в таблетках	Терапию можно начинать не ранее чем через 4 нед после введения последней дозы вакцины	Вакцину можно вводить в любое время после курса кладрибина. При этом необходимо учитывать, что иммунный ответ на вакцину может быть снижен. Следующий курс кладрибина следует проводить не ранее чем через 4 нед после введения последней дозы вакцины

Выводы

1. Инфекция COVID-19 и ее осложнения могут оказывать длительное отрицательное влияние на состояние здоровья в целом и неврологические функции пациентов с РС.
2. Вакцинация против инфекции COVID-19 является чрезвычайно важной с точки зрения как здоровья самих пациентов с РС, так и обеспечения популяционных профилактических мер.

3. Все одобренные в настоящее время вакцины против COVID-19 **не имеют противопоказаний для их использования при РС** и должны назначаться согласно инструкции по их применению.
4. Перед вакцинацией против COVID-19 пациентам с РС целесообразно получить рекомендации от лечащего невролога относительно возможных изменений в терапии, включая соблюдение сроков начала, дозирования и смены ПИТРС.

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 nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(6):7-16. doi: 10.17116/jnevro20201200617 (In Russ.)].
2. Бойко АН, Сиверцева СА, Спирин НН. Поражение нервной системы при инфекции COVID-19 с акцентом на ведение пациентов с рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(Прил. 1):44-7. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1S-44-47 [Boyko AN, Sivertseva SA, Spirin NN. Nervous system damage in COVID-19 with an emphasis on the management of patients with multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(Suppl. 1):44-7. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1S-44-47 (In Russ.)].
3. Mares J, Hartung HP. Multiple sclerosis and COVID-19. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2020 Sep;164(3):217-25. doi: 10.5507/bp.2020.033. Epub 2020 Jul 17.
4. Giovannoni G, Hawkes Ch, Lechner-Scott J, et al. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Apr;39:102073. doi: 10.1016/j.msard.2020.102073. Epub 2020 Mar 27.
5. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2020 Sep 1;77(9):1079-88. doi: 10.1001/jama-neurol.2020.2581
6. Zabalza A, Cardenas-Robledo S, Paula Tagliani P, et al. COVID-19 in multiple sclerosis patients: susceptibility, severity, risk factors and serological response. *Eur J Neurol*. 2020 Dec 19. doi: 10.1111/ene.14690. Online ahead of print.
7. The Canadian Network of MS Clinics (CNMSC) COVID-19 recommendations. Доступно по ссылке: <https://mssociety.ca/library/document/5HYna7iVGyMLIT8moZNPw6K30PhzuWAc/original.pdf> (дата обращения 15.03.2021).
8. National MS Society. COVID-19 vaccine guidance for people living with MS. Доступно по ссылке: <https://www.nationalmssociety.org/coronavirus-covid-19-information/multiple-sclerosis-and-coronavirus/covid-19-vaccine-guidance#section-1> (дата обращения 15.03.2021).
9. Barts MS. SARS-CoV2 vaccine advice for people with Multiple Sclerosis. Доступно по ссылке: <https://multiple-sclerosis-research.org/2021/01/bartsms-covid-19-vaccine-advice-update/> (дата обращения 15.03.2021).
10. MS International Federation. Global COVID-19 advice for people with MS. Доступно по ссылке: <https://www.msif.org/news/2020/02/10/the-coronavirus-and-ms-what-you-need-to-know/> (дата обращения 15.03.2021).
11. MS Society Medical Advisers consensus statement on MS treatment. Доступно по ссылке: <https://www.mssociety.org.uk/what-we-do/news/ms-society-medical-advisers-release-consensus-statement-covid-19-vaccines> (дата обращения 15.03.2021).
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «ЭпиВакКорона вакцина на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19». ЛП-006504-131020. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3d79aeab-fdb0-4979-816a-f5732691fc34&t (дата обращения 15.03.2021). [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «ЭпиВакКорона вакцина на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19». ЛП-006504-131020 [Instructions for the medical use of the drug «EpiVacCorona vaccine based on peptide antigens for the prevention of COVID-19». LP-006504-131020]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3d79aeab-fdb0-4979-816a-f5732691fc34&t (accessed 15.03.2021) (In Russ.)].
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Гам-Ковид-Вак-Лео комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2». ЛП-006423-250820. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=be951906-cc2c-40ff-af19-30edb36c68ad&t (дата обращения 15.03.2021). [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Гам-Ковид-Вак-Лео комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2». ЛП-006423-250820 [Instructions for the medical use of the drug «Gam-Covid-Vac-Lyo combined vector vaccine for the prevention of coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus». LP-006423-250820]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=be951906-cc2c-40ff-af19-30edb36c68ad&t (accessed 15.03.2021) (In Russ.)].
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Гам-КОВИД-Вак Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2». ЛП-006395-231020. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=be951906-cc2c-40ff-af19-30edb36c68ad&t (дата обращения 15.03.2021). [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Гам-КОВИД-Вак Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2». ЛП-006395-231020 [Instructions for the medical use of the drug «Gam-COVID-Vac Combined vector vaccine for the prevention of coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus». LP-006395-231020]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=be951906-cc2c-40ff-af19-30edb36c68ad&t (accessed 15.03.2021) (In Russ.)].
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «КовиВак вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная». ЛП-006800-190221. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=71035dbe-6178-42c0-8d36-aa54e546a65b&t (дата обращения 15.03.2021). [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «КовиВак вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная». ЛП-006800-190221. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=71035dbe-6178-42c0-8d36-aa54e546a65b&t (дата обращения 15.03.2021) (In Russ.)].

naya kontsentrovannaya ochishchennaya». LP-006800-190221 [Instructions for medical use of the drug «KoviVak vaccine coronavirus inactivated whole virion concentrated purified». LP-006800-190221]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=71035dbe-6178-42c0-8d36-aa54e546a65b&t (accessed 15.03.2021) (In Russ.).

16. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 10 от 08.02.2021. Доступно по ссылке: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_C_OVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf (дата обращения 15.03.2021). [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)». Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Versiya 10 ot 08.02.2021 [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Ministry of Health of the Russian Federation. Version 10 dated 02/08/2021]. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf (accessed 15.03.2021) (In Russ.).

17. Reyes S, Ramsay M, Ladhani S, et al. Protecting people with multiple sclerosis through vaccination. *Pract Neurol*. 2020 Dec;20(6):435-45. doi: 10.1136/practneurol-2020-002527. Epub 2020 Jul 6.

18. Farez M, Correale J, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019 Sep 24;93(13):584-94. doi: 10.1212/WNL.0000000000008157. Epub 2019 Aug 28.

19. Zrzavy T, Kollaritsch H, Rommer PS, et al. Vaccination in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front Immunol*. 2019 Aug 7;10:1883. doi: 10.3389/fimmu.2019.01883. eCollection 2019.

20. Lebrun C, Vukusic S. Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jun;31:173-88. doi: 10.1016/j.msard.2019.04.004. Epub 2019 Apr 10.

21. Bar-Or A, Freedman MS, Kremenchutzky M, et al. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013 Aug 6;81(6):552-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829e6fbf. Epub 2013 Jul 12.

22. Von Hehn C, Howard J, Liu S, et al. Immune response to vaccines is maintained in patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 Nov 15;5(1):e409. doi: 10.1212/NXI.0000000000000409. eCollection 2018 Jan.

23. Kaufman M, Pardo G, Rossman H, et al. Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014 Jun 15;341(1-2):22-7. doi: 10.1016/j.jns.2014.03.035. Epub 2014 Mar 26.

24. Kappos L, Mehling M, Arroyo R, et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 Mar 3;84(9):872-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000001302. Epub 2015 Jan 30.

25. McCarthy CL, Tuohy O, Compston DAS, et al. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology*. 2013 Sep 3;81(10):872-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a35215. Epub 2013 Aug 7.

26. Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: The VELOCE study. *Neurology*. 2020;95(14):e1999-e2008. doi: 10.1212/WNL.0000000000010380

27. Zheng C, Kar I, Kaori Chen C, et al. Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapy and the COVID19 Pandemic: Implications on the Risk of Infection and Future Vaccination. *CNS Drugs*. 2020 Sep;34(9):879-96. doi: 10.1007/s40263-020-00756-y

28. Otero-Romero S, Rodriguez-Garcia J, Vilella A, et al. Recommendations for vaccination in patients with multiple sclerosis who are eligible for immunosuppressive therapies: Spanish consensus statement. *Neurologia*. Jan-Feb 2021;36(1):50-60. doi: 10.1016/j.nrl.2020.02.006. Epub 2020 Jun 17.

29. Sellner J, Rommer PS. Multiple Sclerosis and SARS-CoV-2 Vaccination: Considerations for Immune-Depleting Therapies. *Vaccines (Basel)*. 2021 Jan 28;9(2):99. doi: 10.3390/vaccines9020099

30. Ciotti J, Valtcheva M, Cross A. Effects of MS disease-modifying therapies on responses to vaccinations: A review. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Oct;45:102439. doi: 10.1016/j.msard.2020.102439. Epub 2020 Aug 1.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.03.2021/30.03.2021/1.04.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке и участии Общероссийской общественной организации инвалидов-больных рассеянным склерозом (ОООИБРС). 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 article was published with the support and participation of All-Russian Public Organization of Disabled People with Multiple Sclerosis (PwMS RPO). 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.

Хачанова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>

Власов Я.В. <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>

Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>

Давыдовская М.В. <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>

Евдошенко Е.П. <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>

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